

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

DANIEL PAULO BORTOLUZZI

**IMPACTO DE UM AMBIENTE SIMULADO DE UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA NO DESENVOLVIMENTO E NA
GRAVIDADE DO COMPORTAMENTO SEMELHANTE AO
DELIRIUM EM MODELOS ANIMAIS DE SEPSE E
LAPAROTOMIA ESTÉRIL**

CRICIÚMA

2026

DANIEL PAULO BORTOLUZZI

**IMPACTO DE UM AMBIENTE SIMULADO DE UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA NO DESENVOLVIMENTO E NA
GRAVIDADE DO COMPORTAMENTO SEMELHANTE AO
DELIRIUM EM MODELOS ANIMAIS DE SEPSE E
LAPAROTOMIA ESTÉRIL**

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

Orientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol
Coorientador: Prof. Dr. Diogo Dominguni

CRICIÚMA

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

B739i Bortoluzzi, Daniel Paulo.

Impacto de um ambiente simulado de unidade de terapia intensiva no desenvolvimento e na gravidade do comportamento semelhante ao delirium em modelos animais de sepse e laparotomia estéril / Daniel Paulo Bortoluzzi. - 2026.

62 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2026.

Orientação: Felipe Dal Pizzol.

Coorientação: Diogo Dominghini.

1. Delírio. 2. Neurotransmissores. 3. Danos cognitivos. 4. Estudo de validação. 5. Laparotomia. 6. Sepse. 7. Unidades de terapia intensiva - Efeito fisiológico. I. Título.

CDD. 22. ed. 616.89

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 510

Com início às 9 (nove) horas, do dia 31 (trinta e um) de julho de 2026 (dois mil e vinte e seis), realizou-se, na Sala 201/Bloco R2, o seminário formal de apresentação dos resultados da Dissertação de Mestrado de **DANIEL PAULO BORTOLUZZI**, sob a orientação do **Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol** e coorientação do **Prof. Dr. Diogo Domingui** intitulada **“INCORPORAÇÃO DE UM AMBIENTE SEMELHANTE A UTI DURANTE A SEPSE E A LAPAROTOMIA ESTÉRIL NO DESENVOLVIMENTO E SEVERIDADE DE COMPORTAMENTO SEMELHANTE AO DELIRIUM EM UM MODELO ANIMAL”**. A dissertação foi examinada por uma banca constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. Fabricia Cardoso Petronilho (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovado, Profa. Dra. Jaqueline da Silva Generoso (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovado, e Profa. Dra. Amanda Valnier Steckert (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovado. Com o resultado final: APROVADO, o aluno finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os trabalhos foram concluídos às 11h (onze) horas, dos quais eu, Samiris Albano Pereira, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, lavrei a presente ata, que assino juntamente com a Profa. Dra. Josiane Budni, Coordenadora do Programa. Criciúma, 31 (trinta e um) de julho de 2026 (dois mil e vinte e seis).


Profa. Dra. Josiane Budni
Coordenadora do PPGCS


Samiris Albano Pereira
Secretária do PPGCS

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo o estilo ABNT e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Fisiopatologia Experimental do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UNESC.

Dedico este trabalho a todas as pessoas que me ajudaram nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Para que este trabalho pudesse ser desenvolvido, agradeço à muitas pessoas que passaram por essa trajetória:

Agradeço a minha namorada, Luana Budny Niero, por me acompanhar nestes anos de mestrado e ajudar no desenvolvimento desta dissertação, além de me incentivar a iniciar esta jornada. Obrigada por ser minha companheira!

Agradeço à minha família, aos meus pais, Valmir Bortoluzzi e Ana Paula Paulo Bortoluzzi, por me darem suporte para concluir mais esta etapa.

Aos professores, Dr. Felipe Dal Pizzol e Dr. Diogo Domingui, por me orientarem durante o mestrado. Obrigada pelos ensinamentos e pela amizade durante esses anos!

Às professoras Dra. Tatiana Barichello e Dra. Jaqueline Generoso por abrirem as portas para mim no laboratório e me orientarem no início da jornada que começou durante a Iniciação Científica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), pela bolsa de mestrado a mim concedida.

Aos professores que aceitam avaliar este trabalho e a todos aqueles que de alguma forma estiveram presentes durante estes dois anos na realização desta pesquisa. Todos de alguma forma contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional.

E agradeço à Deus, por me guiar nos melhores caminhos e permitir a realização deste trabalho.

*“Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com
você por onde você andar.”*

Josué 1:9

RESUMO

O *delirium* é uma síndrome neuropsiquiátrica aguda, caracterizada por alteração da consciência e da atenção, acompanhada de prejuízo em domínios cognitivos, como memória, linguagem e percepção. O risco de desenvolvimento do *delirium* é determinado por fatores predisponentes e fatores precipitantes, como lesões agudas, cirurgias, traumas ou uso de determinadas substâncias. A prevalência de *delirium* em adultos internados em UTI é alta, chegando a aproximadamente 36% e é o fator de risco mais consistente para déficits cognitivos prolongados em pacientes críticos. Diversos mecanismos celulares e moleculares têm sido implicados na fisiopatologia do *delirium*, incluindo neuroinflamação e comprometimento da barreira hematoencefálica. Apesar de sua importância, o *delirium* não é bem compreendido e é amplamente subdiagnosticado. A fisiopatologia do *delirium* permanece pouco compreendida e não existem biomarcadores que sirvam como indicadores diagnósticos ou alvos terapêuticos. Sendo assim, o aprimoramento de modelos animais visando um estudo mais aprofundado da condição é de extrema relevância. Modelos animais pré-clínicos que sobrepõem inflamação sistêmica a um contexto de envelhecimento ou demência têm potencial para serem extremamente úteis na testagem de hipóteses mecanísticas sobre a fisiopatologia do *delirium*. Levando em consideração estes pontos, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a incorporação de um ambiente semelhante ao de uma UTI na severidade, alterações comportamentais e neuroquímicas similares ao *delirium* em modelo animal de cirurgia estéril combinada com anestesia e sepse induzida por ligadura e perfuração cecal. Ratos *Wistar* machos (60 dias de idade) foram submetidos a laparotomia estéril mais propofol ou sepse induzida por ligadura e punção cecal, com ou sem exposição a um ambiente semelhante ao de UTI (12 h em exposição a uma luz de 33 W, sons de 90 dB e vibração da gaiola por 1 min a cada 20 min). Testes comportamentais (campo aberto e labirinto em Y) foram realizados em 0, 12, 24 e 36 h, juntamente com avaliações de espécies reativas de oxigênio, marcadores inflamatórios, neurotransmissores e incidência/gravidade do *delirium* após 36 h da indução dos modelos. Encontrou-se que o ambiente semelhante à UTI exacerbou déficits comportamentais consistentes com o *delirium* humano e aumentou sua gravidade. Observou-se elevações de IL-6 (hipocampo, córtex e plasma na laparotomia; hipocampo na sepse) e IL-1 β (córtex na laparotomia), juntamente com desequilíbrio aminérgico/excitatório (dopamina e noradrenalina na sepse e glutamato na laparotomia). O ambiente semelhante à UTI agravou as alterações comportamentais e neuroquímicas na cirurgia mais anestesia e na sepse, reforçando seu valor para aumentar a validade do modelo.

Palavras-chave: Modelo de *Delirium*, Validação, Neurotransmissores, Marcadores Inflamatórios, Défis Cognitivos.

ABSTRACT

Delirium is an acute neuropsychiatric syndrome characterized by altered consciousness and attention, accompanied by impairment in cognitive domains such as memory, language, and perception. The risk of developing delirium is determined by predisposing and precipitating factors, such as acute injuries, surgeries, trauma, or the use of certain substances. The prevalence of delirium among adults admitted to the ICU is high, reaching approximately 36%, and it is the most consistent risk factor for prolonged cognitive deficits in critically injured patients. Several cellular and molecular mechanisms have been implicated in the pathophysiology of delirium, including neuroinflammation and impairment of the blood-brain barrier. Despite its importance, delirium is not well understood and is widely underdiagnosed. The pathophysiology of delirium remains poorly understood, and there are no biomarkers that serve as diagnostic indicators or therapeutic targets. Therefore, the refinement of animal models aimed at a more in-depth study of the condition is of extreme importance. Preclinical animal models that superimpose systemic inflammation upon a context of aging or dementia have the potential to be extremely useful in testing mechanistic hypotheses regarding the pathophysiology of delirium. Taking these points into consideration, the objective of this research was to evaluate the incorporation of an ICU-like environment on the severity, behavioral and neurochemical changes like delirium in an animal model of sterile surgery combined with anesthesia and sepsis induced by cecal ligation and perforation. Male Wistar rats (60 days old) underwent sterile laparotomy plus propofol or sepsis induced by cecal ligation and puncture, with or without exposure to an ICU-like environment (12 h of exposure to a 33 W light, 90 dB sounds, and cage vibration for 1 min every 20 min). Behavioral tests (open field and Y-maze) were performed at 0, 12, 24, and 36 h, along with assessments of reactive oxygen species, inflammatory markers, neurotransmitters, and the incidence/severity of delirium 36 h after model induction. It was found that the ICU-like environment exacerbated behavioral deficits consistent with human delirium and increased its severity. We observed elevations in IL-6 (hippocampus, cortex, and plasma in the laparotomy group; hippocampus in the sepsis group) and IL-1 β (cortex in the laparotomy group), along with an aminergic/excitatory imbalance (dopamine and norepinephrine in the sepsis group and glutamate in the laparotomy group). The ICU-like environment exacerbated behavioral and neurochemical changes in surgery plus anesthesia and in sepsis, reinforcing its value in enhancing the model's validity.

Keywords: Delirium Model, Validation, Neurotransmitters, Inflammatory Markers, Cognitive Deficits.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre os comportamentos locomotores e exploratórios no modelo de anestesia mais laparotomia.	39
Figura 2 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre os comportamentos locomotores e exploratórios no modelo de sepse induzida por ligadura e perfuração cecal.....	40
Figura 3 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre os comportamentos exploratórios no modelo de anestesia mais laparotomia.	41
Figura 4 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre os comportamentos exploratórios no modelo de sepse induzida por ligadura e perfuração cecal.	43
Figura 5 - Efeitos do ambiente de UTI sobre parâmetros inflamatórios e oxidativos no modelo de anestesia mais laparotomia.	44
Figura 6 - Efeitos do ambiente de UTI sobre parâmetros inflamatórios e oxidativos no modelo de sepse.....	45
Figura 7 - Efeitos do ambiente de UTI sobre dosagem de neurotransmissores no modelo de anestesia mais laparotomia.	46
Figura 8 - Efeitos do ambiente de UTI sobre dosagem de neurotransmissores no modelo de sepse.....	47
Figura 9 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI na incidência e gravidade do <i>delirium</i> em modelos de anestesia mais laparotomia e sepse.	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ANOVA	Análise De Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHE	Barreira Hematoencefálica
CARS	Síndrome Da Resposta Anti-Inflamatória Compensatória
CAT	Catalase
CEP	Comissão De Ética No Uso De Animais
CLAE	Cromatografia Líquida De Alta Eficiência
CLP	Ligadura e Perfuração Cecal
CONCEA	Conselho Nacional De Controle De Experimentação Animal
DAMPs	Padrões Moleculares Associados A Danos
DCF	Diclorofluoresceína Fluorescente
DCFH	Diclorofluoresceína
DCFH-DA	2,7-diclorofluoresceína diacetato
DOP	Dopamina
DPO	<i>Delirium</i> Pós-Operatório
EEG	Eletroencefalográficos
ELISA	Ensaio De Imunoabsorção Enzimática
EROs	Espécies Reativas De Oxigênio
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GLU	Glutamato
GSH-Px	Glutathione Peroxidase
HMGB1	Proteína Do Grupo De Alta Mobilidade 1
i.p.	Intraperitoneal
IFNs	Interferons
IGF	Fator De Crescimento Semelhante À Insulina
IL	Interleucina
ILAS	Instituto Latino-Americano De Sepsis
LPS	Lipopolissacarídeo
NFL	Neurofilamento Leve
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NIDUS	Do inglês - <i>Network for Investigation of Delirium: Unifying Scientists</i>

NOR	Noradrenalina
NSE	Enolase Específica De Neurônios
OPA	2-O-ftalaldeído
PAMPs	Padrões Moleculares Associados A Patógenos
PCR	Proteína C Reativa
PPRs	Receptores De Reconhecimento Padrão
qSOFA	Do Inglês - <i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
s.c.	Subcutânea
S100B	Proteína B De Ligação Ao Cálcio S100
SOD	Superóxido Dismutase
SOFA	Do Inglês - <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TCR	Receptor De Células T
TLR	Receptores <i>Toll-Like</i>
TNF- α	Fator De Necrose Tumoral Alfa
UNESC	Universidade Do Extremo Sul Catarinense
UTI	Unidade De Terapia Intensiva
UV/VIS	Ultravioleta/Visível

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 <i>DELIRIUM</i>	16
1.2 SEPSE.....	20
1.2.1 Fisiopatologia da sepse	22
1.2.2 Sepse e o sistema nervoso central	24
1.3 LAPAROTOMIA	26
1.4 UTI: VARIÁVEIS QUE AUMENTAM O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE <i>DELIRIUM</i>	27
2. OBJETIVOS	29
2.1 OBJETIVO GERAL.....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3 MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	30
3.2 CONDIÇÕES DA INDUÇÕES DOS MODELOS EXPERIMENTAIS.....	31
3.2.1 Modelo de Laparotomia.....	31
3.2.2 Indução de sepse por Ligadura e Perfuração Cecal (CLP)	31
3.2.3 Indução do Ambiente de UTI	32
3.3 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL.....	32
3.3.1 Avaliação neurocognitiva.....	32
3.3.1.1 Teste de campo aberto	33
3.3.1.2 Teste de preferência pelo braço novo no labirinto em Y.....	33
3.4 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	33
3.4.1 Quantificação de citocinas	33
3.4.2 Quantificação de Espécies Reativas de Oxigênio.....	34
3.4.3 Quantificação de Neurotransmissores	34
3.5 DESTINO DAS COBAIAS.....	36
3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	36
3.6.1 Cálculo do escore Z.....	36
4. RESULTADOS	38
4.1 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL.....	38
4.1.1 Campo aberto.....	38

4.1.2 Teste de preferência pelo braço novo no labirinto em Y	40
4.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	43
4.2.1 Parâmetros inflamatórios e oxidativos	43
4.2.2 Níveis de neurotransmissores cerebrais	45
4.3 INCIDÊNCIA E GRAVIDADE DO <i>DELIRIUM</i>	47
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS.....	55

1. INTRODUÇÃO

1.1 *DELIRIUM*

Os distúrbios neurocognitivos perioperatórios, incluindo o *delirium* pós-operatório (DPO), são caracterizados por uma série de comprometimentos cognitivos, como perda de memória, dificuldades de concentração e comprometimento da função executiva, que podem surgir após procedimentos cirúrgicos. A patogênese é complexa e pode envolver neuroinflamação pós-operatória, estresse oxidativo, disfunção da autofagia e comprometimento da função sináptica (Zhang *et al.*, 2026). O DPO está relacionado ao aumento do tempo de internação hospitalar, alta para cuidados de longa duração, mortalidade e maiores custos e ineficiência do sistema de saúde (Xiang *et al.*, 2023).

O *delirium* é uma síndrome neuropsiquiátrica aguda, caracterizada por alteração da consciência e da atenção, acompanhada de prejuízo em outros domínios cognitivos, como memória, linguagem e percepção (Fick *et al.*, 2017; Wilson *et al.*, 2020). Sua manifestação clínica é variável, podendo ir desde rebaixamento do nível de consciência até hipervigilância e agitação (Williams; Dhesi; Partridge, 2020). Trata-se de uma condição multifatorial, frequentemente associada a sofrimento significativo para pacientes e cuidadores (Keenan; Jain, 2022).

A incidência de DPO relatada chega a 50%–70% em populações de alto risco (Xiang *et al.*, 2023). O *delirium* pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais frequente em idosos devido à sua maior vulnerabilidade. A prevalência e a incidência do *delirium* em pacientes idosos internados em enfermarias clínicas é de 23,6% e de 13,5%, respectivamente (Wu *et al.*, 2025). A incidência do *delirium* é dinâmica, e fatores como cirurgia podem alterar os valores. Por exemplo, a incidência DPO em idosos, está correlacionada ao tipo de cirurgia, variando de 10 a 32% (cirurgias ortopédicas 20%, vasculares 14%, coluna vertebral 13%, cardíacas 32%, colorretais 14%, abdominais 30%, urológicas 10% e mistas 26%) (Igwe *et al.*, 2023). A prevalência de *delirium* em adultos internados em UTI é de 35,7% (Leong *et al.*, 2025) e é o fator de risco mais consistente para déficits cognitivos prolongados em pacientes críticos (Girard *et al.*, 2010; Wilcox; Girard; Hough, 2021).

O risco de desenvolvimento do *delirium* é determinado por fatores predisponentes — relacionados ao histórico clínico do paciente — e fatores precipitantes, como lesões agudas, traumas ou uso de determinadas substâncias (Wilson *et al.*, 2020). Entre os principais fatores de risco estão hipoglicemia, hipotensão arterial, hipoxemia/hipercapnia, sepse, distúrbios

hidroeletrolíticos (como hipo/hipernatremia), além da interrupção ou alteração de medicamentos psicoativos (Stollings *et al.*, 2021). Além disso, outros fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de *delirium* incluem idade avançada, fragilidade, uso de contenção física durante a hospitalização, histórico de quedas prévias, doença grave e comprometimento cognitivo (Ormseth *et al.*, 2023). Já o nível de escolaridade tem-se mostrado como um fator de proteção contra o *delirium* (Ormseth *et al.*, 2023). Os 20 fatores de risco clinicamente mais relevantes associados ao surgimento do *delirium*, estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 – Fatores de riscos mais relevantes para o desenvolvimento do *delirium*.

Fatores de risco			Exemplos
Anormalidades eletrolíticas e desequilíbrio hídrico	e		Distúrbios eletrolíticos; hipovolemia; hipervolemia.
Distúrbios e lesões neurológicas			Todas as doenças neurológicas (por exemplo, neoplasias do sistema nervoso central, acidente vascular cerebral, hemorragia intracraniana, meningite).
Deficiências (nutricionais)			Deficiências nutricionais (por exemplo, desnutrição, baixa proteína/albumina sérica, baixa ingestão calórica, distúrbios de má absorção (por exemplo, doença celíaca) e hipovitaminose.
Idade e sexo			Idade (>65 anos) e sexo (m > f).
Funcionamento cognitivo			Déficits cognitivos basais. A presença de demência mais que dobra o risco de delirium pós-operatório.
Estados de intoxicação e abstinência aguda por substâncias			Intoxicação aguda por substâncias ilícitas e estados de abstinência, particularmente síndromes de abstinência de agentes depressores do Sistema Nervoso Central.
Trauma			Traumatismos e lesões físicas, insolação, hipertermia e hipotermia, queimaduras graves, procedimentos cirúrgicos.
Endocrinopatias			Distúrbios endócrinos, uso de corticosteroides exógeno, hiperglicemia/hipoglicemia.
Transtornos psiquiátricos	comportamentais-		Depressão, esquizofrenia e transtorno bipolar.
Uso de medicamentos e outras síndromes tóxicas			Diversos agentes farmacológicos são altamente delirantes. Entre os mais comuns estão os sedativos hipnóticos (p. ex., agentes GABAérgicos, como benzodiazepínicos, barbitúricos e propofol).
Estados de anemia, anóxia, hipóxia e baixa perfusão/oxigenação			Qualquer condição que possa contribuir para a diminuição da oxigenação.
Infecções			Pneumonia, infecções do trato urinário, sepse, infecções virais, encefalite, meningite, malária, abscesso cerebral e HIV/AIDS.

Estímulos nocivos (dor)	Tanto a dor quanto os medicamentos usados para o tratamento da dor.
Falência (de órgão)	A falência de órgãos terminais (por exemplo, insuficiência hepática, cardíaca e renal).
Pontuação Apache (gravidade da doença)	Aumenta drasticamente para cada ponto adicional na escala de gravidade da doença <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
Isolamento e privação sensorial	Isolamento social, diminuição da estimulação intelectual.
Luz, sono e ritmo circadiano	Privação de sono, distúrbios do sono e distúrbios do ciclo sono-vigília.
Uremia e outros distúrbios metabólicos	Distúrbios metabólicos: acidose, alcalose e etc.
Restrições e imobilidade	O uso de contenção física e outras tecnologias de imobilização externa (por exemplo, tubos endotraqueais).
<i>Delirium</i> de emergência	Recuperação da sedação, coma ou paralisia induzidas por medicamentos.

Fonte: Adaptado de Maldonado (2018).

Diversos mecanismos celulares e moleculares têm sido implicados na fisiopatologia do *delirium*, incluindo neuroinflamação, comprometimento da barreira hematoencefálica (BHE), alterações associadas ao envelhecimento e a doenças neurodegenerativas relacionadas à idade (Smith *et al.*, 2024). O *delirium* é uma forma potencialmente grave de encefalopatia aguda, com alterações flutuantes na atenção e cognição (Dal-Pizzol *et al.*, 2024). Destaca-se a inflamação cerebral, com ativação da micróglia como processo central da sua fisiopatologia (Dal-Pizzol *et al.*, 2024), assim como a disfunção colinérgica hipocampal como um dos principais desencadeantes (Wilson *et al.*, 2020). Alterações noradrenérgicas e excesso de dopamina também estão associados ao *delirium*, tanto nas formas hiperativas quanto hipoativas (Hollinger *et al.*, 2015; Inouye; Ferrucci, 2006). O desequilíbrio dopaminérgico pode gerar sintomas como agitação, alterações de humor e prejuízos na atenção, reforçando a importância do manejo adequado dos fatores que afetam esses neurotransmissores (Inouye; Ferrucci, 2006; Safavynia; Goldstein, 2018).

Embora ainda não completamente esclarecida, a fisiopatologia dos déficits cognitivos de longo prazo sugere que a resposta inflamatória inicial associada ao *delirium* pode levar à ativação das células microgliais, contribuindo para um estado crônico de neuroinflamação e neurotoxicidade, o que ajuda a explicar os danos cognitivos persistentes observados (Sweis; Ortiz; Biller, 2016; Tauber *et al.*, 2021; Tsuruta; Oda, 2016; Wilcox; Girard; Hough, 2021).

O diagnóstico de *delirium* baseia-se na avaliação clínica e, embora vários biomarcadores não específicos tenham sido associados ao *delirium* e aos estados clínicos concomitantes, nenhum foi especificamente validado como diagnóstico ou alvo terapêutico em seres humanos (Smith *et al.*, 2024). A tabela 2 traz as interleucinas (IL) e outras citocinas, assim como proteínas que são associadas ao *delirium*.

Tabela 2 – Biomarcadores envolvidos na fisiopatologia do *delirium*.

Biomarcador	Associação com <i>delirium</i>
IL-6	Envolvida em vias neuroinflamatórias.
IL-8	Ativa e recruta neutrófilos para o local da infecção; a IL-8 pré-operatória pode prever um risco pós-operatório aumentado.
PCR (proteína C-reativa)	Reagente de fase aguda que indica inflamação sistêmica; valores mais altos predizem maior risco de <i>delirium</i> subsequente.
IGF (fator de crescimento semelhante à insulina)	Protege os neurônios da apoptose induzida por citocinas; níveis baixos estão associados a maior risco de <i>delirium</i> em idosos hospitalizados.
TNF- α (fator de necrose tumoral alfa)	Citocina pleiotrópica envolvida em processos homeostáticos da imunidade; valores mais elevados associados ao <i>delirium</i> no dia seguinte em pacientes críticos.
IL-10	Inibe a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias.
S100B (proteína B de ligação ao cálcio S100)	Proteína multifuncional expressa por células da glia; valores mais altos estão associados a um <i>delirium</i> mais prolongado durante doenças críticas.
NSE (enolase específica de neurônios)	Enzima citosólica de neurônios e células neuroendócrinas, e marcador sanguíneo periférico de lesão neuronal; níveis plasmáticos mais elevados na admissão associados a maior risco de <i>delirium</i> na UTI.
NFL (neurofilamento leve)	Proteína citoesquelética específica de neurônios; maior aumento plasmático associado a maior risco de <i>delirium</i> pós-operatório.

Fonte: Adaptado de Smith *et al.* (2024).

Apesar de sua importância, o *delirium* não é bem compreendido e é amplamente subdiagnosticado. Os avanços fundamentais no diagnóstico e tratamento do *delirium* estão atrasados. A fisiopatologia do *delirium* permanece pouco compreendida e não existem biomarcadores que sirvam como indicadores diagnósticos ou alvos terapêuticos. Embora o número de medidas para triagem e diagnóstico de *delirium* tenha aumentado na última década, a proporção de pacientes com *delirium* não diagnosticado permanece alta (Fick *et al.*, 2017).

Sendo assim, o aprimoramento de modelos animais visando um estudo mais aprofundado da doença é de extrema relevância. Modelos animais pré-clínicos que sobrepõem inflamação sistêmica a um contexto de envelhecimento ou demência têm potencial para serem extremamente úteis na testagem de hipóteses mecanísticas sobre a fisiopatologia do *delirium*, seus efeitos a longo prazo na progressão da doença subjacente e na avaliação da responsividade a intervenções farmacológicas (Schreuder *et al.*, 2017).

Dentre estes modelos que levam a uma inflamação sistêmica em diferentes níveis, temos a sepse, como um modelo de alta inflamação com um curso inflamatório mais prolongado (Seemann; Zohles; Lupp, 2017) e a laparotomia combinada com anestesia, onde níveis elevados de citocinas inflamatórias no córtex frontal (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e hipocampo (IL-1 β e IL-8) são encontrados (Huang *et al.*, 2018)

1.2 SEPSE

A sepse é um importante problema de saúde global, caracterizada por uma resposta desregulada do hospedeiro à uma determinada infecção causada por bactérias, vírus, fungos ou parasitas, levando à inflamação sistêmica e à falência de múltiplos órgãos, sendo um importante problema de saúde global, apesar dos avanços científicos em sua compreensão e gestão fisiopatológica (Miranda *et al.*, 2022; Rudd *et al.*, 2020).

Em 2017, estimou-se que 48,9 milhões de novos casos de sepse foram registrados em todo o mundo, e 11 milhões de óbitos relacionados à sepse foram relatados, representando 19,7% de todas as mortes globais (Rudd *et al.*, 2020). No Brasil em 2025, de acordo com o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS), a taxa de letalidade de pacientes diagnosticados com sepse foi de 22,4% e com choque séptico de 52,1%, somando pacientes atendidos tanto em hospitais públicos e privados (ILAS, 2025). A letalidade do choque séptico é consideravelmente maior pois trata-se de uma forma de sepse na qual as anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas subjacentes são suficientemente profundas para aumentar substancialmente a gravidade do caso (Singer *et al.*, 2016).

O risco de mortalidade aumenta conforme a gravidade da disfunção orgânica, mensurada por *scores* como o SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment* - Avaliação Sequencial de Falência Orgânica), que tem como objetivo identificar pacientes infectados com maior probabilidade de apresentarem evolução desfavorável (Bauer *et al.*, 2020; Singer *et al.*, 2016). Uma alteração na pontuação total do SOFA de 2 pontos ou mais em relação ao valor basal representa uma disfunção orgânica. A pontuação basal do SOFA deve ser considerada

zero, a menos que o paciente apresente disfunção orgânica preexistente (aguda ou crônica) antes do início da infecção. Pacientes com pontuação SOFA de 2 ou mais apresentaram risco de mortalidade geral de aproximadamente 10% em uma população hospitalar geral com suspeita de infecção (Singer *et al.*, 2016). Em pacientes com sepse e choque séptico no Brasil em 2025, a média do *score* SOFA foi de $4,5 \pm 3,7$ (ILAS, 2025).

Nos Estados Unidos, a mortalidade relacionada à sepse permanece estável, respondendo por 6% a 7% de todas as mortes, com predominância em ambiente hospitalar e presença de disparidades significativas por raça e gênero (Prest; Sathananthan; Jeganathan, 2021). A presença de comorbidades, como doença renal crônica, malignidade, insuficiência cardíaca congestiva e doença hepática, eleva ainda mais o risco de óbito em pacientes sépticos (Araújo; Pardini; Lima, 2023; Hong *et al.*, 2025; Ye *et al.*, 2023).

A rapidez e a qualidade do atendimento são fatores críticos para a redução da mortalidade por sepse (Evans *et al.*, 2021). A implementação de protocolos estruturados em ambientes de emergência e internação demonstrou reduzir a mortalidade hospitalar (Seminari *et al.*, 2023). Além disso, os desfechos a longo prazo também são impactados: pacientes que sobrevivem à sepse apresentam taxas mais altas de reinternação, custos de saúde e mortalidade a longo prazo quando comparados a controles sem sepse (Farrah *et al.*, 2021).

A abordagem atual para o diagnóstico da sepse baseia-se na definição de consenso Sepsis-3, segundo a qual a doença é caracterizada pela (1) presença de infecção suspeita ou documentada associada à (2) disfunção orgânica potencialmente fatal decorrente de uma resposta desregulada do hospedeiro. Na prática clínica, essa disfunção orgânica é operacionalizada por um aumento de ≥ 2 pontos no *escore* SOFA em relação à condição basal (Alrawashdeh; Klompas; Rhee, 2024). A suspeita de infecção é geralmente baseada na combinação de avaliação clínica, achados laboratoriais e início de investigação diagnóstica, como a obtenção de culturas e exames de imagem (Seymour *et al.*, 2019). A disfunção orgânica é avaliada por meio da pontuação SOFA, que incorpora parâmetros de seis sistemas orgânicos (cérebro, respiratório, cardiovascular, fígado, rim e hemostasia) (Alrawashdeh; Klompas; Rhee, 2024; Ranzani *et al.*, 2025).

Para uma avaliação rápida à beira do leito, especialmente em pacientes fora da unidade de terapia intensiva, pode-se utilizar o *escore* qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*), composto por três critérios: alteração do estado mental, pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg e frequência respiratória ≥ 22 incursões por minuto. Um *escore* ≥ 2 identifica pacientes com maior risco de evolução desfavorável e mortalidade, embora o qSOFA seja uma

ferramenta prognóstica e não um instrumento diagnóstico para sepse (Alrawashdeh; Klompas; Rhee, 2024; Yealy *et al.*, 2021).

A avaliação laboratorial inclui a medição do lactato, que, se elevado (>2 mmol/L), pode indicar hipoperfusão tecidual e está associado a piores desfechos (Yealy *et al.*, 2021). Biomarcadores como a procalcitonina e a pro-adrenomedulina regional média podem auxiliar no diagnóstico e na estratificação de risco, mas nenhum biomarcador é definitivo para sepse, devendo seu uso ser adjuvante à avaliação clínica (Spoto *et al.*, 2020).

Os tratamentos atualmente recomendados para sepse são baseados em intervenções rápidas e protocoladas visando o controle da infecção, a estabilização hemodinâmica e o suporte de órgãos (Evans *et al.*, 2021). As principais intervenções incluem administração rápida de antibióticos de amplo espectro; ressuscitação volêmica com fluidos; suporte vasopressor, quando indicado; terapias adjuvantes, como corticosteroides e transfusão sanguínea em situações específicas, imunomodulação, e suporte de órgãos, como ventilação mecânica e terapia renal substitutiva, conforme necessidade clínica (Evans *et al.*, 2021; Seymour; Rosengart, 2015; Yealy *et al.*, 2021).

1.2.1 Fisiopatologia da sepse

A sepse é uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (Poll *et al.*, 2017; Singer *et al.*, 2016). Atualmente, reconhece-se que a sepse envolve a ativação precoce de respostas pró e anti-inflamatórias (vias imunológicas), juntamente com grandes modificações em vias não imunológicas, como as cardiovasculares, neuronais, autonômicas, hormonais, bioenergéticas, metabólicas e de coagulação, todas com significado prognóstico. A disfunção orgânica, mesmo quando grave, não está associada à morte celular substancial (Singer *et al.*, 2016).

A resposta imune na sepse pode ser caracterizada por uma fase de hiperinflamação mediada por citocinas (tempestade de citocinas) pelo sistema imune inato, e uma fase de hipoinflamação (paralisia imune ou imunossupressão) que podem ou não co-existir (Deng *et al.*, 2017). As principais respostas pró-inflamatórias durante a sepse incluem a ativação do sistema complemento, do sistema de coagulação, do endotélio vascular, dos neutrófilos e das plaquetas, enquanto a supressão imunológica é causada principalmente pela reprogramação das células apresentadoras de antígenos e pela apoptose e exaustão dos linfócitos (Poll *et al.*, 2017).

O desencadeamento da sepse depende das relações estabelecidas entre os microrganismos e o hospedeiro, para que haja uma ativação exacerbada da resposta imune inata,

causada pelo reconhecimento de um patógeno. Certos microrganismos contêm constituintes moleculares, denominados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). A interação entre microrganismo e hospedeiro se inicia pelo reconhecimento das substâncias do agente etiológico (PAMPs), que em nível celular, acontece pelos receptores de reconhecimento padrão (PPRs), sendo os mais comuns os receptores *Toll-Like* (TLR), os quais são expressos por células do sistema imune inato, que tornam-se altamente proliferativas na tentativa de eliminar a infecção o mais rápido possível (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023; Parolini, 2025; Poll *et al.*, 2017). O sistema imunológico adaptativo também atua, levando à ativação de células T auxiliares e células T citotóxicas por meio da ativação do receptor de células T (TCR). A subsequente diferenciação e proliferação dessas células leva a uma resposta imune adaptativa altamente específica (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023; Nedeva, 2021).

A ligação de PAMPs aos TLRs resulta em transdução de sinal, causando a translocação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) para o núcleo celular. Isso leva à expressão de genes de ativação precoce, incluindo várias interleucinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-12, IL-18, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferons (IFNs). Esses fatores subsequentes causam a ativação de outras citocinas (por exemplo, IFN- γ , IL-6, IL-8), vias do complemento e da coagulação e, por retroalimentação negativa, a regulação negativa de componentes do sistema imunológico adaptativo (Hotchkiss *et al.*, 2016; Jarczak; Kluge; Nierhaus, 2021).

A ativação dessas vias leva a tempestade de citocinas, que é caracterizada por distúrbios imunológicos que levam a uma inflamação sistêmica, hiperinflamação e falência múltipla de órgãos. Níveis elevados de IL-6 são encontrados na tempestade de citocinas. A IL-6 produzida rapidamente induz células em diversos tecidos, particularmente no fígado, a produzirem várias proteínas de fase aguda, incluindo Proteína C Reativa (PCR), hepcidina, proteína amiloide sérica A, trombopoietina, fibrinogênio, antitripsina e componente C3 do complemento. A IL-6 induz, direta ou indiretamente, lesão endotelial vascular por meio da desestruturação da VE-caderina e do aumento da expressão do receptor C5a nas células endoteliais vasculares, o que leva ao extravasamento vascular. Além disso, a IL-6 desencadeia a ativação da cascata de coagulação por meio da regulação positiva dos fatores teciduais em monócitos, promovendo subsequentemente a ativação da trombina e acelerando a formação do coágulo de fibrina. Assim, a maioria das funções endoteliais é comprometida na sepse, levando à formação de microtrombos, edema tecidual, extravasamento intersticial e desregulação do tônus vascular (Kang; Kishimoto, 2021; Raia; Zafrani, 2022).

A cascata inflamatória resultante é intensificada pelo recrutamento de leucócitos, promovendo a quimiotaxia de neutrófilos, os quais contribuem para a perpetuação da resposta

imune por meio da fagocitose e da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Jacobi, 2022). Além disso, a HMGB1 (proteína do grupo de alta mobilidade 1) foi reavaliada como uma proteína prototípica de padrão molecular associado a danos (DAMP) e, juntamente com seu homólogo exógeno, o PAMP, completa o sistema de alarme do organismo contra distúrbios na homeostase. No plasma de pacientes com choque séptico frequentemente são encontradas composições de citocinas pró-inflamatórias associadas a altos níveis de HMGB1 e alta mortalidade (Xue *et al.*, 2021).

Paralelamente à resposta pró-inflamatória, o organismo ativa mecanismos imunorregulatórios mediados principalmente pelas interleucinas IL-4 e IL-10, caracterizando a Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória (CARS). Entretanto, na sepse, a produção excessiva e desregulada de espécies reativas de oxigênio (EROs) por células inflamatórias contribui para a lesão tecidual, amplifica a resposta inflamatória, promove disfunção endotelial e aumenta a permeabilidade microvascular (Iba; Levy, 2020). Dessa forma, embora vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias sejam ativadas concomitantemente, o desequilíbrio entre essas respostas pode resultar em inflamação persistente, imunossupressão e disfunção progressiva de múltiplos órgãos (Jarczak; Kluge; Nierhaus, 2021).

O sistema endócrino também reage para executar a resposta do organismo contra a sepse. Há um distúrbio nas funções endócrinas com alterações em diversas vias hormonais, como disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O aumento do cortisol é evidente durante toda a fase aguda, juntamente com alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, no eixo hormônio do crescimento-IGF-1, no eixo insulina-glicose, na leptina, nas catecolaminas, no eixo renina-angiotensina-aldosterona, na grelina, no glucagon, no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e no fator de crescimento de fibroblastos 21. Posteriormente, os sistemas endócrinos se esgotam, resultando em deficiência hormonal absoluta ou relativa, proporcional à gravidade da doença. O perfil hormonal se altera substancialmente como consequência de mediadores inflamatórios e produtos microbianos, levando a níveis inapropriadamente baixos de vasopressina, síndrome do eutireoidismo doente, redução da responsividade adrenal, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperleptinemia, contribuindo para diversas manifestações clínicas (Gheorghiuță *et al.*, 2015; Mehdi *et al.*, 2025).

1.2.2 Sepse e o sistema nervoso central

O cérebro é um dos primeiros órgãos afetados durante o desenvolvimento da sepse, resultando em disfunção cerebral na fase aguda devido ao estresse oxidativo, comprometimento

do metabolismo energético, aumento de citocinas pró-inflamatórias e apoptose (Santos *et al.*, 2019). Uma característica relevante da sepse é a presença de encefalopatia seguida de ativação microglial e a consequente expressão de mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas) e estresse oxidativo (Córneo *et al.*, 2022).

Inicialmente, com a inflamação sistêmica periférica, ocorre um aumento da permeabilidade da BHE, através da disfunção das metaloproteinases. Com isso, há ativação microglial (aumento de Iba1) e, em menor grau, ativação dos astrócitos que liberam citocinas, quimiocinas e EROs adicionais, perpetuando as manifestações agudas. Evidências indicam que o estresse oxidativo agudo no cérebro de ratos submetidos à ligadura e perfuração cecal (CLP) pode desempenhar um papel na manifestação de sintomas do sistema nervoso central ao longo da progressão da sepse, relacionado com a alta mortalidade (Petronilho *et al.*, 2012).

Clinicamente, esses processos fisiopatológicos se manifestam por meio da encefalopatia associada à sepse, complicação neurológica comum, que é caracterizada por disfunção cerebral difusa secundária à infecção em outras partes do corpo, sem infecção evidente do sistema nervoso central. As citocinas envolvidas neste processo, causam ativação microglial, perpetuando a produção de citocinas inflamatórias e EROs. O lipopolissacarídeo (LPS), as citocinas e o óxido nítrico produzidos periféricamente causam danos adicionais à BHE, criando um ciclo vicioso de lesão cerebral, causando disfunção mitocondrial e apoptose. O desequilíbrio de aminoácidos devido à proteólise muscular excessiva é responsável pela produção de falsos neurotransmissores, que também podem contribuir para a patogênese da encefalopatia associada à sepse (Chaudhry; Duggal, 2014). A fase aguda é caracterizada por *delirium* e alteração do estado mental, como consequência, déficits de memória e dificuldades de aprendizagem, alteração do ciclo sono/vigília, desorientação, atenção prejudicada e/ou pensamento desorganizado são observados tanto em pacientes quanto em modelos animais. Às vezes, atividade motora exagerada com agitação e/ou alucinações podem ser observadas e agitação e sonolência podem ocorrer alternadamente (Dominguini *et al.*, 2021; Sonnevile *et al.*, 2013).

As vias colinérgicas e serotoninérgicas são as principais vias neurotransmissoras que foram implicadas no desenvolvimento do *delirium*. A ativação dos receptores colinérgicos modula a cognição, a excitação, a aprendizagem e a memória, que são as principais funções cerebrais afetadas pelo *delirium*. A síntese de acetilcolina é vulnerável a diferentes estressores, como deficiências no metabolismo energético e inflamação (Tomasi *et al.*, 2015). Já a norepinefrina, uma monoamina essencial e vasopressora de primeira linha no choque séptico, exerce efeitos imunomoduladores significativos. Dados experimentais e clínicos demonstram

que a norepinefrina atenua a produção de citocinas pró-inflamatórias, aumenta citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, e prejudica a geração de EROs em células imunes. Esses efeitos contribuem para a imunossupressão e podem comprometer a defesa do hospedeiro, potencialmente exacerbando a imunoparalisia induzida pela sepse e aumentando a suscetibilidade a infecções secundárias. Em contraste, vasopressores alternativos, como a vasopressina, não apresentam essas propriedades imunomoduladoras (Stolk *et al.*, 2020; Stolk *et al.*, 2016; Thoppil *et al.*, 2023).

A sepse também induz alterações marcantes no metabolismo do triptofano, o que afeta as vias da serotonina e da quinurenina. Pacientes com choque séptico apresentam redução significativa de triptofano plasmático e serotonina plaquetária, aumento da atividade da monoamina oxidase e níveis elevados de metabólitos de serotonina (por exemplo, ácido 5-hidroxiindolacético), indicando renovação e degradação aceleradas da serotonina. Além disso, o aumento da atividade da indoleamina 2,3-dioxigenase leva a níveis mais altos de quinurenina, refletindo uma mudança no catabolismo do triptofano. Essas alterações metabólicas se correlacionam com a disfunção orgânica e a instabilidade hemodinâmica, incluindo hipotensão e necessidades de norepinefrina, mas não estão diretamente associadas à sobrevivência (Troché *et al.*, 2020).

Estudos em animais e humanos revelam alterações na da serotonina e dopamina no cérebro após a sepse, com diminuição dos níveis em hipocampo e córtex frontal. Esses distúrbios neuroquímicos estão implicados no comprometimento cognitivo observado na encefalopatia associada à sepse. Por exemplo, níveis diminuídos de serotonina no hipocampo e no córtex estão associados a déficits de aprendizagem e memória em modelos de sepse, e a modulação farmacológica da sinalização serotoninérgica (por exemplo, com inibidores seletivos da recaptação da serotonina) pode melhorar a disfunção cognitiva (Browne *et al.*, 2022; Shimizu *et al.*, 1999; Zhang *et al.*, 2024). De fato, indivíduos que sobrevivem à sepse podem desenvolver disfunções cognitivas persistentes, como prejuízos na memória, na atenção e na capacidade de concentração. Muitos deles não conseguem retomar suas ocupações profissionais anteriores (Dominguini *et al.*, 2021), e muitos pacientes apresentaram desempenho insatisfatório em avaliações comportamentais (Andonegui *et al.*, 2018).

1.3 LAPAROTOMIA

A neuroinflamação refere-se à resposta inflamatória periférica desencadeada por cirurgia, trauma ou infecção. Ela causa a passagem de muitos mediadores inflamatórios através

da BHE, induzindo danos aos neurônios e sinapses centrais. Os modelos cirúrgicos em animais são comumente usados para avaliar respostas inflamatórias pós-operatórias e função cognitiva. A cirurgia causa trauma estéril e o dano celular resultante desencadeia os DAMPs (Xiao *et al.*, 2023). Distúrbios neurológicos pós-operatórios são vivenciados principalmente como déficits de memória por idosos, afetando seriamente sua qualidade de vida, mas os mecanismos fisiopatológicos específicos ainda não estão claros (Zhang *et al.*, 2020).

O estresse cirúrgico causa inflamação e ativação imunológica, o que leva a uma resposta inflamatória local e a uma cascata sistêmica de moléculas de sinalização inflamatória, além de induzir, manter e agravar a neuroinflamação. A neuroinflamação perioperatória pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da disfunção cognitiva, no envelhecimento acelerado dos neurônios, distúrbios neuroendócrinos e distúrbios do ritmo circadiano. Após o trauma cirúrgico, o sistema imunológico inato é ativado de maneira dependente de NF- κ B, levando à liberação de múltiplos mediadores pró-inflamatórios e promovendo a migração de macrófagos derivados de monócitos para o parênquima cerebral. A proteína HMGB1 é um DAMP típico que atua tanto como fator nuclear quanto como proteína secretada e está envolvida na regulação de vários processos inflamatórios (Xiao *et al.*, 2023; Zhichao *et al.*, 2022). A cirurgia pode levar a um nível elevado de citocinas pró-inflamatórias na circulação sistêmica, como a IL-6 e o TNF- α , que estão intimamente associadas à cascata neuroinflamatória que acompanha a ruptura da BHE (Li *et al.*, 2021).

Já o papel da anestesia na ocorrência e no desenvolvimento da disfunção cognitiva pós-operatória ainda não está claro. No entanto, anestésicos inalatórios podem causar neurotoxicidade na forma de deposição de beta-amiloide e o anestésico intravenoso propofol pode causar a morte de células neuronais no cérebro em desenvolvimento de ratos, e ambos os métodos podem prejudicar a função cognitiva pós-operatória (Zhichao *et al.*, 2022).

1.4 UTI: VARIÁVEIS QUE AUMENTAM O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE *DELIRIUM*

O *delirium* na UTI é um preditor de aumento da mortalidade, internação hospitalar prolongada e necessidade de ventilação mecânica, além de maiores custos, bem como maiores riscos de reintubação (Park; Lee, 2019). O ambiente da UTI possui diversas variáveis que predisõem o desenvolvimento do *delirium*, além das características do próprio paciente, como o pós-cirúrgico ou desenvolvimento da sepse.

Variáveis ambientais que aumentam o risco de desenvolvimento de *delirium* na UTI incluem o isolamento, ruídos, ausência de visitas, ausência de luz natural visível, transferência de outra unidade, imobilidade e uso de contenção física. Medicamentos também podem estar associado ao desenvolvimento, como os anti-histamínicos e a furosemida que podem causar *delirium* como consequência de seus efeitos anticolinérgicos centrais (Park; Lee, 2019; Zaal *et al.*, 2015).

A privação grave de sono é um problema importante para pacientes críticos e pode ser um fator de risco para o *delirium*. A privação de sono demonstrou ter efeitos a curto e longo prazo na qualidade de vida desses pacientes, como processamento cognitivo deficiente, déficits de atenção e memória e flutuações do estado mental, assim como é associada a maior morbidade, mortalidade e tempo de internação em UTI (Horsten *et al.*, 2017; Weinhouse *et al.*, 2009). Vários fatores estão relacionados com a privação do sono em pacientes críticos. Esses incluem fatores ambientais, como ruído, luminosidade e atividades de cuidado; fatores intrínsecos relacionados ao paciente e à sua condição aguda de doença e ainda aqueles relacionados ao tratamento em curso, como o suporte ventilatório e a terapia medicamentosa (Beltrami *et al.*, 2015). Medidas simples para reduzir a exposição de pacientes em unidades de terapia intensiva ao som e à luz, por exemplo, parecem eficazes para melhorar a privação de sono (Bion *et al.*, 2018).

Sendo assim, a combinação de um ambiente semelhante a UTI ao uso dos modelos de cirurgia estéril combinada com anestesia e/ou modelos de infecção sistêmica podem ser muito úteis para os estudos de distúrbios causados pela neuroinflamação como o *delirium*. Atualmente, não estão disponíveis tratamentos efetivos que atenuem ou cessem o *delirium*, principalmente de causas pós-operatórias ou infecciosas com prognóstico desfavorável. Isso deve-se principalmente pela falta de elucidação de todos os mecanismos envolvidos neste processo, justificando o estudo de modelos que ampliem e validem o estudo desta condição, visando aumentar as pesquisas e elucidações fisiopatológicas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a incorporação de um ambiente semelhante ao de uma UTI na severidade, alterações comportamentais e neuroquímicas similares ao *delirium* em modelo animal de cirurgia estéril combinada com anestesia e sepse induzida por ligadura e perfuração cecal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Avaliar os efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre comportamento locomotor e exploratório;
- II. Determinar as concentrações de IL-1 β , IL-6 e IL-10 nas estruturas hipocampo e córtex frontal;
- III. Determinar a produção de espécies reativas de oxigênio nas estruturas hipocampo e córtex frontal;
- IV. Dosar os níveis de Acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT), dopamina (DOP), noradrenalina (NOR), glutamato (GLU) e de acetilcolinesterase (AChE) nas estruturas hipocampo e córtex frontal;
- V. Obter o *Z-score* para análise da severidade do *delirium* nos diferentes grupos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa experimental, quantitativa, *in vivo*, desenvolvida em modelo animal. O estudo foi conduzido com ratos *Wistar* machos randomizados em grupos experimentais submetidos à laparotomia estéril ou à indução de sepse por ligadura e perfuração cecal (CLP), associados ou não à exposição a um ambiente semelhante ao de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). O desenho experimental (Tabela 3), foi composto de avaliações comportamentais, neurocognitivas, inflamatórias e neuroquímicas realizadas em diferentes momentos. A pesquisa foi realizada nas dependências do Laboratório de Fisiopatologia Experimental e do Biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brasil.

Tabela 3 - Delineamento Experimental e Cronograma

Etapas	- 24 h		0 h	12 h	24 h	36 h
Testes comportamentais	•	Laparotomia ou Seps	•	•	•	•
Intervenção – modelo UTI			•			
Quantificação de citocinas e espécies reativas de oxigênio						•
Quantificação de neurotransmissores						•

Fonte: Do autor, 2026.

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi realizado dentro das diretrizes estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNESC com o protocolo 01/2024. Sendo assim, todos os cuidados para evitar ou minimizar o sofrimento dos animais durante os experimentos foram adotados.

Os animais utilizados neste estudo foram alojados em caixas com cinco animais cada, sob um ciclo claro-escuro de 12 horas (18h00 às 6h00), com livre acesso a água e comida. O ambiente foi mantido a uma temperatura constante de 23 ± 1 °C e as caixas dos animais foram trocadas diariamente.

3.2 CONDIÇÕES DA INDUÇÃO DOS MODELOS EXPERIMENTAIS

Foram utilizados 96 ratos *Wistar* machos (60 dias de idade) pesando entre 200 e 300 gramas, divididos em quatro grupos: I) laparotomia + anestesia (20 animais); II) laparotomia + anestesia + UTI (20 animais); III) sepse (n=20 + 40% taxa mortalidade = 28) e IV) Sepse + UTI (n=20 + 40% taxa mortalidade = 28). Foram acrescentados 40% referente à taxa de mortalidade do modelo de sepse, conforme descrito por Illendula e colaboradores (2020). Os animais foram divididos para os testes comportamentais, e após a eutanásia, divididos para os testes bioquímicos e dosagem de neurotransmissores.

3.2.1 Modelo de Laparotomia

Ratos *Wistar* machos (60 dias de idade) pesando entre 200 e 300 gramas foram submetidos à anestesia e laparotomia com ou sem ambiente de UTI. Os animais foram alocados aleatoriamente em cada grupo. Os animais foram expostos a 1,4% de isoflurano durante a laparotomia em 100% de oxigênio através de uma máscara nasal. Em condições estéreis, uma incisão mediana foi feita do apêndice xifoide à sínfise púbica, e a cavidade abdominal foi exposta após a dissecação da pele, músculos e peritônio. Após a entrada na cavidade abdominal, os intestinos foram suavemente friccionados e deixados expostos ao ar por mais 5 minutos. Após esse período, a incisão foi suturada camada por camada com suturas Vicryl 4.0. A duração da laparotomia foi de aproximadamente 15 minutos. Antes do despertar, os animais receberam propofol 50–100 mg/kg intraperitoneal (i.p.), titulado para um escore de reflexo de endireitamento de 1 e escores de pinçamento do dedo acima de 1.

3.2.2 Indução de sepse por Ligadura e Perfuração Cecal (CLP)

Ratos *Wistar* machos (60 dias de idade) pesando entre 200 e 300 g foram submetidos ao modelo CLP com ou sem ambiente semelhante a UTI. Os animais foram alocados aleatoriamente em cada grupo. Os ratos foram anestesiados com isoflurano (0,5–2,5% em 100% de oxigênio) por até 3 h. Em condições assépticas, foi realizada uma laparotomia de aproximadamente 2 cm de comprimento para expor o ceco e o intestino adjacente. O ceco foi ligado com um fio de seda 3.0 em sua base, abaixo da válvula ileocecal. Em seguida, foi perfurado uma vez com uma agulha de calibre 14, suavemente comprimido e reposicionado na

cavidade peritoneal, com o objetivo de extravasar fezes para a cavidade peritoneal, liberar flora bacteriana e induzir uma resposta imune exacerbada por infecção polimicrobiana. A laparotomia foi fechada com suturas de seda 4.0 (Rittirsch *et al.*, 2009).

A reposição volêmica foi realizada com solução salina regular (10 mL/kg) por via subcutânea (s.c.), imediatamente após a indução de CLP. Todos os animais receberam antibióticos (ceftriaxona 30 mg/kg a cada 12 h por 3 dias consecutivos) e analgésicos (dipirona 80 mg/kg s.c. a cada 6 h por 24 h) (Barichello *et al.*, 2007; Giridharan *et al.*, 2022).

Por se tratar de um modelo com a indução de uma condição de saúde grave, alguns animais morreram antes de completar todos os procedimentos experimentais e, portanto, foram excluídos das análises finais. A mortalidade neste modelo foi de aproximadamente 40–50%, ocorrendo predominantemente nos primeiros 3 dias após a indução da sepse, consistente com estudos anteriores e característica de sepse grave (Barichello *et al.*, 2007; Barichello *et al.*, 2005).

3.2.3 Indução do Ambiente de UTI

Os animais do grupo UTI, tanto do modelo de laparotomia + anestesia quanto CLP foram submetidos a 12 h de um ambiente de UTI, consistindo em exposição a uma luz de 33 W, sons de 90 dB e vibração da gaiola por meio de um agitador horizontal (120 rpm) por 1 min a cada 20 min (Dulko *et al.*, 2023; Illendula *et al.*, 2020; Vasunilashorn *et al.*, 2023). O ambiente semelhante ao da UTI é incorporado para reproduzir os principais estressores ambientais comumente encontrados por pacientes na UTI, como iluminação constante, alarmes persistentes e sons de máquinas, e frequentes perturbações físicas, aumentando assim a relevância translacional do modelo para as condições da UTI humana. O ambiente da UTI foi iniciado entre 18h00 e encerrado entre 6h00 e os fatores de estresse incorporados no ambiente semelhante à UTI foram baseados em um protocolo previamente publicado, dada a escassez de estudos que adotam esse paradigma (Illendula *et al.*, 2020).

3.3 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

3.3.1 Avaliação neurocognitiva

Os animais foram submetidos a testes de campo aberto e labirinto em Y 24 h antes dos procedimentos experimentais (linha de base). As avaliações neurocognitivas foram então

realizadas em 12, 24 e 36 h após a exposição à UTI, utilizando grupos separados de ratos para cada teste.

3.3.1.1 Teste de campo aberto

O aparato consistia em uma caixa de madeira medindo $40 \times 60 \times 50$ cm de altura. O piso da caixa foi dividido em 12 quadrados iguais. O número de quadrados atravessados com todas as patas (cruzamentos) foi contado manualmente em uma sessão de 6 min. Os empinamentos foram quantificados pela frequência com que o animal se erguia sobre as patas traseiras. A luz foi mantida em um nível mínimo para evitar comportamentos de ansiedade. O aparato foi limpo com uma solução de etanol 10% entre os testes para eliminar vestígios de animais (Seibenhener; Wooten, 2015).

3.3.1.2 Teste de preferência pelo braço novo no labirinto em Y

O labirinto consistia em três braços ($35 \times 35 \times 35$ cm) com ângulos de 120° entre eles. Os braços incluíam o braço inicial onde o animal começava a explorar (sempre aberto); o braço novo, que era bloqueado durante o primeiro ensaio; e o terceiro braço (sempre aberto).

No primeiro ensaio, o animal era colocado no braço inicial e explorava o labirinto por 5 min com o braço novo fechado. Após os procedimentos, o rato era colocado de volta no braço inicial e explorava o labirinto por mais 5 min com o braço novo aberto nos tempos indicados (Belovicova *et al.*, 2017).

3.4 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

Após a conclusão das avaliações comportamentais, os animais foram submetidos à eutanásia por decapitação e o hipocampo, córtex frontal e amostras de plasma foram coletadas para posteriores análises. As amostras foram armazenadas a -80°C até a utilização.

3.4.1 Quantificação de citocinas

As concentrações de IL-1 β , IL-6 e IL-10 no hipocampo, córtex frontal e plasma foram determinadas por Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), utilizando um kit comercial (R&D Systems) conforme recomendado pelo fabricante.

A densidade óptica foi lida em um leitor de placas (SpectraMax GEMINI XPS, Molecular Devices, EUA) em um comprimento de onda de 450–570 nm, e os resultados foram normalizados pelo conteúdo proteico.

3.4.2 Quantificação de Espécies Reativas de Oxigênio

A produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) foi detectada utilizando o composto não fluorescente permeável à membrana celular 2,7-diclorofluoresceína diacetato (DCFH-DA). As esterases intracelulares hidrolisaram o DCFH-DA em diclorofluoresceína (DCFH), que é então oxidada a diclorofluoresceína fluorescente (DCF) pela ação de oxidantes celulares. A fluorescência foi medida em um leitor de placas (SpectraMax GEMINI XPS, Molecular Devices, EUA) com excitação a 485 nm e emissão a 520 nm. Os valores foram expressos em unidades arbitrárias (unidades de fluorescência/ μ g de proteína).

3.4.3 Quantificação de Neurotransmissores

O doseamento dos níveis de Acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT), dopamina (DOP), noradrenalina (NOR) e glutamato (GLU) foram realizados por cromatografia líquida de Alta Eficiência (CLAE) acoplada a um detector de fluorescência ou de ultravioleta/visível (UV/VIS).

Para a análise dos neurotransmissores, tanto os padrões quanto as amostras foram derivatizados antes da injeção usando uma solução reagente de 2-O-ftalaldeído (OPA). O preparo da amostra consistiu em três etapas: (I) extração do tecido, (II) preparação da solução derivatizante e (III) preparação da amostra derivatizada. I) Extração do tecido: O tecido foi pesado e adicionou-se água ultrapura: metanol (8:2, v/v) na proporção de 1:15 (p/v). Cada amostra foi homogeneizada e centrifugada a $7800 \times g$ por 15 min a 4 °C. O sobrenadante foi então coletado para derivatização. II). Preparação da solução de derivatização: A solução de derivatização foi preparada dissolvendo 0,44 g de hidróxido de potássio, 0,50 g de ácido bórico e 0,004 g de OPA em 30 μ L de metanol e 30 μ L de β -mercaptoetanol. O volume foi ajustado para 10 mL com água Milli-Q, resultando em uma solução com pH 11. A solução de derivatização foi preparada semanalmente e protegida da exposição à luz. III). Derivatização de amostras e padrões: Para cada 200 μ L de sobrenadante de amostra ou padrão, foram adicionados 100 μ L da solução de derivatização. Após 2 min, foram adicionados 50 μ L de ácido

acético glacial a 5% para interromper a reação. A curva de calibração para os neurotransmissores apresentou uma faixa linear ($R^2 = 0,99$ para todas as curvas).

O sistema cromatográfico para a medição de glutamato consistiu em uma coluna Gemini® C18 (250 mm × 4,6 mm, 5 µm; Phenomenex®, Califórnia, EUA) conectada a um cromatógrafo líquido UV/VIS PerkinElmer Série 200 com amostrador automático e software TC Navigator. A fase móvel isocrática (70:30, A:B) consistiu em tampão de acetato de sódio 50 mM, pH 7,2, contendo 1% de acetona (A), e uma mistura de acetato de sódio 10 mM:acetonitrila:metanol:acetona (46:43:10:1, v/v), pH 7,2 (B). O tempo de execução foi de 30 min, com uma vazão de 0,2 mL/min e detecção a 335 nm. Os picos foram identificados comparando os tempos de retenção na solução da amostra (extrato de tecido) com os da solução padrão. Os resultados foram expressos em ng de glutamato/µL.

Para todos os outros neurotransmissores, as amostras de tecido foram pesadas e homogeneizadas (1:10) em ácido perclórico 0,2 M contendo solução de cisteína 3 mM. O sistema compreende uma coluna de cromatografia Ascentis® C18 (250 mm × 2,1 mm, 5 µm; Supelco®, Texas City, EUA), uma bomba LC-20AT acoplada a um amostrador automático SIL-20AHT e um detector de fluorescência RF-20A, e o software LC Solution (Shimadzu, Kyoto, Japão). A temperatura da coluna foi mantida a 35 °C e uma vazão de 0,3 ml/min foi utilizada. A fase móvel consistiu em tampão acetato (pH 3,5, 12 mM de ácido acético, 0,26 mM de ácido etilenodiaminotetracético) e metanol (86:14, v/v). A fluorescência foi monitorada nos comprimentos de onda de excitação e emissão de 279 e 320 nm, respectivamente. Os picos foram identificados comparando-se seu tempo de retenção na solução da amostra com o da solução padrão. Os resultados foram expressos em ng de neurotransmissor/µL.

Adicionalmente, a atividade da acetilcolinesterase (AChE) foi analisada de acordo com o método de Ellman *et al.* (1961). Resumidamente, a mistura de reação continha 100 mM de tampão fosfato de K⁺ (pH 7,5) e 1 mM de ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoico). Este método baseia-se na formação do ânion amarelo 5,5-ditiobis-ácido-nitrobenzoico, cuja absorbância é medida a 412 nm durante uma incubação de 2 min a 25 °C. A amostra foi pré-incubada por 2 min. A reação foi iniciada pela adição de 0,8 mM de iodeto de acetiltiocolina. Todas as amostras foram analisadas em duplicado e a atividade enzimática é expressa em micromoles de AcSCh por hora por miligrama de proteína.

3.5 DESTINO DAS COBAIAS

Após os experimentos, o armazenamento da carcaça foi realizado com a utilização de saco branco leitoso que foi depositado no freezer da universidade. Logo, foram coletados e transportados por empresa terceirizada. Os resíduos então foram tratados fisicamente e encaminhados para disposição final em aterro sanitário. Todos os procedimentos estavam de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 222, de 28 de março de 2018 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados da avaliação neurocognitiva foram analisados por meio da análise de variância de duas vias (ANOVA), utilizando o modelo linear geral, considerando os fatores grupo e tempo e a interação entre eles (grupo $\times$ tempo). Comparações múltiplas foram realizadas pelo teste de Tukey.

Os dados da análise bioquímica foram comparados usando ANOVA de duas vias seguida pelo teste *post hoc* de Tukey para comparações múltiplas para dados com distribuição normal. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado como teste não-paramétrico para dados com distribuição não normal.

Todos os dados foram analisados usando o *software* GraphPad Prism 10.5.0 e em todas as análises, a significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

3.6.1 Cálculo do escore Z

O cálculo do escore Z para a incidência de *delirium* foi realizado conforme proposto anteriormente, com algumas modificações (Barichello *et al.*, 2007). Resumidamente, para obter um escore Z para cada animal individual em cada ponto de avaliação comportamental, subtraímos os resultados do teste pós-operatório da linha de base e dividimos o resultado pelo desvio padrão correspondente gerado a partir de um grupo controle para cada modelo na preferência pelo braço novo do labirinto em Y. O sinal foi ajustado para que escores Z negativos indicassem deterioração em relação ao teste de linha de base. Um escore Z igual ou inferior a $-1,96$ em qualquer ponto de avaliação comportamental indicou um animal exibindo comportamentos semelhantes ao *delirium*. Para o cálculo da incidência geral de *delirium*, um animal foi classificado como apresentando *delirium* se pelo menos um escore Z ao longo do

período de teste fosse igual ou inferior a $-1,96$. Também calculamos o número de vezes que os animais tiveram um escore Z inferior a $-1,96$ como um indicador da gravidade do *delirium*.

4. RESULTADOS

Neste estudo, incorporamos um ambiente semelhante ao de uma UTI em dois modelos animais bem estabelecidos para pesquisa de *delirium*: cirurgia estéril combinada com anestesia e sepse induzida por ligadura e perfuração cecal. Os resultados foram apresentados para cada modelo separadamente e descritos abaixo conforme tipo de análise.

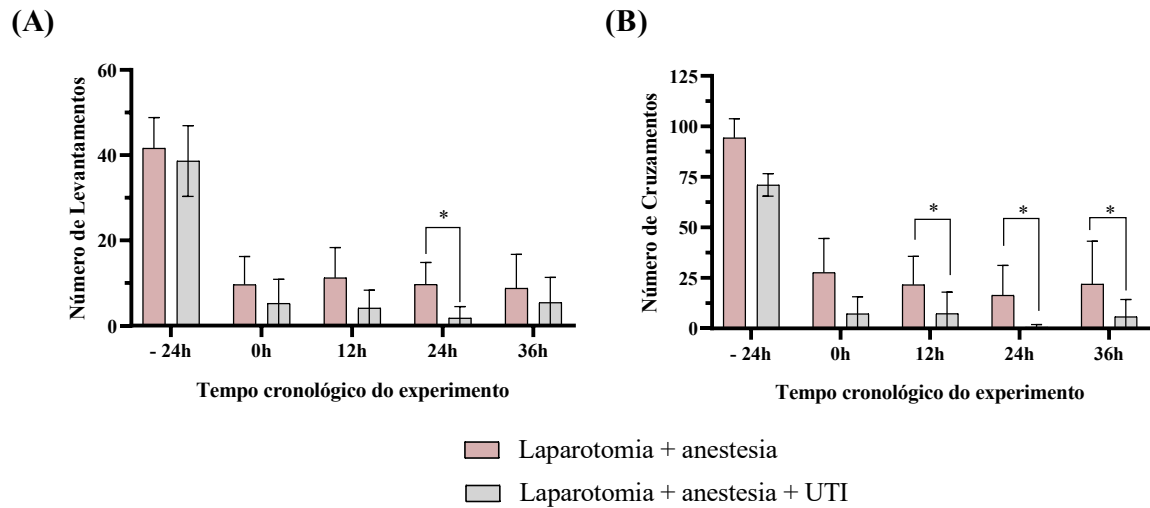
4.1 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

4.1.1 Campo aberto

Os resultados do campo aberto do modelo de cirurgia estéril combinada com anestesia estão demonstrados na figura 1. Para o modelo de cirurgia estéril (laparotomia) combinada com anestesia, os animais submetidos ao modelo de UTI apresentaram significativamente menos eventos de levantamento em 24 h e uma tendência em 12 e 36 h comparados ao grupo sem modelo de UTI (A). Ambos os grupos apresentaram menos levantamentos de 0 a 36 h em comparação com o período basal (laparotomia + anestesia -24 h vs 0 h $p=0,001$; vs 12 h $p<0,0001$; vs 24 h $p=0,0006$; vs 36 h $p=0,0042$) (laparotomia + anestesia + UTI -24 h vs 0 h $p=0,0001$, vs 12 h $p=0,003$, vs 24 h $p<0,0001$, vs 36 h $p=0,0001$) (A).

Em relação aos cruzamentos em campo aberto (B), os animais internados na UTI apresentaram um número significativamente menor entre 12 e 36 h, em comparação com aqueles submetidos somente à anestesia e cirurgia de laparotomia. Ambos os grupos apresentaram menos cruzamentos de 0 a 36 h em comparação com o período basal (laparotomia + anestesia -24 h vs 0 h $p=0,002$; vs 12 h $p=0,004$; vs 24 h $p=0,0002$; vs 36 h $p=0,0007$) (laparotomia + anestesia + UTI -24h vs 0 h $p=0,003$; vs 12 h $p=0,0012$; vs 24 h $p=0,0001$; vs 36 h $p=0,0001$).

Figura 1 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre os comportamentos locomotores e exploratórios no modelo de anestesia mais laparotomia.

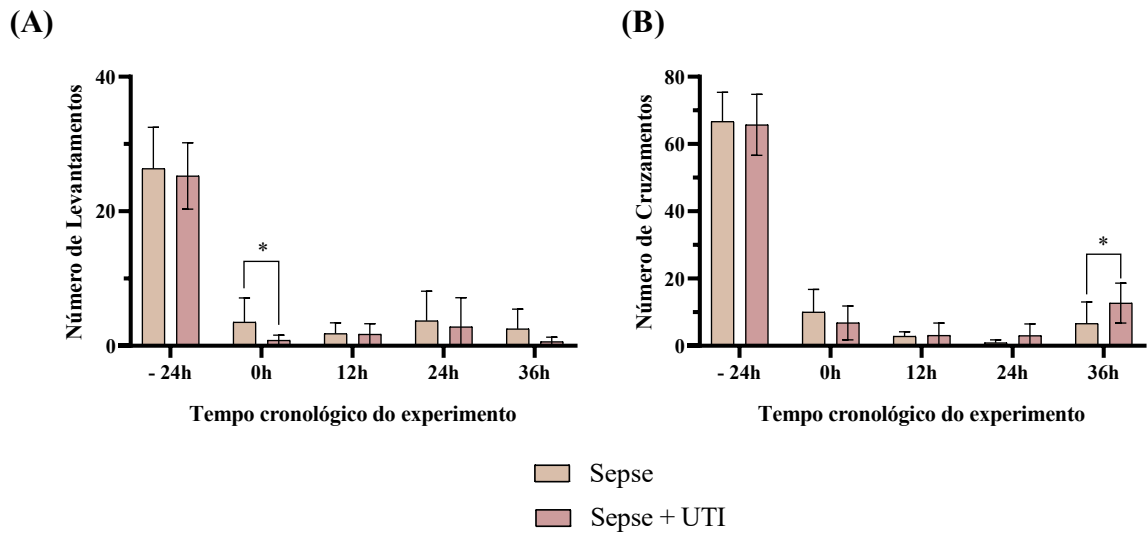


Fonte: Do autor, 2026. Para o teste de campo aberto, o (A) número de levantamentos e (B) o número de cruzamentos foram analisados no início do estudo (-24 h) e 0, 12, 24 e 36 h após a cirurgia. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos em cada ponto de tempo (* $p < 0,05$).

Os resultados do campo aberto do modelo de sepse induzida por ligadura e perfuração cecal estão demonstrados na figura 2. Para o modelo CLP, os animais submetidos à UTI apresentaram significativamente menos eventos de levantamento em 0 h em comparação com os animais sépticos. Ambos os grupos apresentaram menos levantamentos de 0 a 36 h em comparação com a linha de base ($p < 0,0001$ para todas as comparações) (A).

Os animais submetidos a cuidados semelhantes aos da UTI apresentaram taxas de cruzamentos significativamente maiores em 36 h quando comparados aos animais sépticos. Ambos os grupos apresentaram menos travessias de 0 a 36 h em comparação com o valor basal ($p < 0,0001$ para todas as comparações) (B).

Figura 2 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre os comportamentos locomotores e exploratórios no modelo de sepse induzida por ligadura e perfuração cecal.



Fonte: Do autor, 2026. Para o teste de campo aberto, o (A) número de levantamentos e (B) o número de cruzamentos foram analisados no início do estudo (-24 h) e 0, 12, 24 e 36 h após a cirurgia. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos em cada ponto de tempo (* $p < 0,05$).

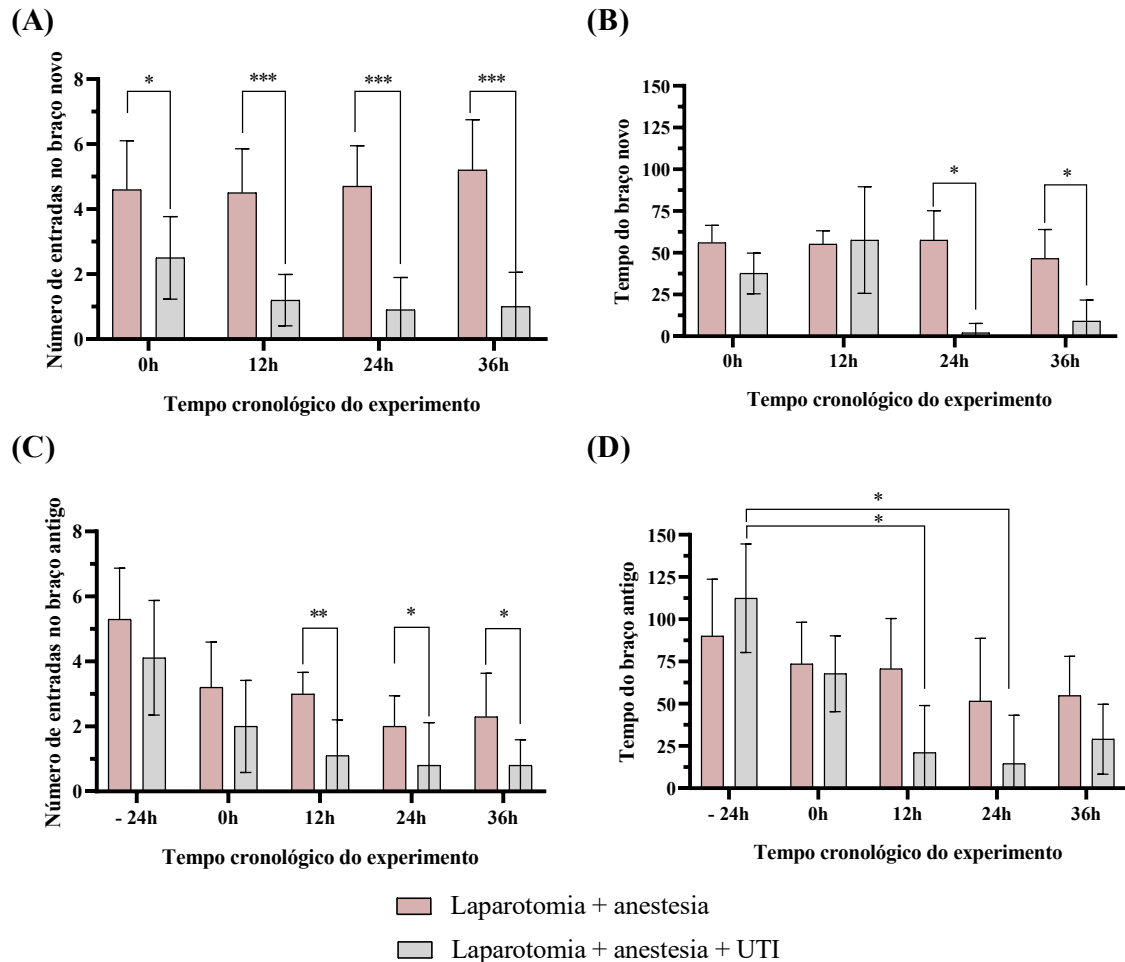
4.1.2 Teste de preferência pelo braço novo no labirinto em Y

Os animais submetidos ao modelo de laparotomia + anestesia + UTI apresentaram um número significativamente menor de entradas no novo braço em todos os momentos e menos tempo explorando o novo braço em 12 e 24 h quando comparados aos animais submetidos somente a laparotomia e anestesia (A e B).

Para o braço antigo, os animais submetidos à UTI apresentaram números significativamente menores de entradas no braço antigo às 12, 24 e 36 h em comparação com os animais submetidos somente a laparotomia e anestesia (C). Ambos os grupos tiveram menos entradas no braço antigo de 0 a 36 h em comparação com o período basal (laparotomia + anestesia -24 h vs 0 h $p = 0,03$, vs 12 h $p < 0,002$, vs 24 h $p = 0,002$, vs 36 h $p = 0,01$; (laparotomia + anestesia + UTI -24h vs 0 h $p = 0,005$, vs 12 h $p = 0,0026$, vs 24 h $p = 0,006$, vs 36 h $p = 0,0035$).

A cirurgia combinada com anestesia não apresentou diferenças significativas no tempo de permanência no braço antigo em relação ao valor basal. Uma diferença significativa em relação ao valor basal foi observada em 12 h ($p = 0,04$) e 24 h ($p = 0,04$) no grupo submetido a cirurgia combinada com anestesia e UTI (D). Os resultados do labirinto em Y do modelo de cirurgia estéril combinada com anestesia estão demonstrados na figura 3.

Figura 3 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre os comportamentos exploratórios no modelo de anestesia mais laparotomia.



Fonte: Do autor, 2026. Para o teste do labirinto em Y, o (A) número de entradas no novo braço e (B) o tempo no novo braço foram analisados em 0, 12, 24 e 36 h após a laparotomia, e o (C) número de entradas no braço antigo e (D) o tempo no braço antigo foram analisados no início do estudo (-24 h) e em 0, 12, 24 e 36 h após a laparotomia. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos em cada ponto de tempo (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ e *** $p < 0,0001$).

Os animais submetidos à sepse + UTI apresentaram um número significativamente menor de entradas no novo braço em 36 h em comparação com os animais sépticos (A). Também houve diferenças significativas entre os tempos 0 vs 12 h ($p = 0,0009$), 0 vs 24 h ($p = 0,0004$) e 0 vs 36 h ($p = 0,0018$). No grupo somente com sepse, diferenças significativas foram observadas entre os tempos 0 vs 12 h ($p = 0,014$) e 0 vs 36 h ($p = 0,019$).

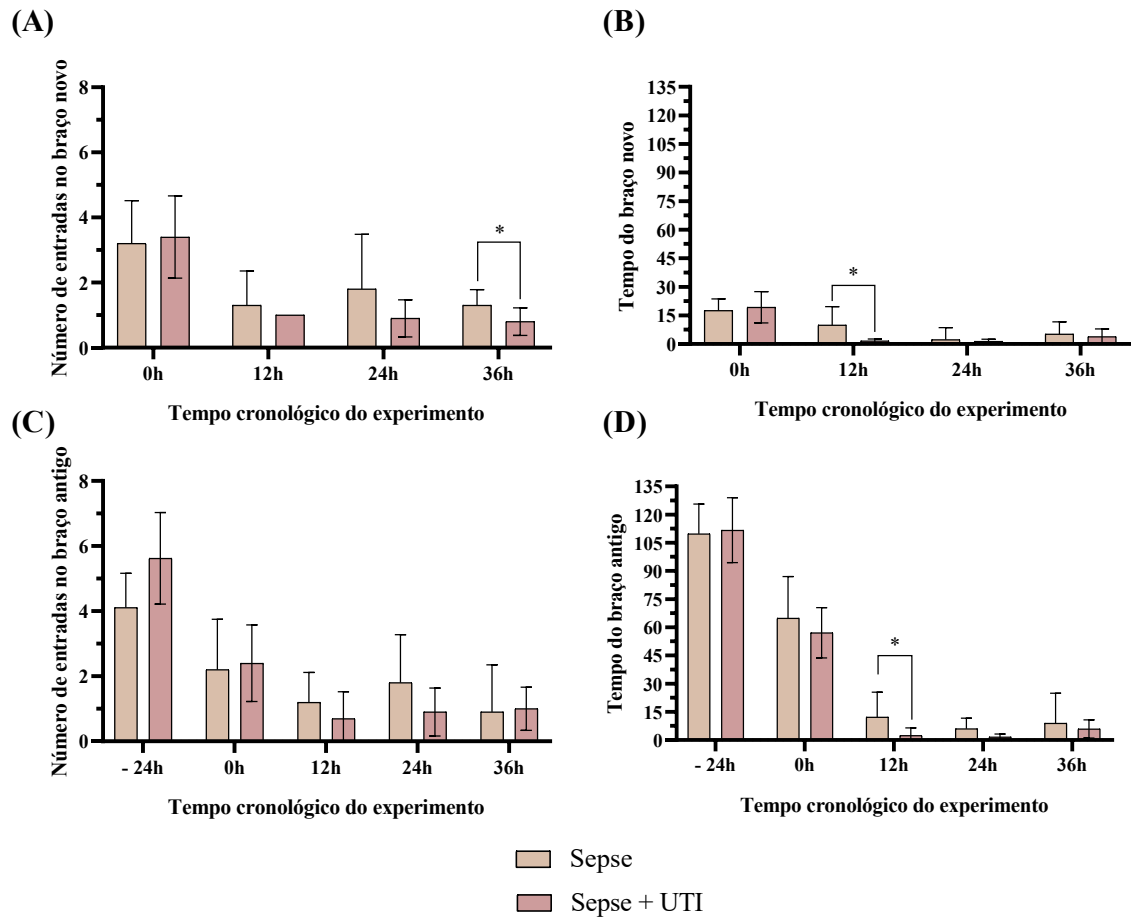
Os animais submetidos a UTI passaram significativamente menos tempo no novo braço em 12 h e apresentaram uma tendência em 24 h quando comparados aos animais sépticos (B). Os animais somente com sepse não apresentaram uma diferença significativa no tempo de

permanência no braço novo em nenhum tempo comparado ao tempo 0 h. No grupo sepse + UTI, houve diferenças significativas do tempo 0 vs 12 h ($p=0,006$), 0 vs 24 h ($p=0,008$) e 0 vs 36 h ($p=0,04$).

Não houve diferenças entre os grupos em nenhum momento no número de entradas no braço antigo (C). No grupo com sepse, houve diferenças significativas do tempo basal (-24 h) vs 0 h ($p=0,03$), vs 12 h ($p=0,0002$), vs 24 h ($p=0,03$) e vs 36 h ($p=0,009$). No grupo com sepse e UTI, houve diferenças significativas do tempo basal (-24 h) vs todos os outros tempos ($p=0,0028$ no tempo 0 e $p<0,00001$ em todos os outros pontos de tempo).

Os animais submetidos a UTI apresentaram um tempo significativamente menor no braço antigo após 12 h, quando comparados aos animais sépticos (D). No grupo com sepse, houve diferenças significativas do tempo basal (-24 h) vs 0 h ($p=0,006$), vs 12 h ($p<0,00001$), vs 24 h ($p=0,002$) e vs 36 h ($p<0,00001$). No grupo com sepse + UTI, houve diferenças significativas do tempo basal (-24 h) vs todos os outros tempos ($p<0,00001$ em todos os pontos de tempo). Os resultados do labirinto em Y do modelo de sepse induzida por ligadura e perfuração cecal estão demonstrados na figura 4.

Figura 4 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI sobre os comportamentos exploratórios no modelo de sepse induzida por ligadura e perfuração cecal.



Fonte: Do autor, 2026. Para o teste do labirinto em Y, o (A) número de entradas no novo braço e (B) o tempo no novo braço foram analisados em 0, 12, 24 e 36 h após a laparotomia, e o (C) número de entradas no braço antigo e (D) o tempo no braço antigo foram analisados no início do estudo (-24 h) e em 0, 12, 24 e 36 h após a laparotomia. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos em cada ponto de tempo (* $p < 0,05$).

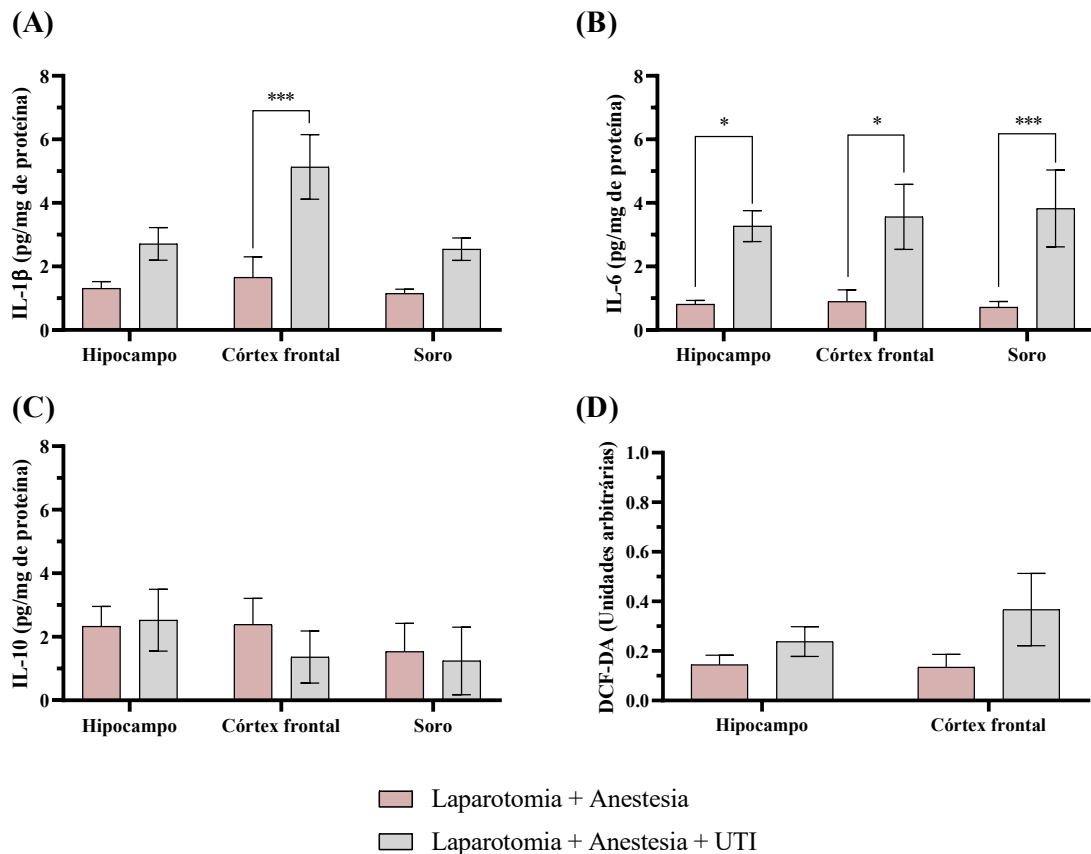
4.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

4.2.1 Parâmetros inflamatórios e oxidativos

Os efeitos do ambiente de UTI sobre parâmetros inflamatórios e oxidativos no modelo de anestesia mais laparotomia estão demonstrados na figura 5. A adição de um ambiente semelhante ao de UTI ao modelo de laparotomia resultou em níveis aumentados da citocina pró-inflamatória IL-6 tanto no hipocampo quanto no córtex frontal, bem como sistemicamente no plasma (B). Para a citocina pró-inflamatória IL-1 β , um aumento significativo foi observado

apenas no córtex frontal (A). Nenhum efeito significativo do ambiente semelhante ao de UTI foi detectado nos níveis da citocina anti-inflamatória IL-10 ou na produção de EROs (C e D).

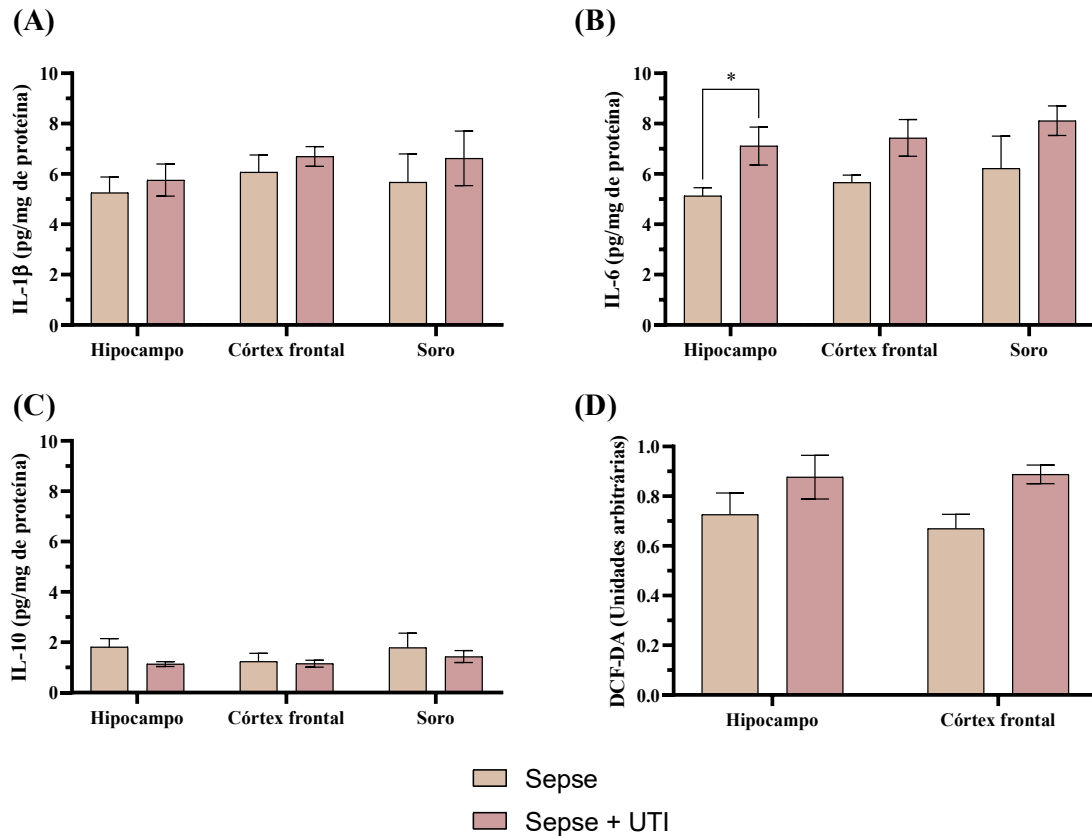
Figura 5 - Efeitos do ambiente de UTI sobre parâmetros inflamatórios e oxidativos no modelo de anestesia mais laparotomia.



Fonte: Do autor, 2026. Após o término da análise comportamental, os animais foram eutanasiados por decapitação e (A, B e C) marcadores de inflamação e (D) estresse oxidativo foram medidos. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos (* $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$).

Os efeitos do ambiente de UTI sobre parâmetros inflamatórios e oxidativos no modelo sepse estão demonstrados na figura 6. A adição de um ambiente semelhante ao de UTI ao modelo de sepse aumentou os níveis de IL-6 no hipocampo. Nenhum efeito significativo do ambiente semelhante ao de UTI foi detectado nos níveis da citocina inflamatória IL-1 β , da citocina anti-inflamatória IL-10 ou na produção de EROs.

Figura 6 - Efeitos do ambiente de UTI sobre parâmetros inflamatórios e oxidativos no modelo de sepse.

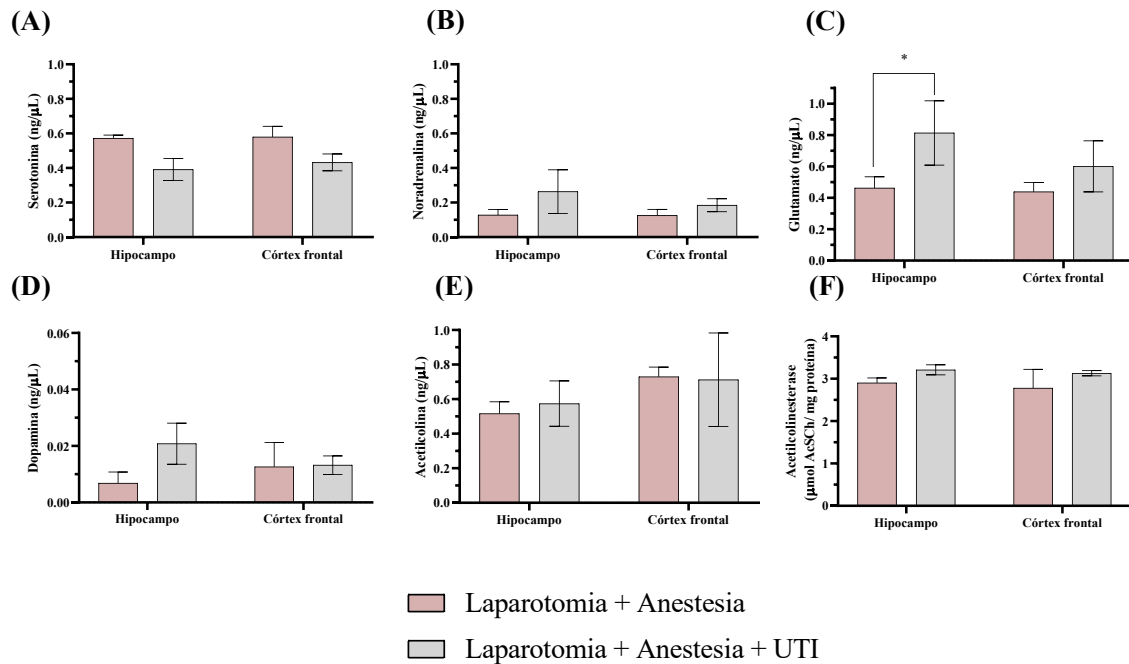


Fonte: Do autor, 2026. Após o término da análise comportamental, os animais foram eutanasiados por decapitação e (A, B e C) marcadores de inflamação e (D) estresse oxidativo foram medidos. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos (* $p < 0,05$).

4.2.2 Níveis de neurotransmissores cerebrais

Os efeitos do ambiente de UTI sobre a dosagem de neurotransmissores no modelo laparotomia + anestesia estão demonstrados na figura 7. A adição de um ambiente semelhante ao de UTI ao modelo de laparotomia aumentou os níveis de glutamato no hipocampo de animais submetidos à laparotomia (C). Nenhuma outra alteração significativa nos níveis de neurotransmissores foi observada nas regiões cerebrais analisadas.

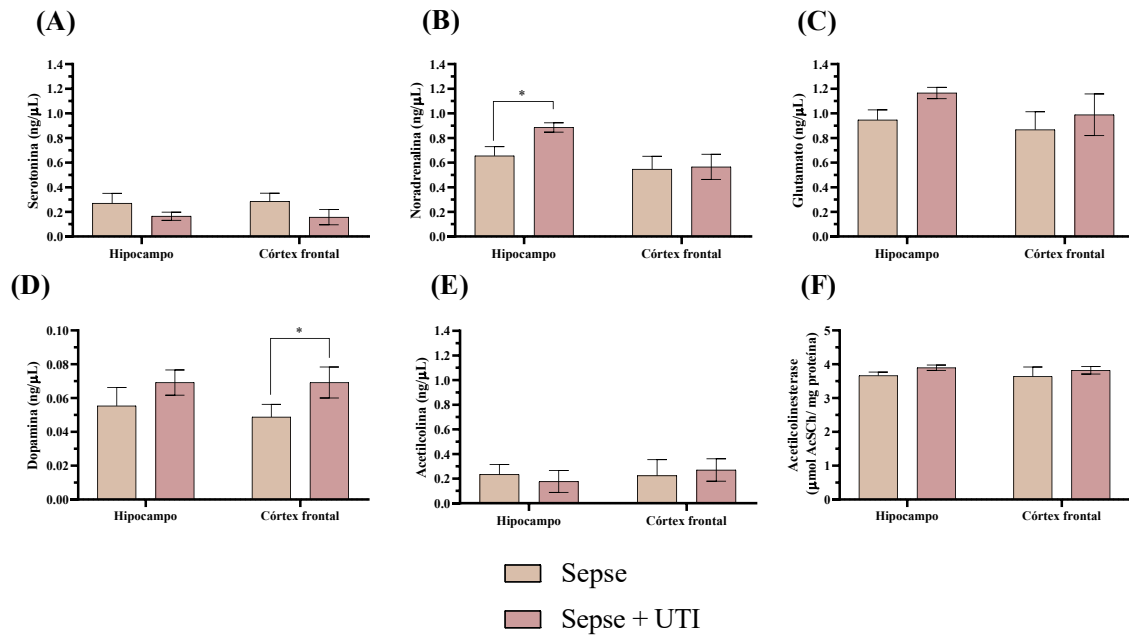
Figura 7 - Efeitos do ambiente de UTI sobre dosagem de neurotransmissores no modelo de anestesia mais laparotomia.



Fonte: Do autor, 2026. Após o término da análise comportamental, os animais foram eutanasiados por decapitação e a dosagem de neurotransmissores no hipocampo e córtex frontal foram realizadas. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos ($*p < 0,05$).

Os efeitos do ambiente de UTI sobre a dosagem de neurotransmissores no modelo sepse estão demonstrados na figura 8. A adição de um ambiente semelhante ao de UTI ao modelo de sepse aumentou os níveis de dopamina no córtex frontal em comparação com a sepse isoladamente (D). Também houve um aumento significativo nos níveis de noradrenalina no hipocampo em comparação com os grupos de sepse (B).

Figura 8 - Efeitos do ambiente de UTI sobre dosagem de neurotransmissores no modelo de sepse.



Fonte: Do autor, 2026. Após o término da análise comportamental, os animais foram eutanasiados por decapitação e a dosagem de neurotransmissores no hipocampo e córtex frontal foram realizadas. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos (* $p < 0,05$).

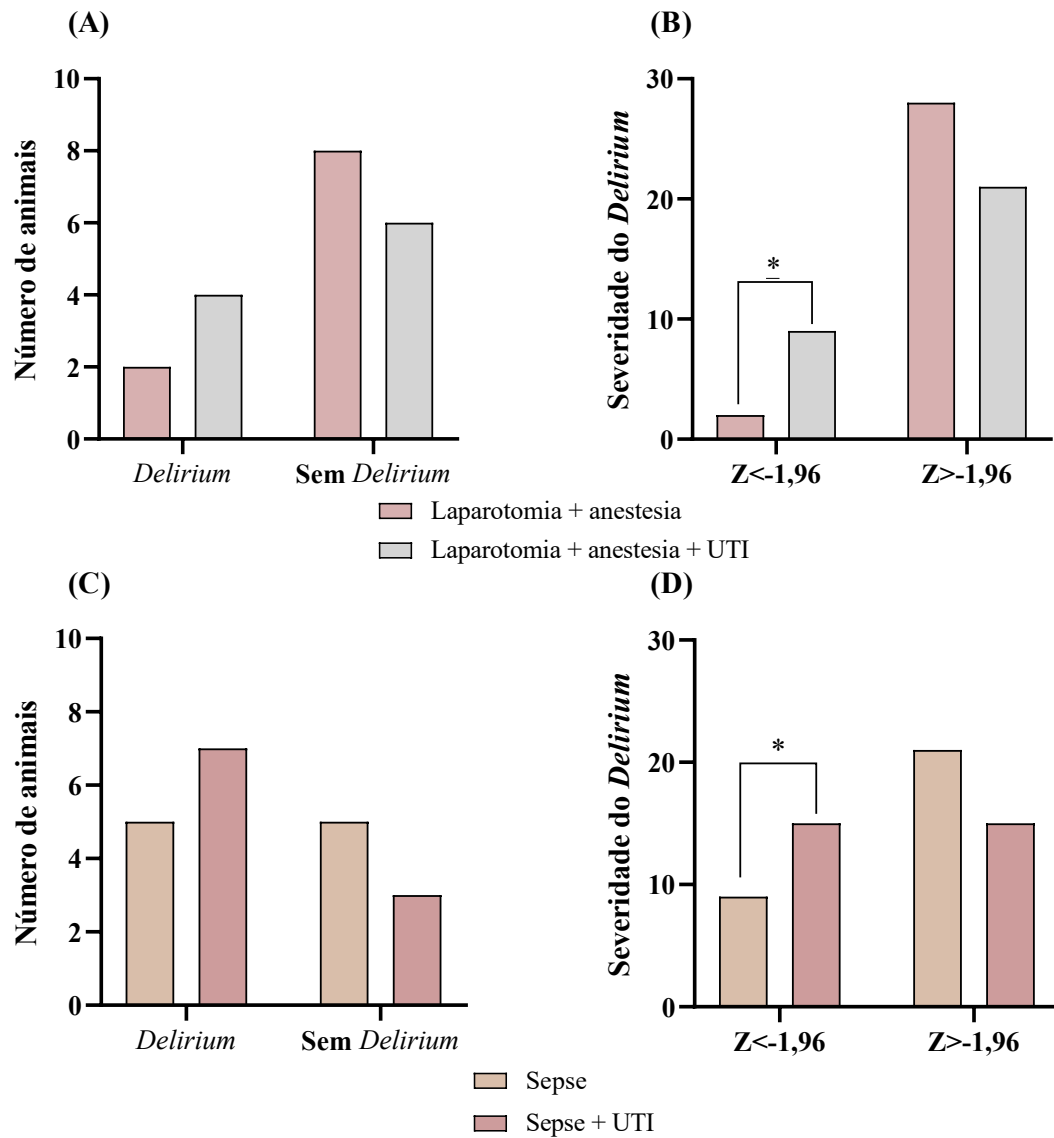
4.3 INCIDÊNCIA E GRAVIDADE DO *DELIRIUM*

Quando usou-se os escores Z individuais para determinar a incidência de *delirium* nesses modelos, descobriu-se que a laparotomia mais anestesia induziu *delirium* em 2 de 10 animais, em comparação com 4 de 10 animais quando a cirurgia e a anestesia foram associadas a um ambiente semelhante ao de UTI.

A incidência de *delirium* no modelo de sepse foi de 50% (5 de 10 animais), e a exposição a um ambiente semelhante ao de UTI aumentou essa proporção para 70% (7 de 10 animais); no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa.

O número de vezes que os animais apresentaram um escore Z abaixo de $-1,96$, também foi considerado como um indicador da gravidade do *delirium*. No grupo submetido à laparotomia e anestesia, entre as 30 medidas de escore Z , apenas duas vezes os animais apresentaram valores abaixo desse limite, em comparação com nove nos animais expostos à UTI. Esse padrão persiste no modelo de sepse, em que 9 vezes os animais apresentaram um escore Z inferior a $-1,96$, em comparação com 15 quando os animais foram expostos ao ambiente da UTI (figura 9).

Figura 9 - Efeitos de um ambiente semelhante ao de UTI na incidência e gravidade do *delirium* em modelos de anestesia mais laparotomia e sepse.



Fonte: Do autor, 2026. A incidência e a gravidade do *delirium* foram baseadas nos escores Z do desempenho no labirinto em Y, conforme descrito detalhadamente na seção de métodos. Os valores de p mostrados nas figuras indicam as diferenças entre os grupos ($*p < 0,05$).

5. DISCUSSÃO

Os achados desse estudo sugerem que, em pelo menos dois modelos animais de *delirium* comumente utilizados, a adição de um ambiente semelhante a uma UTI aumenta a robustez do modelo, como evidenciado por comprometimentos neurocognitivos mais graves e desequilíbrios neuroquímicos pronunciados. Além disso, a incidência de *delirium* parece ser maior em animais expostos ao ambiente da UTI.

O *delirium* é altamente prevalente na UTI, e sua ocorrência pode estar relacionada à doença subjacente, ao próprio ambiente da UTI, ou a uma combinação de ambos. Neste estudo, buscou-se determinar o impacto da exposição à UTI em duas condições bem estabelecidas que aumentam o risco de *delirium*: o período pós-operatório e a sepse. Para sistematizar essa abordagem, incorporou-se características-chave sugeridas pelo NIDUS (*Network for Investigation of Delirium: Unifying Scientists*) para melhorar os modelos de *delirium* (Vasunilashorn *et al.*, 2023).

Para avaliar o comportamento neurocognitivos nos modelos propostos, duas tarefas comportamentais diferentes foram empregadas para avaliar o desempenho em comparação com a linha de base e para avaliar flutuações ao longo do tempo (campo aberto e labirinto em Y). A exposição ao ambiente semelhante à UTI piorou o desempenho em animais submetidos a laparotomia simples e anestesia, tanto nas tarefas de campo aberto quanto no labirinto em Y. Esses padrões comportamentais variaram de acordo com o tempo (mudanças em relação à linha de base e flutuações ao longo do curso) e o grupo (maiores prejuízos quando os animais foram expostos ao ambiente semelhante à UTI). Os resultados demonstram uma redução da atividade exploratória e locomotora dos animais em campo aberto, o que pode ter influenciado o desempenho no labirinto em Y. Dessa forma, a diminuição da exploração do braço novo não pode ser atribuída exclusivamente a um déficit de memória espacial, mas sugerem um déficit neurológico e comportamento ansioso, que são características consistentes com o *delirium* humano e relevantes para validar um modelo animal.

Achados semelhantes foram observados em um modelo de sepse induzida por LPS, no qual a exposição aos ruídos semelhante à UTI também agravou os comprometimentos neurocognitivos. Além disso, houve um aumento do comportamento semelhante à ansiedade por meio da mediação da ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) e da neuroinflamação (Cho *et al.*, 2023). Alterações significativas na morfologia da micróglia e comprometimento das interações entre astrócitos e junções estreitas em um modelo murino após cirurgia ortopédica também foram observadas (Velagapudi *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2018),

características consistentes com *delirium*; que também é observado em modelos de sepse, particularmente CLP (Consoli *et al.*, 2023; Di Bella *et al.*, 2021). Mais recentemente, a incorporação do ambiente semelhante ao da UTI em um modelo de laparotomia em roedores demonstrou prejuízos no labirinto em Y, teste de alimentos enterrados, teste de deslocamento de conjunto atencional e teste em campo aberto com duração de até 24 h (Dulko *et al.*, 2023; Illendula *et al.*, 2020). No entanto, esses animais foram comparados apenas aos grupos controle, dificultando determinar a contribuição específica da exposição à UTI para as alterações comportamentais observadas. Neste trabalho, incorporou-se fatores ambientais semelhantes aos da UTI em modelos de *delirium* bem estabelecidos, o que induziu comprometimentos adicionais significativos em tarefas neurocognitivas, reforçando assim o valor dessa intervenção no desenvolvimento de um modelo de *delirium* mais robusto e translacional.

Além de incorporar as características comportamentais, investigou-se mecanismos presumidos relevantes na patogênese. A inflamação cerebral, tanto em modelos animais quanto em humanos, tem sido consistentemente associada ao desenvolvimento do *delirium* (David-Bercholz *et al.*, 2022). Uma meta-análise recente demonstrou que, entre as proteínas mais frequentemente investigadas e significativamente associadas ao *delirium*, a maioria são citocinas e mediadores inflamatórios (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-1 β , IL-1ra) (Mosharaf *et al.*, 2024). Nesse contexto, quantificou-se duas citocinas cerebrais pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-6), uma citocina anti-inflamatória (IL-10) e um marcador geral de estresse oxidativo. A exposição ao ambiente semelhante à UTI aumentou consistentemente os marcadores pró-inflamatórios no hipocampo e córtex frontal e soro no modelo de laparotomia + anestesia + UTI. Esse efeito foi menos pronunciado no modelo de sepse mais UTI, sendo observado apenas aumento de IL-6 no hipocampo. No entanto, mesmo no modelo de sepse + UTI, os níveis de IL-1 β apresentaram uma tendência de aumento nos níveis. Nesse contexto, a ativação do inflamassomo, especificamente do NLRP-3, parece desempenhar um papel central na disfunção cerebral em várias patologias (Barichello; Dal-Pizzol, 2025; Bonfante *et al.*, 2024; Danielski *et al.*, 2020; Domingui *et al.*, 2022; Generoso *et al.*, 2024), promovendo a maturação e liberação de IL-1 β (via ativação da caspase-1) entre outras citocinas, como a IL-18 (Barichello; Dal-Pizzol, 2025). Importante destacar que a IL-1 β atua a montante de cascatas inflamatórias mais amplas, induzindo a produção de IL-6 nos compartimentos neuronais e gliais, amplificando assim a neuroinflamação (Tsakiri *et al.*, 2008). Clinicamente, concentrações plasmáticas elevadas de IL-1 β e IL-6 têm sido consistentemente associadas ao *delirium* em pacientes criticamente doentes (Mosharaf *et al.*, 2025). Apoiando essa ligação translacional, intervenções experimentais que atenuam comportamentos semelhantes ao

delirium em modelos animais frequentemente são acompanhadas por reduções na sinalização de IL-6 (Rashid *et al.*, 2021). Apesar da forte relação dessas citocinas no *delirium*, nenhum biomarcador proteômico isolado pode ser utilizado para diagnosticar e prever o *delirium*, sendo ainda necessário a realização de pesquisas moleculares mais aprofundadas para decifrar biomoléculas-alvo, visando o desenvolvimento de potenciais terapias prognósticas, diagnósticas e terapêuticas contra o *delirium* (Mosharaf *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante da fisiopatologia do *delirium* avaliado neste estudo é o desequilíbrio dos neurotransmissores. A hipótese predominante existente é que há redução da atividade/tônus neuronal colinérgico, juntamente com o aumento das aminas cerebrais, especialmente a dopamina, tem um papel central no desenvolvimento do *delirium*. Além disso, alterações no metabolismo do triptofano sob condições inflamatórias levam à diminuição dos níveis de serotonina e ao acúmulo de aminoácidos excitotóxicos, além de uma ativação glutamatérgica aumentada dos receptores NMDA, que também são considerados contribuintes chave (Fan *et al.*, 2024). Nos modelos utilizados neste trabalho, a exposição ao ambiente semelhante a UTI não diminuiu os níveis de acetilcolina nem aumentou a atividade da acetilcolinesterase nem nos grupos laparotomia com anestesia ou sepse com UTI, assim como não houve alterações na via serotoninérgica. Em vez disso, o efeito mais proeminente observado em ambos os modelos foi a tendência de um aumento nas concentrações de aminas e glutamato, após exposição semelhante à da UTI. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a quantificar diretamente os níveis de neurotransmissores após exposição a um ambiente semelhante a uma UTI.

Em geral, as alterações de neurotransmissores mais comumente descritas associadas ao *delirium* incluem deficiências na disponibilidade de acetilcolina, excesso na liberação de dopamina, norepinefrina e/ou glutamato; e alterações variáveis, como aumento ou diminuição dependendo da causa do *delirium*, nos níveis de serotonina, histamina e/ou ácido gama-aminobutírico (GABA) (Maldonado, 2013). Os níveis plasmáticos de serotonina e a atividade da AChE foram avaliadas um estudo de coorte prospectivo em amostras de sangue coletadas em até 24 h após a admissão do paciente na UTI. Os autores encontraram que nem a atividade da AChE sérica nem o nível de serotonina estiveram associados ao *delirium* ou à disfunção cerebral aguda em pacientes críticos, achados semelhantes aos encontrados neste estudo em modelo animal (Tomasi *et al.*, 2015). Embora a hipótese colinérgica seja uma das teorias clássicas da fisiopatologia do *delirium*, atualmente pode-se considerar que o *delirium* é uma síndrome multifatorial, em que as alterações dos neurotransmissores dependem do modelo

experimental, da fase da doença, da região cerebral analisada e da gravidade da inflamação, podendo apresentar variações entre diferentes pesquisas.

Em um modelo de laparotomia e anestesia, foi demonstrada uma redução dos níveis cerebrais de acetilcolina, que desencadeia uma resposta neuroinflamatória complexa com aumento de várias citocinas e quimiocinas diferentes (Plaschke *et al.*, 2018). Nos humanos, a razão plasmática da tirosina, precursora das aminas, e do triptofano, precursor da serotonina, com aminoácidos neutros elevados está associada à incidência de *delirium* (Pandharipande *et al.*, 2009). Além disso, a atividade da colinesterase durante doenças críticas está associada ao *delirium* (Hughes *et al.*, 2022). Mesmo em modelos animais de cirurgia abdominal sem o ambiente de UTI, também é possível observar uma neurotransmissão glutamatérgica anormal no córtex frontal e no hipocampo, que contribuiu para os déficits cognitivos pós-operatórios. Houve uma maior liberação pré-sináptica de glutamato, com pouco efeito sobre a neurotransmissão inibitória. Além disso, a cirurgia abdominal aumentou a ativação da micróglia e dos astrócitos e elevou os marcadores inflamatórios centrais (Zhang *et al.*, 2024).

Neste estudo, não foram observadas diferenças significativas na produção de EROs entre os grupos com e sem ambiente de UTI, apesar de os valores indicarem uma tendência de aumento. Em um modelo de laparotomia simples mais anestesia, os camundongos apresentaram um aumento significativo nos níveis de EROs no hipocampo e níveis de superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) e catalase (CAT) significativamente reduzidos também no hipocampo. Esses dados sugerem que o estresse oxidativo anormalmente ativado pode estar envolvido nos mecanismos subjacentes do *delirium* pós-operatório (Zhang *et al.*, 2018).

Apesar dos achados deste estudo, várias limitações devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Embora tenha-se incorporado características recomendadas pelo NIDUS, não foram avaliados de forma mais abrangente outros domínios relevantes para o *delirium*, incluindo distúrbios sono-vigília, pensamento desorganizado ou padrões eletroencefalográficos (EEG). Em modelo de laparotomia + anestesia, os animais com condições simuladas de UTI apresentaram alterações no EEG e no ritmo circadiano semelhantes às observadas em pacientes delirantes internados em UTI (Dulko *et al.*, 2023). Essas alterações quando avaliadas nesse modelo podem demonstrar ainda mais a validade do método, principalmente no modelo de sepse.

Uma limitação importante deste estudo é a falta de avaliação direta do sono. A perturbação do sono é um componente central do ambiente da UTI e pode contribuir para alterações comportamentais; no entanto, o sono não foi quantificado diretamente, nem o desenho experimental teve como objetivo modelar a privação de sono isolada. Em vez disso, o

ambiente semelhante ao da UTI foi projetado para reproduzir um conjunto mais amplo de estressores comumente vivenciados por pacientes críticos, incluindo exposição contínua à luz, ruído, manipulação, perturbação circadiana e imprevisibilidade ambiental. Além disso, o *delirium* foi induzido em animais relativamente jovens. Cabe para estudos futuros, essas investigações com animais mais velhos ou com fatores de risco estabelecidos para *delirium*, como comorbidades crônicas ou modelos transgênicos da doença de Alzheimer, além da incorporação de outras características relevantes para o estudo do *delirium* que não foram abordadas neste trabalho.

6. CONCLUSÃO

A incorporação de um ambiente semelhante ao de UTI em dois modelos de *delirium* amplamente utilizados sugere um possível aumento da robustez dos métodos ao reproduzir algumas alterações neurocognitivas e neuroquímicas associadas à síndrome, potencialmente melhorando a relevância translacional para a prática clínica.

Dada a relativa simplicidade, a adição de um ambiente semelhante a uma UTI tende a representar uma abordagem valiosa que pode ser rotineiramente adotada em pesquisas pré-clínicas sobre *delirium*. Estudos futuros devem incorporar outras características relevantes para o estudo da condição e fortalecer os achados aqui descritos.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 10 ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- ALRAWASHDEH, M.; KLOMPAS, M.; RHEE, C. The Impact of Common Variations in Sequential Organ Failure Assessment Score Calculation on Sepsis Measurement Using Sepsis-3 Criteria: A Retrospective Analysis Using Electronic Health Record Data. **Crit Care Med**, v. 52, n. 9, p. 1380-1390, 2024.
- ANDONEGUI, G. *et al.* Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. **JCI Insight**, v. 3, n. 9, 2018.
- BARICHELLO, T.; DAL-PIZZOL, F. NLRP3 inflammasome: A link between systemic infection and Alzheimer's disease. **Neural Regen Res**, v. 2025.
- BARICHELLO, T. *et al.* Behavioral deficits in sepsis-surviving rats induced by cecal ligation and perforation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, 2007.
- BARICHELLO, T. *et al.* Cognitive impairment in sepsis survivors from cecal ligation and perforation. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 1, p. 221-223, 2005.
- BAUER, M. *et al.* Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. **Crit Care**, v. 24, n. 1, p. 239, 2020.
- BELOVICOVA, K. *et al.* Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats %J Interdisciplinary Toxicology. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 10, n. 1, p. 40-43, 2017.
- BELTRAMI, F. G. *et al.* Sleep in the intensive care unit. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, 2015.
- BION, V. *et al.* Reducing sound and light exposure to improve sleep on the adult intensive care unit: An inclusive narrative review. **J Intensive Care Soc**, v. 19, n. 2, p. 138-146, 2018.
- BONFANTE, S. *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats dependent on NLRP3 activation. **Metab Brain Dis**, v. 40, n. 1, p. 1, 2024.
- BROWNE, C. A. *et al.* Distinct post-sepsis induced neurochemical alterations in two mouse strains. **Brain Behav Immun**, v. 104, p. 39-53, 2022.
- CHAUDHRY, N.; DUGGAL, A. K. Sepsis Associated Encephalopathy. **Adv Med**, v. 2014, 2014.
- CHO, I. *et al.* The Impact of Persistent Noise Exposure under Inflammatory Conditions. **Healthcare**, v. 11, n. 14, p. 2067, 2023.

CONSOLI, D. C. *et al.* Altered EEG, disrupted hippocampal long-term potentiation and neurobehavioral deficits implicate a delirium-like state in a mouse model of sepsis. **Brain Behav Immun**, v. 107, p. 165-178, 2023.

CÓRNEO, E. *et al.* Enriched environment causes epigenetic changes in hippocampus and improves long-term cognitive function in sepsis. **Sci Rep**, v. 12, n. 1, p. 11529, 2022.

DAL-PIZZOL, F. *et al.* Prophylactic Minocycline for Delirium in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial. **Chest**, v. 165, n. 5, p. 1129-1138, 2024.

DANIELSKI, L. G. *et al.* NLRP3 Activation Contributes to Acute Brain Damage Leading to Memory Impairment in Sepsis-Surviving Rats. **Mol Neurobiol**, v. 57, n. 12, p. 5247-5262, 2020.

DAVID-BERCHOLZ, J. *et al.* Conserved YKL-40 changes in mice and humans after postoperative delirium. **Brain Behav Immun Health**, v. 26, 2022.

ARAÚJO, G. C.; PARDINI, A.; LIMA, C. The impact of comorbidities and COVID-19 on the evolution of community onset sepsis. **Sci Rep**, v. 13, n. 1, 2023.

DENG, D. *et al.* Systematic investigation on the turning point of over-inflammation to immunosuppression in CLP mice model and their characteristics. **Int Immunopharmacol**, v. 42, p. 49-58, 2017.

DI BELLA, D. *et al.* Gold nanoparticles reduce inflammation in cerebral microvessels of mice with sepsis. **J Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 52, 2021.

DOMINGUINI, D. *et al.* Mitochondrial protective effects caused by the administration of mefenamic acid in sepsis. **J Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 268, 2022.

DOMINGUINI, D. *et al.* The Protective Effect of PK-11195 on Cognitive Impairment in Rats Survived of Polymicrobial Sepsis. **Mol Neurobiol**, v. 58, n. 6, p. 2724-2733, 2021.

DULKO, E. *et al.* Sleep Fragmentation, Electroencephalographic Slowing, and Circadian Disarray in a Mouse Model for Intensive Care Unit Delirium. **Anesthesia & Analgesia**, v. 137, n. 1, p. 209-220, 2023.

ELLMAN, G. L. *et al.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 7, n. 2, p. 88-95, 1961.

EVANS, L. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. **Crit Care Med**, v. 49, n. 11, p. e1063-e1143, 2021.

FAN, Y. Y. *et al.* Mechanisms underlying delirium in patients with critical illness. **Front Aging Neurosci**, v. 16, p. 1446523, 2024.

FARRAH, K. *et al.* Sepsis-Associated Mortality, Resource Use, and Healthcare Costs: A Propensity-Matched Cohort Study. **Crit Care Med**, v. 49, n. 2, p. 215-227, 2021.

FICK, D. M. *et al.* Network for Investigation of Delirium across the U.S.: Advancing the Field of Delirium with a New Interdisciplinary Research Network. **J Am Geriatr Soc**, v. 65, n. 10, p. 2158-2160, 2017.

GENEROSO, J. S. *et al.* NLRP3 Activation Contributes to Memory Impairment in an Experimental Model of Pneumococcal Meningitis. **Mol Neurobiol**, v. 61, n. 1, p. 239-251, 2024.

GHEORGHITĂ, V. *et al.* Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? **Germs**, v. 5, n. 1, p. 17-25, 2015.

GIRARD, T. D. *et al.* Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. **Crit Care Med**, v. 38, n. 7, p. 1513-1520, 2010.

GIRIDHARAN, V. V. *et al.* A crosstalk between gut and brain in sepsis-induced cognitive decline. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 114, 2022.

HOLLINGER, A. *et al.* Postoperative delirium in cardiac surgery: an unavoidable menace? v. 29, n. 6, p. 1677-1687, 2015.

HONG, G. *et al.* Clinical characteristics and prognostic factors of sepsis in patients with malignancy. **Sci Rep**, v. 15, n. 1, p. 7078, 2025.

HORSTEN, S. *et al.* Systematic review of the effects of intensive-care-unit noise on sleep of healthy subjects and the critically ill. **British Journal of Anaesthesia**, v. 120, 2017.

HOTCHKISS, R. S. *et al.* Sepsis and septic shock. **Nat Rev Dis Primers**, v. 2, p. 16045, 2016.

HUANG, C. *et al.* Evidence of the impact of systemic inflammation on neuroinflammation from a non-bacterial endotoxin animal model. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 147, 2018.

HUGHES, C. G. *et al.* Association between cholinesterase activity and critical illness brain dysfunction. **Crit Care**, v. 26, n. 1, p. 377, 2022.

IBA, T.; LEVY, J. H. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. **Anesthesiology**, v. 132, n. 5, p. 1238-1245, 2020.

IGWE, E. O. *et al.* Incidence of postoperative delirium in older adults undergoing surgical procedures: A systematic literature review and meta-analysis. **Worldviews Evid Based Nurs**, v. 20, n. 3, p. 220-237, 2023.

ILAS. **Relatório Nacional Brasil - Instituto Latino Americano de Sepse**. São Paulo: Instituto Latino Americano de Sepse, 2025.

ILLENDULA, M. *et al.* Surgery, Anesthesia and Intensive Care Environment Induce Delirium-Like Behaviors and Impairment of Synaptic Function-Related Gene Expression in Aged Mice. **Front Aging Neurosci**, v. 12, 2020.

INOUE, S. K.; FERRUCCI, L. Introduction: Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia. **The Journals Of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 12, p. 1277-1280, 2006.

JACOBI, J. The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury. **Am J Health Syst Pharm**, v. 79, n. 5, p. 329-337, 2022.

JARCZAK, D.; KLUGE, S.; NIERHAUS, A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. **Front Med (Lausanne)**, v. 8, 2021.

KANG, S.; KISHIMOTO, T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. **Exp Mol Med**, v. 53, n. 7, p. 1116-1123, 2021.

KEENAN, C. R.; JAIN, S. J. T. M. C. o. N. A. Delirium. **The Medical Clinics of North America**, v. 106, n. 3, p. 459-469, 2022.

LEONG, A. Y. *et al.* Prevalence and incidence of ICU delirium and pain: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Med**, v. 51, n. 11, p. 2093-2103, 2025.

LI, K. *et al.* Netrin-1 Ameliorates Postoperative Delirium-Like Behavior in Aged Mice by Suppressing Neuroinflammation and Restoring Impaired Blood-Brain Barrier Permeability. **Front Mol Neurosci**, v. 14, 2021.

MALDONADO, J. R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1190-1222, 2013.

MALDONADO, J. R. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 33, n. 11, p. 1428-1457, 2018.

MEHDI, S. F. *et al.* Endocrine and metabolic alterations in response to systemic inflammation and sepsis: a review article. **Molecular Medicine** v. 31, n. 1, p. 16, 2025.

MIRANDA, A. C. *et al.* The prognostic value of peripheral ischemic microvascular reserve in sepsis is not related to calcitonin gene-related peptide or substance P. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 34, n. 3, p. 367-373, 2022.

MOSHARAF, M. P. *et al.* Accumulating the key proteomic signatures associated with delirium: Evidence from systematic review. **PLoS One**, v. 19, n. 12, p. e0309827, 2024.

MOSHARAF, M. P. *et al.* Cytokines and inflammatory biomarkers and their association with post-operative delirium: a meta-analysis and systematic review. **Sci Rep**, v. 15, n. 1, p. 7830, 2025.

NEDEVA, C. Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis. **Biomolecules**, v. 11, n. 7, 2021.

ORMSETH, C. H. *et al.* Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium: A Systematic Review. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 1, 2023.

- PANDHARIPANDE, P. P. *et al.* Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. **Intensive Care Med**, v. 35, n. 11, p. 1886-1892, 2009.
- PARK, S. Y.; LEE, H. B. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines. **Acute Crit Care**, v. 34, n. 2, p. 117-125, 2019.
- PAROLINI, C. Sepsis and high-density lipoproteins: Pathophysiology and potential new therapeutic targets. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v. 1871, n. 5, 2025.
- PETRONILHO, F. *et al.* Protective effects of guanosine against sepsis-induced damage in rat brain and cognitive impairment. **Brain Behav Immun**, v. 26, n. 6, p. 904-910, 2012.
- PLASCHKE, K. *et al.* In-depth characterization of the neuroinflammatory reaction induced by peripheral surgery in an animal model. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 125, n. 10, p. 1487-1494, 2018.
- POLL, T. v. d. *et al.* The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 7, p. 407-420, 2017.
- PREST, J.; SATHANANTHAN, M.; JEGANATHAN, N. Current Trends in Sepsis-Related Mortality in the United States. **Crit Care Med**, v. 49, n. 8, p. 1276-1284, 2021.
- RAIA, L.; ZAFRANI, L. Endothelial Activation and Microcirculatory Disorders in Sepsis. **Frontiers in Medicine (Lausanne)**, v. 9, 2022.
- RANZANI, O. T. *et al.* Development and Validation of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-2 Score. **Jama**, v. 334, n. 23, p. 2090-2103, 2025.
- RASHID, M. H. *et al.* Interleukin-6 mediates delirium-like phenotypes in a murine model of urinary tract infection. **J Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, p. 247, 2021.
- RITTIRSCH, D. *et al.* Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. **Nature Protocols**, v. 4, n. 1, p. 31-36, 2009.
- RUDD, K. E. *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet**, v. 395, n. 10219, p. 200-211, 2020.
- SAFAVYNIA, S. A.; GOLDSTEIN, P. A. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. **Front Psychiatry**, v. 9, p. 752, 2018.
- SANTOS, M. R. D. *et al.* Deaths from sepsis: underlying causes of death after investigation in 60 Brazilian municipalities in 2017. **Rev Bras Epidemiol**, v. 22, 2019.
- SCHREUDER, L. *et al.* Pathophysiological and behavioral effects of systemic inflammation in aged and diseased rodents with relevance to delirium: A systematic review. **Brain Behav Immun**, v. 62, p. 362-381, 2017.

- SEEMANN, S.; ZOHLES, F.; LUPP, A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. **J Biomed Sci**, v. 24, n. 1, p. 60, 2017.
- SEIBENHENER, M. L.; WOOTEN, M. C. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. **Journal of Visualized Experiments**, v. n. 96, 2015.
- SEMINARI, E. *et al.* Reduction of BSI associated mortality after a sepsis project implementation in the ER of a tertiary referral hospital. **Sci Rep**, v. 13, n. 1, p. 5142, 2023.
- SEYMOUR, C. W. *et al.* Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. **JAMA**, v. 321, n. 20, p. 2003-2017, 2019.
- SEYMOUR, C. W.; ROSENGART, M. R. J. J. Septic shock: advances in diagnosis and treatment. **JAMA**, v. 314, n. 7, p. 708-717, 2015.
- SHIMIZU, I. *et al.* Sepsis facilitates brain serotonin activity and impairs learning ability in rats. **Brain Res**, v. 830, n. 1, p. 94-100, 1999.
- SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.
- SMITH, C. J. *et al.* The Pathophysiology and Biomarkers of Delirium. **Semin Neurol**, v. 44, n. 6, p. 720-731, 2024.
- SONNEVILLE, R. *et al.* Understanding brain dysfunction in sepsis. **Ann Intensive Care**, v. 3, n. 1, p. 15, 2013.
- SPOTO, S. *et al.* Best diagnostic accuracy of sepsis combining SIRS criteria or qSOFA score with Procalcitonin and Mid-Regional pro-Adrenomedullin outside ICU. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020.
- STOLK, R. F. *et al.* Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 202, n. 6, p. 830-842, 2020.
- STOLK, R. F. *et al.* Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 194, n. 5, p. 550-558, 2016.
- STOLLINGS, J. L. *et al.* Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. **Intensive Care medicine**, v. 47, n. 10, p. 1089-1103, 2021.
- SWEIS, R.; ORTIZ, J.; BILLER, J. Neurology of Sepsis. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 16, n. 3, p. 21, 2016.
- TAUBER, S. C. *et al.* Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 19, n. 2, p. 215-231, 2021.
- THOPPIL, J. *et al.* Impact of norepinephrine on immunity and oxidative metabolism in sepsis. **Front Immunol**, v. 14, p. 1271098, 2023.

TOMASI, C. D. *et al.* Baseline acetylcholinesterase activity and serotonin plasma levels are not associated with delirium in critically ill patients. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 27, n. 2, p. 170-177, 2015.

TROCHÉ, G. *et al.* Tryptophan pathway catabolites (serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid, kynurenine) and enzymes (monoamine oxidase and indole amine 2,3 dioxygenase) in patients with septic shock: A prospective observational study versus healthy controls. **Medicine (Baltimore)**, v. 99, n. 19, 2020.

TSAKIRI, N. *et al.* Interleukin-1-induced interleukin-6 synthesis is mediated by the neutral sphingomyelinase/Src kinase pathway in neurones. **Br J Pharmacol**, v. 153, n. 4, p. 775-783, 2008.

TSURUTA, R.; ODA, Y. A clinical perspective of sepsis-associated delirium. **J Intensive Care**, v. 4, 2016.

VASUNILASHORN, S. M. *et al.* Preclinical and translational models for delirium: Recommendations for future research from the NIDUS delirium network. **Alzheimers Dement**, v. 19, n. 5, p. 2150-2174, 2023.

VELAGAPUDI, R. *et al.* Orthopedic Surgery Triggers Attention Deficits in a Delirium-Like Mouse Model. **Front Immunol**, v. 10, p. 2675, 2019.

WEINHOUSE, G. L. *et al.* Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. **Critical Care**, v. 13, n. 6, 2009.

WILCOX, M. E.; GIRARD, T. D.; HOUGH, C. L. Delirium and long term cognition in critically ill patients. **Bmj**, v. 373, 2021.

WILLIAMS, S. T.; DHESI, J. K.; PARTRIDGE, J. S. J. E. G. M. Distress in delirium: causes, assessment and management. v. 11, p. 63-70, 2020.

WILSON, J. E. *et al.* Delirium. **Nat Rev Dis Primers**, v. 6, n. 1, 2020.

WU, C.-R. *et al.* Global incidence and prevalence of delirium and its risk factors in medically hospitalized older patients: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Nursing Studies**, v. 162, 2025.

XIANG, P. Y. *et al.* Incidence of postoperative delirium in surgical patients: An observational retrospective cohort study. **Anaesth Intensive Care**, v. 51, n. 4, p. 260-267, 2023.

XIAO, M. Z. *et al.* Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: A review. **Medicine (Baltimore)**, v. 102, n. 8, 2023.

XUE, J. *et al.* HMGB1 as a therapeutic target in disease. **J Cell Physiol**, v. 236, n. 5, p. 3406-3419, 2021.

YE, L. *et al.* Analysis of pathogenic factors on the death rate of sepsis patients. **PLoS One**, v. 18, n. 12, p. e0287254, 2023.

YEALY, D. M. *et al.* Early care of adults with suspected sepsis in the emergency department and out-of-hospital environment: a consensus-based task force report. **Annals of emergency Medicine**, v. 78, n.1, 1-19 p. 2021.

ZAAL, I. J. *et al.* A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU*. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 1, p. 40-47, 2015.

ZHANG, C. *et al.* Serotonergic neurotransmission mediated cognitive dysfunction in two mouse models of sepsis-associated encephalopathy. **CNS Neurosci Ther**, v. 30, n. 3, 2024.

ZHANG, J. *et al.* Anesthesia and surgery induce delirium-like behavior in susceptible mice: the role of oxidative stress. **Am J Transl Res**, v. 10, n. 8, p. 2435-2444, 2018.

ZHANG, W. *et al.* Disruption of the GABAergic system contributes to the development of perioperative neurocognitive disorders after anesthesia and surgery in aged mice. **CNS Neurosci Ther**, v. 26, n. 9, p. 913-924, 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Modulation of Glutamate Release by Dexmedetomidine Preserves Dendritic Spines and Alleviates Cognitive Impairment in a Murine Model of Perioperative Neurocognitive Disorder. **Neurosci Bull**, v. 42, n. 3, p. 505-524, 2026.

ZHICHAO, L. *et al.* Neuroinflammation as the Underlying Mechanism of Postoperative Cognitive Dysfunction and Therapeutic Strategies. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 16, 2022.