

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical

Allan Jefferson Cruz Calsavara

**ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS E SEUS
MARCADORES SÉRICOS EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE
SÉPTICO**

Belo Horizonte
2016

Allan Jefferson Cruz Calsavara

**ESTUDO PROSPECTIVO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS E SEUS
MARCADORES SÉRICOS EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE
SÉPTICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr.
Coorientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Jr.

Belo Horizonte

2016

Calsavara, Allan Jefferson Cruz.

C165e Estudo prospectivo das alterações cognitivas e seus marcadores séricos em pacientes com sepse e choque séptico [manuscrito]. / Allan Jefferson Cruz Calsavara. - - Belo Horizonte: 2016.
181f.: il.
Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Junior.
Coorientador: Vandack Alencar Nobre Junior.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Encefalopatia Associada a Sepse. 2. Choque Séptico. 3. Cognição. 4. Biomarcadores. 5. Unidades de Terapia Intensiva. 6. Estudos Prospectivos. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Teixeira Junior, Antônio Lúcio. II. Nobre Junior, Vandack Alencar. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 240

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Ana Cristina Cortes

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador

Prof. Eduardo Antonio Ferraz Coelho

Subcoordenador

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Prof^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Lourena Emanuele Costa - Representante Discente

AGRADECIMENTOS

Existem diversas pessoas sem as quais essa tese não teria sido escrita, a elas sou imensamente grato.

Para Daniela, Professora, pesquisadora, mãe e esposa, que tem sido uma fonte de encorajamento e inspiração para mim ao longo destes anos. Um agradecimento muito especial pela paciência por estes meses de escrita e pela compreensão pelos finais de semana ausente.

Para minha mãe, Beatriz, que em uma miríade de formas, ao longo de minha vida, me apoiou ativamente a minha determinação em encontrar e realizar meus objetivos profissionais.

Aos meus filhos Mateus e Giovana que mesmo privados de vários finais de semana dedicados à escrita puderam reconhecer o valor do conhecimento, da disciplina e da dedicação. Este trabalho também é para e por vocês.

Ofereço minha gratidão e apreço ao Prof. Antônio Lúcio, fonte de inspiração, empenhado em fazer sentido os vários desafios enfrentados e por saber quando empurrar e quando deixar...

Ao Prof. Vandack obrigado por permitir participar do grupo BRASIS, pelo apoio financeiro a este projeto e pelas preciosas contribuições na escrita deste trabalho.

A toda equipe do BRASIS: Luisa, Marcus, Ivan, Isadora, Cecília, Clara, Priscila, Fernanda, Paula, Camila, Jaqueline, Fábio, Maria do Carmo, Marcos, Juliano, Mariana, Juliana e Thiago.

Meus agradecimentos à Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da UFMG, ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas-UFMG, ao Laboratório Prof. Lineu Freire, especialmente ao Prof. Marcus Vinícius, ao Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, especialmente à Natália e Priscila.

Aos servidores do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da UFMG, especialmente à Jussara, profissional competente e solícita.

Aos Professores Ilka, Sandhi, Antônio Luiz e Manoel Otávio que contribuíram imensamente para minha formação científica.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa.

Acima de tudo, agradeço a Deus, que continua a tornar possível o impossível.

” Não me fale mais do risco que eu corro. Só tenho medo dele quando quero. ”

Franz Kafka (A metamorfose, 1915)

RESUMO

Introdução: A encefalopatia associada a sepse (EAS) é uma disfunção cognitiva caracterizada por novos déficits (ou piora dos déficits leves preexistentes) cognitivos globais ou da função executiva secundária a sepse, sem evidência de infecção no sistema nervoso central (SNC). EAS é frequentemente encontrada em pacientes graves internados nas unidades de terapia intensiva. A identificação de fatores de risco para EAS potencialmente modificáveis pode abrir caminho para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e/ou tratamento para reduzir a incidência gravidade e/ou duração da deterioração cognitiva em longo prazo e melhorar a recuperação funcional em pacientes com doença crítica. **Objetivos:** Avaliar a cognição de pacientes com sepse ou choque séptico e relacioná-la a aspectos clínicos e laboratoriais. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo realizado em pacientes com sepse grave e choque séptico avaliados 24h após alta da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e em torno de um ano após a alta. Foram incluídos 33 pacientes recrutados da UTI do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG. Foram extraídos dados demográficos, clínicos e laboratoriais, realizada dosagem de biomarcadores e dos testes neurocognitivos: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Teste de Trilhas (TT) forma A e B, Inventário de Ansiedade e depressão de Becker (IAB, IDB, respetivamente), Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings (INC), *The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly Brazil* (IQCODE-BR) e Escala Autoaplicável de Rastreamento de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (PCL-C). **Resultados:** Através da bateria CERAD, do MEEM e dos TT foram verificados déficits cognitivos que se atenuaram na segunda avaliação, realizada em torno de um ano após a primeira. Alterações dos níveis séricos de BDNF, ENE, sTREM-1, IL-6, IL10 e IL-17A entre as duas avaliações também foram observadas. Por meio de análise de regressões marginais a bateria CERAD, por meio de pontuação total, apresentou o melhor coeficiente de determinação (R^2) entre os testes estudados, refletindo um melhor ajuste do modelo à nossa amostra. Variáveis clínicas como: reserva cognitiva, score APACHE II, tempo transcorrido entre as avaliações, tempo entre diagnóstico da sepse e início de antibiótico, dose acumulada de haloperidol e fentanil; demográficas como escolaridade e laboratoriais como: glicemia média, nível sérico de lactato à admissão na UTI, níveis séricos das citocinas IFN- γ , IL-6, IL-10,

nível sérico de sTREM-1, ENE e BDNF; estão associadas com o desempenho cognitivo e/ou alterações psiquiátricas na dependência do teste neuropsicológico utilizado. **Conclusão:** Diversos fatores de risco clínicos, hemodinâmicos, laboratoriais e terapêuticos estão associados ao dano cognitivo-comportamental. A intrincada relação destes fatores reforça a natureza complexa e multifatorial da EAS. Mais estudos devem ser realizados na tentativa de avaliar o impacto do controle de determinados fatores de risco identificados no desfecho cognitivo destes pacientes.

Palavras chaves: Encefalopatia Associada a Sepsis. Sepsis grave. Choque séptico. CERAD. Mini Exame do Estado Mental. Teste de Trilhas. Inventário de Ansiedade de Becker. Inventário de Depressão de Becker. Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings. IQCODE-BR. PCL-C. BDNF. ENE. sTREM-1, IL-2, IL-4, IL-6. IL10. IL-17A. TNF. IFN- γ .

ABSTRACT

Introduction: Sepsis Associated Encephalopathy (SAE) is a cognitive dysfunction characterized by new deficits (or worsening of mild deficits) on global cognition or executive function secondary to sepsis without evidence of infection in the central nervous system (CNS). SAE is often found in critically ill patients in intensive care units (ICU). The identification of potentially modifiable risk factors for EAS could pave the way for the development of preventive strategies and / or treatment to reduce the incidence, severity and / or duration of cognitive impairment in long term and improve functional recovery in patients with critical illness. **Objective:** To assess cognition in patients with severe sepsis or septic shock and correlate it to clinical and laboratory aspects. **Methods:** Prospective cohort study performed in patients with severe sepsis and septic shock evaluated 24 h after discharge from ICU and around a year after discharge. It included 33 patients recruited from a university hospital. Demographic, clinical and laboratory data were extracted, biomarkers were dosed and neurocognitive tests were conducted: Consortium to Establish tests Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), Mini-Mental State Examination (MMSE), Trail Making Test (TMT) form A and B, Becker Anxiety and Depression Inventory (BAI, BDI, respectively), the Neuropsychiatric Inventory of Cummings (INC), the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly Brazil (IQCODE-BR) and Post-Traumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version (PCL-C). **Results:** Cognitive deficits evaluated by CERAD battery, MMSE and TMT were found to be attenuated in the second evaluation, conducted around a year after the first evaluation. Changes in serum BDNF, ENE, sTREM-1, IL-6, IL-10 and IL-17A between the two evaluations were also observed. Using marginal regressions analysis, CERAD battery (total score) showed the best coefficient of determination (R^2) among the tests applied, reflecting a better model fit to our sample. Clinical variables such as cognitive reserve, APACHE II score, time between assessments, time between diagnosis of sepsis and antibiotic administration, cumulative dose of haloperidol and fentanyl; demographic data as education and laboratory as average blood glucose, level of serum lactate at ICU admission, levels of IFN- γ , IL-6, IL-10, sTREM-1, ENE and BDNF; are independently associated with cognitive performance and / or psychiatric disorders depending on the neuropsychological test used. **Conclusion:** Several clinical, hemodynamic, laboratory and therapeutic risk factors are associated with cognitive

damage. The intricate relationship of these factors reinforces the complex and multifactorial nature of SAE. More studies should be performed to assess the impact on the cognitive outcome of these patients by controlling the identified risk factors.

Key words: Sepsis associated Encephalopathy. Severe sepsis. Septic Shock. CERAD. Mini Mental State Examination. Trail Making Test. Becker Anxiety Inventory. Becker Depression Inventory. Cumming Neuropsychiatric Inventory. IQCODEBR, PCL-C. BDNF. ENE. sTREM-1, IL-2, IL-4, IL-6. IL10. IL-17A. TNF. IFN- γ .

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mapa conceitual das classificações da memória.	38
Figura 2 – Produção e função das citocinas.....	46
Figura 3 - Relação entre poder estatístico e tamanho da amostra.....	61
Figura 4 - Desenho esquemático do protocolo experimental	67
Figura 5 - Fluxograma dos pacientes analisados	108
Figura 6 - Representação esquemática da relação entre as covariáveis e os testes cognitivos aplicados	138
Figura 7- Relação entre as variáveis estudadas e cognição	139

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diagnóstico da sepse (continua)	28
Tabela 2 - Sepse grave	29
Tabela 3 - Terminologias e Código Internacional de Doenças	30
Tabela 4 - Nomenclaturas e conceitos disponíveis na literatura (continua).....	32
Tabela 5 - Relação dos testes da bateria CERAD (continua).	42
Tabela 6 - Características das citocinas (continua).	47
Tabela 7 - Pesquisa realizada na PubMed	50
Tabela 8 - Exemplos de estudos que encontraram relação entre citocinas e cognição (continua) ...	51
Tabela 9 - Estudos que avaliaram o papel da ENE na EAS.	55
Tabela 10 - Características demográficas e clínicas dos pacientes sépticos na UTI (n=33).....	109
Tabela 11 - Intervenções terapêuticas durante permanência na UTI (n=33)	110
Tabela 12 - Análise das características demográficas e clínicas basais entre os grupos de pacientes reavaliados e não reavaliados	111
Tabela 13 - Tabela para a variáveis cognitivas e comportamentais 24h após alta da UTI e durante a reavaliação	114
Tabela 14 - Dosagem de biomarcadores	115
Tabela 15 - Regressão Marginal Múltipla Log-Linear Backward para a bateria CERAD Total	116
Tabela 16 - Regressão Marginal Logística Backward para o resultado do CERAD categórico	117
Tabela 17 - Regressão Marginal Log-Linear Backward para MEEM	117
Tabela 18 - Regressão Marginal Log-Linear Backward para o Inventário de Ansiedade de Becker .	118
Tabela 19 - Regressão Marginal Logística Backward para o Índice de Ansiedade de Becker categórico.	119
Tabela 20 - Regressões Marginais Log-Lineares Univariadas para a bateria CERAD Total.....	173
Tabela 21 - Regressões Marginais Logísticas Univariadas para bateria CERAD Categórica	174
Tabela 22 - Regressões Marginais Log-Lineares Univariadas para o MEEM.	175
Tabela 23 - Regressões Marginais Logísticas Univariadas para TT forma A.....	176
Tabela 24 - Regressão Marginal Logística Backward TT forma A.....	177
Tabela 25 - Regressões Marginais Logísticas Univariadas para TT forma B	178
Tabela 26 - Regressão Marginal Logística Backward para TT forma B.	179
Tabela 27 - Regressões Marginais Log-Lineares Univariadas para o Inventário de Ansiedade de Becker	180
Tabela 28 - Regressões Marginais Logísticas Univariadas para o Índice de Ansiedade de Becker categórico.	181

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%: porcentagem

µL: microlitro

4PL: curva logística de 4 parâmetros

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

ACCP: American College of Chest Physicians

AICD: activation-induced cell death

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ATB: antibiótico

ATS: American Thoracic Society

AVD: atividades de vida diária

AVE: Acidente Vascular Encefálico

BASES: Brazilian Sepsis Epidemiological Study

BD: Becton Dickinson®

BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado de Cérebro

bpm: batimentos por minuto

BRASIS: Brazilian Group for Sepsis Investigation

CAAE: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CAMDEX-R: Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly

CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU

CBA: Cytometric Bead Array

CD4+: Cluster of differentiation

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CID: Código Internacional de Doença

CLP: ligadura e punção do ceco

COEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CXCL2: Chemokine (C-X-C motif) ligand 2

CYP2C19: Cytochrome P450 2C19

DA: Doença de Alzheimer

DAP12: DNAX-activating protein of molecular mass 12 kilodaltons

DDCD: death, disability, dementia e cognitive dysfunction

dL: Decilitro

DM: Diabetes Mellitus

Dr.: Doutor

DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - Quarta edição

EAS: encefalopatia associada a sepse

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ENE: Enolase neurônio específica

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

et al.: e outros(as)

FCAP: Flow Cytometric Analysis Program

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio

FL: Fluorescência

FSC: Forward Scatter

g: grama(s)

γ: Gama

GEE: Generalized Equations Estimating

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

gp130: Glicoproteína

h: hora(s)

HC: Hospital das Clínicas

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HMGB-1: proteína High Mobility Group Box 1

IAB: Inventário de Ansiedade de Beck

IBM: International Business Machines

IDB: Inventário de Depressão de Beck

IFNGR1: Receptor tipo 1 de IFN-γ

IFNGR2: Receptor tipo 2 de IFN-γ

IFN-γ: Interferon Gama

IgE: Imunoglobulina E

IgSF: Superfamília imunoglobulina

IL: Interleucina

IL-10R1: Receptor tipo 1 de IL-10

IL-10R2: Receptor tipo 2 de IL-10

IL-17AR: Receptor de IL-17A

IL-4R: Receptor de Interleucina 4

IL-6R: Receptor de IL-6

INP: Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings

IQCODE-BR: • The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly -
Brazil

Kg: Kilograma

LPS: lipopolissacarídeo

M: molar

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

MeSH: Medical Subject Headings

mg: miligrama

MHC: Complexo Principal de histocompatibilidade

min: minutos

ml: mililitro

mm: milímetro

mmHg: milímetros de mercúrio

mmol: milimol

m-TICS: Modified Telephone Interview for Cognitive Status

NBR: denominação de norma da Associação Brasileira de Normas Técnicas

NIA: National Institute on Aging

NIH: National Institutes of Health

NK: Natural Killer

nm: nanomilímetro

° C: graus Celsius

p75^{NTR}: receptor de neurotrofina p75

PAM: Pressão arterial média

PAMPs: padrões moleculares associados aos patógenos

PaO₂: Pressão Parcial de Oxigênio em sangue arterial

PBS: solução de tampão fosfato

PCR: Proteína C reativa

Prof.: Professor

R²: coeficiente de determinação múltiplo

RNI: Razão Normalizada Internacional

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

rpm: rotação por minuto

S100 β : S100 calcium-binding protein beta
SCCM: Society of Critical Care Medicine
SIDAM: Structured Interview for the Diagnosis of Dementia
sIL-6R: Receptor de IL-6 solúvel
SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SIS: Surgical Infection Society
SNC: Sistema Nervoso Central
SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SSC: Side Scatter
ST2: Interleukin 1 receptor-like 1
sTREM-1: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells Type 1 solúvel
TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido
Tfh: Células T helper foliculares
Th1: Linfócitos T helper 1
TLR: receptores do tipo Toll
TLR2: receptores do tipo Toll 2
TNB: Teste de Nomeação Boston
TNF: Fator de Necrose Tumoral
TNFR1: receptores tipo 1 de TNF
TNFR2: Receptor tipo 2 de TNF
Treg: Linfócito T regulatório
TREM-1: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells Type 1
TREM-2: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells Type 2
TrkB: receptor kinase B relacionado a tropomiosina
TSH: Hormônio Estimulador da Tireóide
TT: Teste de Trilhas
TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
UCO: Unidade Coronariana
UFMG: Universidade Federal de Ouro Preto
US\$: dólar americano
UTI: Unidade de Terapia Intensiva
VIF: Variance Inflation Factor
VM: ventilação mecânica

α: alfa

δ: delta

μg: micrograma

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	25
2	INTRODUÇÃO	27
2.1	SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA, SEPSE, SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO	27
2.2	ENCEFALOPATIA ASSOCIADA A SEPSE	31
2.3	MEMÓRIA.....	35
2.4	EXAME NEUROPSICOLÓGICO	39
2.4.1	<i>Bateria CERAD</i>	39
2.5	SEQUELAS NEUROPSICOLÓGICAS DA EAS: EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO	44
2.6	BIOMARCADORES	44
2.6.1	<i>Citocinas</i>	45
2.6.2	<i>BDNF</i>	53
2.6.3	<i>Enolase Neurônio Específica</i>	54
2.6.4	<i>sTREM-1</i>	55
3	OBJETIVOS	57
3.1	OBJETIVO GERAL.....	57
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	57
4	MÉTODOS	59
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	59
4.2	LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA.....	59
4.3	CARACTERIZAÇÃO GERAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	59
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	60
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	60
4.6	CÁLCULO AMOSTRAL	61
4.7	COLETA DE DADOS	61
4.8	DOSAGEM DE BIOMARCADORES	63
4.8.1	<i>Avaliação dos níveis séricos de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN-γ e IL-17A</i>	64
4.8.2	<i>Avaliação dos níveis séricos de BDNF, sTREM-1 e ENE</i>	66
4.9	ANÁLISE DE PARÂMETROS COGNITIVOS E NEUROPSIQUIÁTRICOS.....	67
4.9.1	<i>Bateria CERAD</i>	67
4.9.1.1	<i>Teste de Fluência Verbal</i>	67
4.9.1.2	<i>Teste de Nomeação de Boston</i>	68
4.9.1.3	<i>Mini Exame do Estado Mental</i>	69
4.9.1.4	<i>Teste de Memória da Lista de Palavras</i>	70
4.9.1.5	<i>Teste de Praxia Construtiva</i>	70
4.9.1.6	<i>Teste de Evocação de Lista de Palavras</i>	71
4.9.1.7	<i>Teste de Reconhecimento da Lista de Palavras</i>	71
4.9.1.8	<i>Teste de Evocação da Praxia Construtiva</i>	71
4.9.2	<i>Testes das Trilhas</i>	72
4.9.3	<i>Inventário de Depressão de Beck</i>	73
4.9.4	<i>Inventário de Ansiedade de Beck</i>	73

4.9.5	<i>Escala Autoaplicável de Rastreamento de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (Post-Traumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version – PCL-C)</i>	74
4.9.6	<i>Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos, Brasil (IQCODE-BR)</i>	75
4.9.7	<i>Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings</i>	75
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	76
4.11	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	78
4.12	PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	78
5	RESULTADOS	81
5.1	ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA.....	81
5.2	PESQUISA CLÍNICA.....	108
6	DISCUSSÃO	121
6.1	TESTES COGNITIVOS.....	121
6.2	VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS.....	123
6.3	BIOMARCADORES.....	128
6.4	LIMITAÇÕES.....	133
6.5	PERSPECTIVAS.....	135
7	CONCLUSÕES	137
	BIBLIOGRAFIA	141
	ANEXOS	161
	ANEXO A – TABELA COM VALORES MÉDIOS E DP DO ESCORE TOTAL DOS TESTE DE TRILHAS NA FORMA A E B.....	161
	ANEXO B - PARECER DO COEP/UFMG.....	162
	ANEXO C – ATA DA DEFESA.....	163
	ANEXO D – FOLHA DE APROVAÇÃO.....	164
	APÊNDICES	165
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O PACIENTE.....	165
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA FAMILIAR OU RESPONSÁVEL.....	169
	APÊNDICE C.....	173
	APÊNDICE D.....	174
	APÊNDICE E.....	175
	APÊNDICE F.....	176
	APÊNDICE G.....	177
	APÊNDICE H.....	178
	APÊNDICE I.....	179
	APÊNDICE J.....	180
	APÊNDICE K.....	181

1 Considerações Iniciais

Como parte da linha de pesquisa em “sepse, marcadores inflamatórios e antibioticoterapia” do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical, o presente projeto é resultado de uma proposta de pesquisa translacional que se iniciou em 2010 com meu trabalho de mestrado intitulado: “Análise da associação entre alterações cognitivo-comportamentais e processos inflamatórios em modelos murinos de sepse polimicrobiana”. Esse trabalho propunha a avaliação de alterações cognitivas induzidas por sepse experimental e sua associação com marcadores inflamatórios.

Tendo sido orientado pelo Prof. Antônio Lúcio Teixeira Jr., o trabalho resultou em dois artigos científicos. O primeiro foi publicado em 2012 na *Neurotoxicity Research* com o título “Late anxiety-like behavior and neuroinflammation in mice subjected to sublethal polymicrobial sepsis ¹”; nossos achados sugeriram um envolvimento de mediadores inflamatórios do sistema nervoso central (SNC) nos sintomas de ansiedade encontrados na encefalopatia associada a sepse (EAS). O segundo artigo foi publicado em 2014 na *Metabolic Brain Research* com o título “TNFR1 absence protects against memory deficit induced by sepsis possibly through over-expression of hippocampal BDNF ²”, no qual concluímos que não há déficits de memória após a sepse na ausência de Receptor Tipo 1 de TNF TNFR1 e que esse achado está associado ao aumento da expressão de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) hipocampal.

Dessa proposta inicial de pesquisa translacional surgiu a ideia de estudarmos em humanos os impactos cognitivos e psiquiátricos da sepse, além de avaliar sua evolução temporal e relação com variáveis clínicas, laboratoriais e marcadores sanguíneos. Assim, surgiu o projeto de doutorado intitulado “Estudo prospectivo das alterações cognitivas e seus marcadores séricos em pacientes com sepse grave e choque séptico”, que foi apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical em 2011. Em 2012, este projeto ganhou corpo ao se tornar parte do grupo Brazilian Group for Sepsis Investigation (BRASIS) liderado pelo coordenador deste doutorado, o Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior, e pelo Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade. O projeto contou, então, com a colaboração

de participantes do grupo na fase de coleta de dados clínico-laboratoriais durante a permanência do paciente da Unidade Coronariana (UCO) / Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Clínico do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A aplicação dos testes cognitivos e neuropsiquiátricos foi um grande desafio, principalmente pela gravidade apresentada pelos pacientes avaliados, o que dificultou inclusive o acompanhamento em longo prazo.

O projeto é inédito em seu delineamento. Em revisão sistemática da literatura, que será apresentada nesta tese, não foram encontrados estudos que se assemelhassem ao nosso trabalho. Sendo assim, este trabalho espera contribuir para o entendimento das alterações cognitivas na sepse, lançando bases para uma melhor abordagem dessa condição.

2 Introdução

2.1 Síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico

Os termos síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse grave e choque séptico foram introduzidos inicialmente em 1991 por um painel de especialistas definidos pela *American College of Chest Physicians* (ACCP) e pela *Society of Critical Care Medicine* (SCCM)³. Estes conceitos foram revistos em 2001 durante uma conferência internacional para definição de sepse (*International Sepsis Definitions Conference*) que incluía representantes da ACCP, SCCM, *American Thoracic Society* (ATS), *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) e *Surgical Infection Society* (SIS), em 2012, pela SCCM e ESICM^{4; 5} e novamente, após a conclusão deste estudo, em fevereiro de 2016 pela SCCM e ESICM⁶.

A SIRS é uma síndrome clínica que se apresenta como consequência a uma resposta inflamatória descompensada. A SIRS pode estar associada a um processo infeccioso ou não infeccioso, como pancreatite, queimadura e cirurgias, dentre outros. Define-se SIRS pela presença de anormalidades em dois ou mais parâmetros, quais sejam: temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória ou contagem de leucócitos.

Considerando que os critérios de SIRS inicialmente propostos em 1991 são tidos como muito inespecíficos para serem utilizados no diagnóstico etiológico da SIRS ou mesmo na identificação de um padrão distinto de resposta do hospedeiro, uma nova classificação foi proposta no consenso de 2012^{4; 5}. Nessa nova classificação de sepse foi incluída uma lista de possíveis sinais de resposta inflamatória sistêmica em resposta a uma infecção. O diagnóstico de sepse pode ser definido na presença de infecção documentada ou na suspeita de infecção associada a alguns dos critérios constantes na Tabela 1.

Tabela 1 - Diagnóstico da sepse

Variáveis gerais
Febre (> 38,3° C)
Hipotermia (temperatura interna < 36° C)
Frequência cardíaca > 90 bpm ou mais de 2 desvios padrões acima do valor normal para a idade
Taquipneia
Alteração no estado mental
Edema importante ou balanço hídrico positivo (> 20 ml/Kg em 24 horas)
Hiperglicemia (glicemia > 140mg/dL) na ausência de diabetes
Variáveis inflamatórias
Leucocitose (contagem de leucócitos > 12.000/ μ L)
Leucopenia (contagem de leucócitos < 4.000/ μ L)
Contagem normal de leucócitos, porém com mais de 10% de formas imaturas
PCR acima de dois desvios padrões do normal
Procalcitonina plasmática acima de dois desvios padrões do normal
Variáveis hemodinâmicas
Hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, ou pressão arterial média < 70 mmHg, ou redução na pressão arterial sistólica > 40 mmHg em adultos, ou menos de dois desvios padrões abaixo do valor normal para a idade)
Variáveis relacionadas à disfunção de órgãos
Hipoxemia arterial (PaO_2/FiO_2 < 300)
Oligúria aguda (débito urinário < 0,5 ml/Kg/hora por pelo menos duas horas na presença de ressuscitação hídrica adequada)
Aumento na creatinina > 0,5 mg/dL
Distúrbios da coagulação RNI > 1,5 ou TTPA > 60 segundos)
Íleo (ruídos intestinais ausentes)
Variáveis relacionadas à disfunção de órgãos
Hiperbilirrubinemia (bilirrubinas totais > 4mg/dL)
Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000/ μ L)
Variáveis de perfusão tecidual
Hiperlactatemia (> 1mmol/mL)
Redução na perfusão capilar ou livedo reticularis

Abreviaturas: PaO_2 : pressão parcial de oxigênio em sangue arterial, FiO_2 : fração de oxigênio inspirado. RNI: razão normalizada internacional, TTPA: Tempo Parcial de Protrombina ativada, PCR: proteína C reativa, bpm: batimentos por minuto.

Fonte: Adaptada de Dellinger *et al.* (2013)⁵

O conceito de sepse grave utilizado nos consensos de 1991 e 2001 refere-se a um quadro séptico complicado por disfunção orgânica ou hipoperfusão tecidual. A disfunção orgânica pode ser definida pelos critérios desenvolvidos por Marshall e colaboradores^{7; 8; 9} (Tabela 2).

Tabela 2 - Sepse grave

Hipotensão induzida pela sepse
Lactato acima do limite superior da normalidade
Débito urinário < 0,5 ml/Kg/h por mais de duas horas na presença de ressuscitação hídrica adequada
Injúria pulmonar aguda com PaO ₂ /FiO ₂ < 250 na ausência de foco infeccioso pulmonar
Injúria pulmonar aguda com PaO ₂ /FiO ₂ < 200 na presença de foco infeccioso pulmonar
Creatinina > 2,0 mg/dL
Bilirrubinas > 2mg/dL
Contagem de plaquetas < 100.000/μL
Coagulopatia (RNI > 1,5)

Fonte: Adaptada de Dellinger *et al.*(2013)⁵

O conceito de choque séptico definido pelos consensos de 1991 e 2001 é: falência circulatória aguda caracterizada clinicamente pela manutenção de hipotensão arterial que não pode ser explicada por outra causa. Hipotensão é caracterizada pela pressão sistólica menor que 90 mmHg, pressão arterial média menor que 60 mmHg ou redução da pressão sistólica basal maior que 40 mmHg, mesmo após ressuscitação hídrica adequada^{4; 5}.

Em fevereiro de 2016 foi publicado artigo na JAMA onde um painel de especialistas internacionais definiu sepse como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada pela desregulação da resposta do hospedeiro à infecção. A disfunção orgânica foi definida como alteração aguda no escore *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) total ≥ 2 pontos como consequência a infecção⁶. Desta forma, o conceito de sepse grave definida em 1991 e 2001 foi abolido. Houve também mudança no conceito de choque séptico, sendo definido como subtipo de sepse em que anormalidades metabólicas / circulatórias e celulares subjacentes são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade⁶ (Tabela 3).

Tabela 3 - Terminologias e Código Internacional de Doenças

Consensos atuais e terminologia	Sepse	Choque séptico
Terminologia dos consensos de 1991 e 2001	Sepse grave Hipoperfusão induzida por sepse	Choque séptico
Definição de 2015	A sepse é a disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção.	O choque séptico é um subtipo de sepse em que anormalidades metabólicas / circulatórias e celulares subjacentes são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade.
Critérios clínicos de 2015	Suspeita de infecção ou infecção documentada associado um aumento agudo de ≥ 2 pontos no escore SOFA.	Sepse associada a necessidade de uso de vasopressores para manter PAM ≥ 65 mmHg e lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL), apesar de reanimação adequada com fluidos.
CIDs primários recomendados		
CID-9	995.92	785.52
CID-10	R65.20	R65.21
Quadro para a implementação de codificação e pesquisa	Identificar suspeita de infecção usando pedidos concomitantes de hemoculturas e início de antibióticos (oral ou parenteral) em um determinado período ^a . Dentro de um período especificado em torno da suspeita de infecção ^b : 1. Identificar sepse utilizando o critério clínico de disfunção orgânica que ameaça a vida. 2. Avaliar critérios de choque usando a administração de vasopressores, PAM <65 mm Hg, e lactato > 2 mmol / L (18 mg / dL) ^c	

^a Suspeita de infecção poderia ser definida como a administração concomitante de antibióticos (oral ou parenteral) e de coleta de amostras de fluidos corporais para culturas (sangue, urina, fluido cérebro-espinhal, peritoneal, etc.). Por exemplo, se a cultura é obtida, o antibiótico deve ser administrado dentro de 72 horas, enquanto que, se o antibiótico é iniciado a cultura é necessária dentro de 24 horas¹⁰.

^b Considerar um período de até 48 horas antes e 24 horas após o início da infecção, embora as análises de sensibilidade têm intervalos testados de até três horas antes e três horas depois do início da infecção¹⁰.

^c No período especificado em torno de suspeita de infecção, avaliar critérios de choque, usando qualquer início de vasopressor (por exemplo, dopamina, noradrenalina, adrenalina, vasopressina, fenilefrina), qualquer nível de lactato > 2 mmol / L (18 mg / dL), e pressão arterial média <65 mmHg. Estes critérios exigem a fluidoterapia adequada, tal como definido pelas diretrizes *Surviving Sepsis Campaign*⁵.

Abreviaturas: PAM: Pressão arterial média,

Fonte: Adaptado de Singer, M. *et al.* ⁶.

Como o delineamento de nosso estudo foi feito em meados de 2011, os conceitos utilizados neste trabalho são provenientes dos consensos de 1991 e 2001.

2.2 Encefalopatia Associada a Sepsis

Diversos autores publicaram, ao longo dos anos, várias revisões bibliográficas discutindo qual seria a denominação e o conceito mais apropriado para definir as alterações cerebrais associadas/derivadas da sepsis. Termos como “encefalopatia séptica”, “encefalopatia associada à sepsis”, “*delirium* associado à sepsis”, “disfunção cerebral induzida por sepsis” e “disfunção do sistema nervoso central associado à sepsis” foram descritos por diversos autores (Tabela 4). Neste trabalho optaremos por utilizar o termo encefalopatia associada a sepsis (EAS).

Tabela 4 - Nomenclaturas e conceitos disponíveis na literatura (continua).

Nomenclatura	Referência	Conceito
Encefalopatia séptica	Hasselgren e Fischer, 1986 ¹¹	Disfunção do SNC não associado a nenhuma mudança estrutural identificável, mas geralmente associada a um distúrbio metabólico periférico.
	Papadopoulos <i>et al.</i> , 2000 ¹²	Deterioração do estado mental ou nível de consciência associada a uma infecção extracraniana.
	Davies, 2002 ¹³	Disfunção cerebral difusa simétrica cuja apresentação varia entre déficit de atenção/concentração, delirium e coma.
	Davies <i>et al.</i> , 2006 ¹⁴	Encefalopatia que não pode ser explicada por disfunção orgânica ou alteração metabólica que apresenta evidência de infecção ou inflamação extracraniana. Trata-se de um diagnóstico de exclusão.
	Streck <i>et al.</i> , 2008 ¹⁵	Disfunção cerebral devido à sepse e resposta inflamatória sistêmica.
	Wratten, 2008 ¹⁶	Alteração do estado mental associado à evidência de infecção extracraniana.

Tabela 4 - Nomenclaturas e conceitos disponíveis na literatura (continuação)

Nomenclatura	Referência	Conceito
Encefalopatia associada à sepse	Wilson e Young, 2003 ¹⁷	Disfunção cerebral difusa ou multifocal que acompanha um quadro infeccioso associado a uma resposta inflamatória sistêmica, sem evidência direta, clínica ou laboratorial, de infecção cerebral.
	Consales e Gaudio, 2004 ¹⁸	Disfunção cerebral difusa secundária a uma resposta inflamatória sistêmica devido a infecção sem evidência clínica ou laboratorial direta do envolvimento do sistema nervoso central.
	Consales e Gaudio, 2004 ¹⁸	Disfunção cerebral difusa secundária a uma resposta inflamatória sistêmica devido a infecção sem evidência clínica ou laboratorial direta do envolvimento do sistema nervoso central.
	Maramattom, 2007 ¹⁹	Encefalopatia atribuída a sepse na ausência de disfunção orgânica, hipóxia ou outra etiologia identificável; na maioria das vezes é um diagnóstico de exclusão.
	Siami <i>et al.</i> , 2008 ²⁰	Disfunção cerebral que complica a sepse, variando de confusão mental a coma. Seu diagnóstico é realizado essencialmente através do exame clínico neurológico.
	Iacobone <i>et al.</i> , 2009 ²¹	Disfunção cerebral difusa secundária a uma resposta inflamatória sistêmica devido a uma infecção, sem acometimento direto do sistema nervoso central.
	Zampieri <i>et al.</i> , 2011 ²²	Qualquer disfunção cerebral relacionada a sepse.
	Gofton e Young, 2012 ²³	Disfunção cerebral difusa que acompanha a sepse na ausência de envolvimento direto no SNC, anormalidades estruturais ou outros tipos de encefalopatias detectáveis por exames clínicos ou laboratoriais.
Young, 2013 ²⁴	Disfunção cerebral difusa secundária a uma infecção sistêmica, sem aparente infecção do SNC.	

Tabela 4 - Nomenclaturas e conceitos disponíveis na literatura (conclusão)

Nomenclatura	Referência	Conceito
<i>Delirium</i> associado a sepse	Ebersoldt <i>et al.</i> , 2007 ²⁵	Disfunção cerebral orgânica aguda potencialmente reversível associada a sepse.
Disfunção cerebral induzida por sepse	Adam <i>et al.</i> , 2013 ²⁶	Disfunção cerebral não relacionada diretamente com infecção do sistema nervoso central, apresentada como alteração de consciência que pode variar de confusão e delirium ao coma.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Pelo exposto, pode-se verificar que não existe consenso entre os autores acerca do conceito de EAS. Neste trabalho, utilizaremos o conceito mais amplamente aceito: a EAS é uma disfunção cerebral secundária a uma resposta inflamatória sistêmica derivada de um processo infeccioso que não acomete diretamente o SNC²¹.

Apesar da tentativa de Ebersoldt e colaboradores²⁵ de padronizar o diagnóstico da EAS, não há consenso em relação aos critérios diagnósticos dessa condição. Seu diagnóstico é clínico e de exclusão; não há propedêutica específica para o diagnóstico de EAS. Em sua investigação, podem ser necessários exames laboratoriais e de imagem objetivando excluir outras causas de encefalopatia.

2.3 Memória

A era moderna da pesquisa sobre memória iniciou com a descrição em 1957 por Brenda Milner²⁷ da paciente H.M. submetida a uma cirurgia de controle de epilepsia que teve seu lobo temporal medial bilateral ressecado. O estudo de H.M. estabeleceu três princípios fundamentais na compreensão da memória: O primeiro princípio é de que a memória é uma função cerebral separada de outras habilidades cognitivas, pois, apesar de H.M. apresentar esquecimento ela mantinha funções intelectuais e perceptuais intactas. O segundo é de que o lobo temporal medial não é necessário no processo de memória imediata. H.M. mantinha a capacidade de memorizar por um curto período de tempo números e figuras. O terceiro é de que o lobo temporal medial não é o depósito final da memória, já que a paciente mantinha memórias de sua infância remota.

A memória pode ser classificada de acordo com suas etapas em memória de curto prazo, memória de longo prazo e memória consolidada (Figura 1). A memória de curto prazo dura em torno de um a dois minutos (min) e pode ser acessada através de span, que é a duplicação imediata de um número restrito de elementos. O span pode ser auditivo ou visual, o span auditivo pode ser numeral ou verbal. Um indivíduo normalmente apresenta span auditivo de 7 ± 2 letras, algarismos ou palavras. A memória denominada de curto prazo é preservada nas síndromes amnésicas. O paradigma de Brown e Peterson, que ilustra o esquecimento da memória de curto prazo, possibilitou que Baddeley introduzisse o conceito de memória de trabalho²⁸. A memória de trabalho se refere tanto ao armazenamento temporário passivo de

informação auditiva ou visual quanto a manipulação ativa desta informação para a realização de operações cognitivas. A memória de trabalho permite a realização de tarefas cognitivas como raciocínio, a compreensão e a resolução de problemas ^{29; 30}.

A memória de longo prazo permite a conservação durável das informações, graças a uma codificação, seguida de uma estocagem organizada numa trama associativa multimodal (semântica, espacial, temporal, afetiva); esta memória permite a aprendizagem, e as informações armazenadas são objetos de uma consolidação variável em função da importância emocional e da repetição. Esta memória é um sistema distinto da memória de curto prazo e depende do circuito de Papez (circuito unindo o hipocampo, o fórnix, os corpos mamilares, juntando-se ao núcleo anterior do tálamo para chegar ao giro do cíngulo) ²⁹.

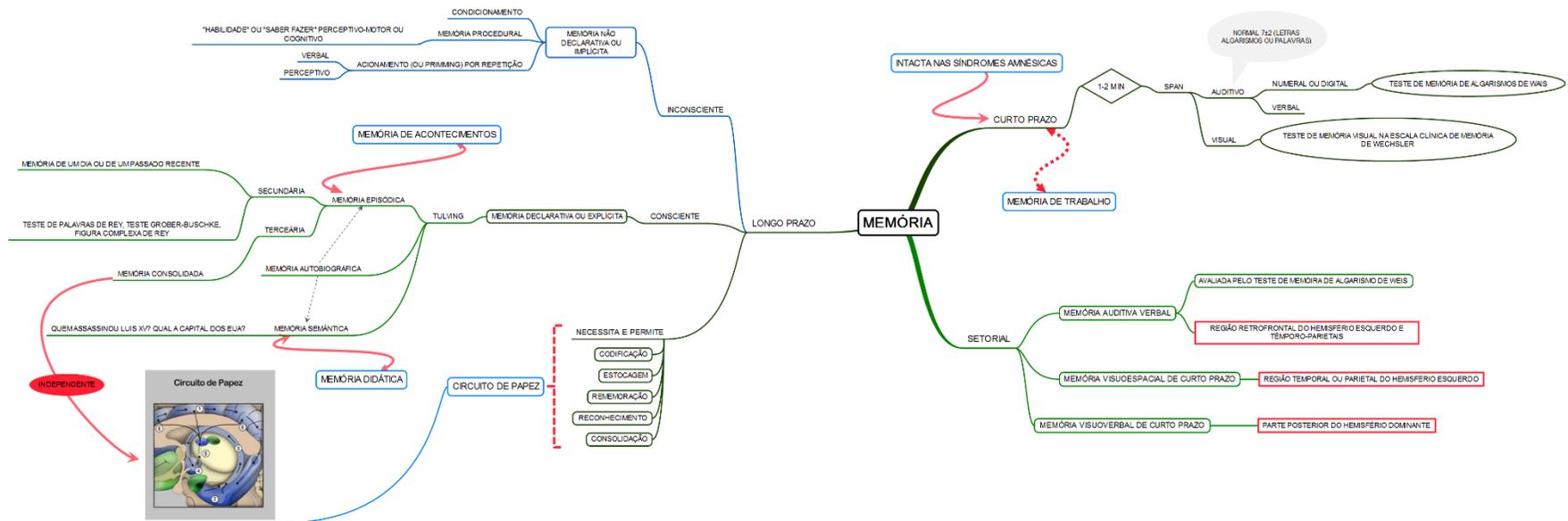
Algumas memórias são objetos de consolidação e constituem memórias de fatos antigos ou memórias consolidadas ou memórias terciárias, estas lembranças são independentes do circuito de Papez ²⁹.

Outro aspecto refere-se à consciência da execução do ato de memória. A memória declarativa (ou explícita) envolve o armazenamento e o acesso consciente a informação sobre eventos ou conceitos e a memória não declarativa (ou implícita) é a memória inconsciente. A memória sobre eventos é chamada de memória episódica e a memória sobre conceitos é chamada de memória semântica. A memória não declarativa inclui o aprendizado motor, chamada de memória procedural ou de procedimento, o acionamento por repetição, também chamada de *priming* e o condicionamento clássico ^{29; 30}.

A memória episódica secundária é a mais estudada, refere-se a fatos de um dia ou passado recente e é comum ser explorada por diversos testes neuropsicológicos disponíveis. A memória episódica se confunde, parcialmente, com a memória autobiográfica, contudo, alguns elementos da memória episódica referem-se a um saber, portanto, dependem também da memória semântica. Muitas vezes é difícil estabelecer se fatos públicos fazem parte da memória autobiográfica, ainda que sejam, eles podem depender ou da memória episódica ou da memória semântica. A memória terciária também mistura memória episódica e semântica ²⁹.

A memória semântica se refere ao corpus de conhecimento de um indivíduo sem nenhuma referência tempo-espacial. Essa memória também gerencia o significado das palavras e as informações que chegam à nossa consciência por meio dos órgãos dos sentidos ²⁹.

Figura 1 - Mapa conceitual das classificações da memória.



Na figura está representado o circuito de Papez: 1- giro do cíngulo, 2- giro para-hipocampal, 3-fórnix, 4- corpo mamilar, 5- núcleo anterior e dorso-medial do tálamo e 6-neocortex. Fonte: Elaborada pelo autor.

2.4 Exame psicométrico

O exame neuropsicológico consiste na avaliação detalhada e objetiva dos processos cognitivos do indivíduo através da aplicação de testes, baterias e escalas padronizadas. O exame neuropsicológico pode ser restrito a uma função cognitiva específica ou pode ser amplo, avaliando inclusive a personalidade ou até mesmo o contexto ambiental e social do paciente.

Dentre os objetivos do exame neuropsicológico podemos citar:

- Contribuir para o diagnóstico clínico de doenças neurológicas e psiquiátricas;
- Identificar e descrever alterações cognitivas, comportamentais e emocionais;
- Avaliar a gravidade e a localização topográfica cerebral das alterações identificadas;
- Estabelecer prognóstico e/ou progressão das alterações identificadas;
- Determinar como os déficits cognitivos afetam as habilidades diárias dos indivíduos;
- Planejar intervenções de reabilitação.

Na neuropsicologia, é comum a avaliação de grandes áreas da cognição como memória, linguagem, atenção, função executiva e habilidades visuo-espaciais, que são, por sua vez, compostas por subsistemas ou múltiplos componentes³⁰.

Neste estudo foi escolhido como teste neuropsicológico principal a bateria *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD).

2.4.1 Bateria CERAD

A bateria CERAD foi criada em 1986 com o objetivo de padronizar os procedimentos de avaliação e diagnóstico de pacientes com Doença de Alzheimer (DA). Este consórcio foi financiado pelo *National Institute on Aging* (NIA), uma divisão do *National Institutes of Health* (NIH), o equivalente americano do Ministério da Saúde³¹.

Vinte e quatro centros de pesquisa em DA e outros programas universitários americanos financiados pela NIA recrutaram pacientes e controles não dementes. Utilizando critérios diagnósticos padronizados e instrumentos de avaliação, os indivíduos foram examinados em sua entrada e anualmente para observar a progressão natural da DA. Exame de autópsia do cérebro foi incluída, na medida do possível, para obter a confirmação neuropatológica do diagnóstico clínico³¹.

Embora voltado para a padronização e desenvolvimento de métodos de avaliação da DA, o estudo CERAD obteve informações sobre sua história natural, suas correlações clínicas, neuropsicológicas e neuropatológicas, sua história familiar; e alterações de personalidade e comportamentais associadas³¹.

O estudo CERAD desenvolveu cinco instrumentos padronizados para avaliar as diversas manifestações da DA, são eles:

- Clínica / Neuropsicologia;
- Neuropatologia;
- Escala de Avaliação Comportamental para Demência;
- Entrevistas de história familiar;
- Avaliação de necessidade de serviço.

O instrumento de avaliação clínica/ neuropsicológica consiste em uma bateria de avaliações breves destinadas a coletar dados demográficos, clínicos, neurológicos e neuropsicológicos em indivíduos com déficit cognitivo, suficientes para se estabelecer um diagnóstico clínico de demência com base nos critérios CERAD ³².

Os testes da bateria neuropsicológica foram escolhidos para medir as principais manifestações cognitivas da DA (por exemplo, a memória, a linguagem, a praxia e o status intelectual geral) e ter uma gama de dificuldade suficiente para analisar os déficits em grande parte do curso da doença. Os seguintes testes fazem parte da bateria neuropsicológica CERAD: Teste de Fluência Verbal, “categoria animal”, Teste de Nomeação de Boston Modificado, Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Teste de Memória de Lista de Palavras, Teste de Praxia Construtiva, Teste de Evocação de Lista de Palavras e Teste de Reconhecimento de Lista de Palavras (Tabela 5) ³².

A bateria CERAD possui grande aceitação no meio científico visto que há mais de cem estudos publicados que a utilizaram^{31; 33}. Apesar da bateria CERAD ter sido

originalmente criada para o diagnóstico da DA, foi utilizada para medir as funções cognitivas em diversos estudos em pacientes sem DA ^{34; 35; 36; 37; 38; 39; 40}.

Sendo a bateria neuropsicológica CERAD breve, de fácil aplicação, de boa aceitação no meio científico e aplicável em diversos contextos clínicos, como relatados anteriormente, nosso estudo utilizou os testes neuropsicológicos da bateria CERAD para avaliação cognitiva de indivíduos pós sepse grave / choque séptico.

Tabela 5 - Relação dos testes da bateria CERAD (continua).

Teste	Para que serve?	Quais alterações são capazes de apontar?
Teste de Fluência Verbal	É utilizado para o estudo da função executiva, porém, abrange também aspectos da memória semântica e da linguagem ^{29; 30} .	Lesões frontais dorsolaterais e mediais: redução da fluência verbal espontânea, com um falar mais ou menos lacônico; lesões médio-frontais esquerdas (giro do cíngulo, área motora suplementar): mutismo durável; lesões bilaterais: mutismo acinético. Alterações da memória semântica observadas nas demências, especialmente na DA ²⁹ .
Teste de Nomeação de Boston	Muito utilizado na avaliação neuropsicológica da memória semântica em indivíduos com afasia ou outros distúrbios de linguagem ³⁰ .	Lesões nas áreas de Broca e Wernicke nos lobos frontais e temporais, respectivamente, do hemisfério dominante. As lesões podem ser secundárias a um AVE, DA ou outra síndrome demencial.
MEEM	Muito utilizado na avaliação da função cognitiva e rastreamento de quadros demenciais. Tem sido utilizado clinicamente para a detecção de declínio cognitivo, para o seguimento de quadros demenciais e no monitoramento de resposta ao tratamento.	Indícios de lesões no SNC podem advir da análise de subitens do teste, porém, o teste não foi concebido para tal fim.
Memória de Lista de Palavras	Avaliar a memória episódica. O efeito de recência (memorização das últimas palavras) que depende da memória de curto prazo, lábil. O efeito da primazia (memorização das primeiras palavras), mais estável, dependente da memória de longo prazo ²⁹ .	Permite avaliar indiretamente as estruturas cerebrais envolvidas na memória como a região temporo-medial (amígdala e hipocampo) e córtex entorrinal, principalmente ³⁰ .

Tabela 5 - Relação dos testes da bateria CERAD (conclusão).

Teste	Para que serve?	Quais alterações são capazes de apontar?
Teste de Evocação de Lista de Palavras e Teste de Reconhecimento de Lista de Palavras	O Teste de Evocação de Lista de Palavras permite avaliar o processo de codificação e estocagem da memória e o Teste de Reconhecimento de Lista de Palavras permite avaliar a recuperação da memória.	Deteriorações cognitivas subcorticais e frontais (as informações são corretamente codificadas, mas não podem ser lembradas): pior desempenho no Teste de Evocação de Lista de Palavras e melhor no Teste de Reconhecimento de Lista de Palavras. Amnésias hipocâmpicas: desempenho fraco tanto no Teste de Evocação de Lista de Palavras quanto no Teste de Reconhecimento de Lista de Palavras ^{29; 41} .
Teste de Praxia Construtiva	Avalia a habilidade visuoespacial que permite executar, através de atividade motora, ações direcionadas a um fim no plano concreto.	Apraxia: a incapacidade ou dificuldade relacionada à praxia na ausência de alterações motoras, de compreensão e reconhecimento. Manifesta-se através da incapacidade de construir figuras geométricas, montar quebra-cabeças, se vestir, escovar os dentes ou realizar tarefas mais complexas ⁴² .
Teste de Evocação da Praxia Construtiva	Avaliar a memória visuoespacial.	Alteração na alça visual (regiões parieto-occipital de ambos os hemisférios): incapacidade de reconhecer a aparência visual de um objeto ou cena, sua cor, forma, tamanho e a localização dos objetos em relação a um ponto estático. Alteração na alça espacial (córtices associativos parietal e frontal do hemisfério dominante): incapacidade de perceber uma sequência de movimentos de uma localidade a outra e alterações nos processos de mudança perceptiva, se um objeto é visto a partir de outro ângulo ³⁰ .

Abreviaturas: DA: Doença de Alzheimer, AVE: acidente vascular encefálico, MEEM: Mini Exame do Estado Mental, SNC: sistema nervoso central, CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*. Fonte: *Elaborado pelo autor*.

2.5 Sequelas neuropsicológicas da EAS: epidemiologia e impacto

O estudo brasileiro *Brazilian Sepsis Epidemiological Study* (BASES) observou, entre os anos de 2001 e 2002 uma taxa de 30,5 casos de sepse para cada 100 admissões em UTI⁴³. Neste estudo, a taxa mortalidade geral por sepse, sepse grave e choque séptico foi de 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente⁴³. Porém, entre os anos de 2002 e 2010 houve no Brasil um aumento de 68,5% na taxa de mortalidade de pacientes vítimas da sepse⁴⁴. Dois fatores poderiam explicar o aumento observado na mortalidade absoluta associada à sepse: aumento da expectativa de vida culminando em aumento do grupo populacional com maior risco de morte por sepse e melhora da notificação de mortes por sepse⁴⁴.

Outro dado alarmante sobre a sepse no Brasil provém de um estudo de Sogayar *et al.*⁴⁵ de 2008; este estudo concluiu que o custo total médio de um paciente séptico na UTI é de US\$ 9.632.

De acordo com um estudo prévio, dos pacientes que sobrevivem a um quadro séptico, após um ano até 40% deles podem apresentar sequelas neuropsicológicas em consequência da EAS⁴⁶. Estas sequelas neuropsicológicas podem limitar o desempenho funcional do indivíduo com consequências graves nas relações pessoais, familiares e sociais e, conseqüentemente, em sua qualidade de vida.

Apesar da falta de dados estatísticos brasileiros sobre a taxa de EAS, assim como a ausência de informações sobre suas sequelas em longo prazo, pode-se concluir, baseando-se nos indícios epidemiológicos apresentados, que a EAS é um problema de saúde pública emergente com graves consequências para o indivíduo e para a sociedade.

2.6 Biomarcadores

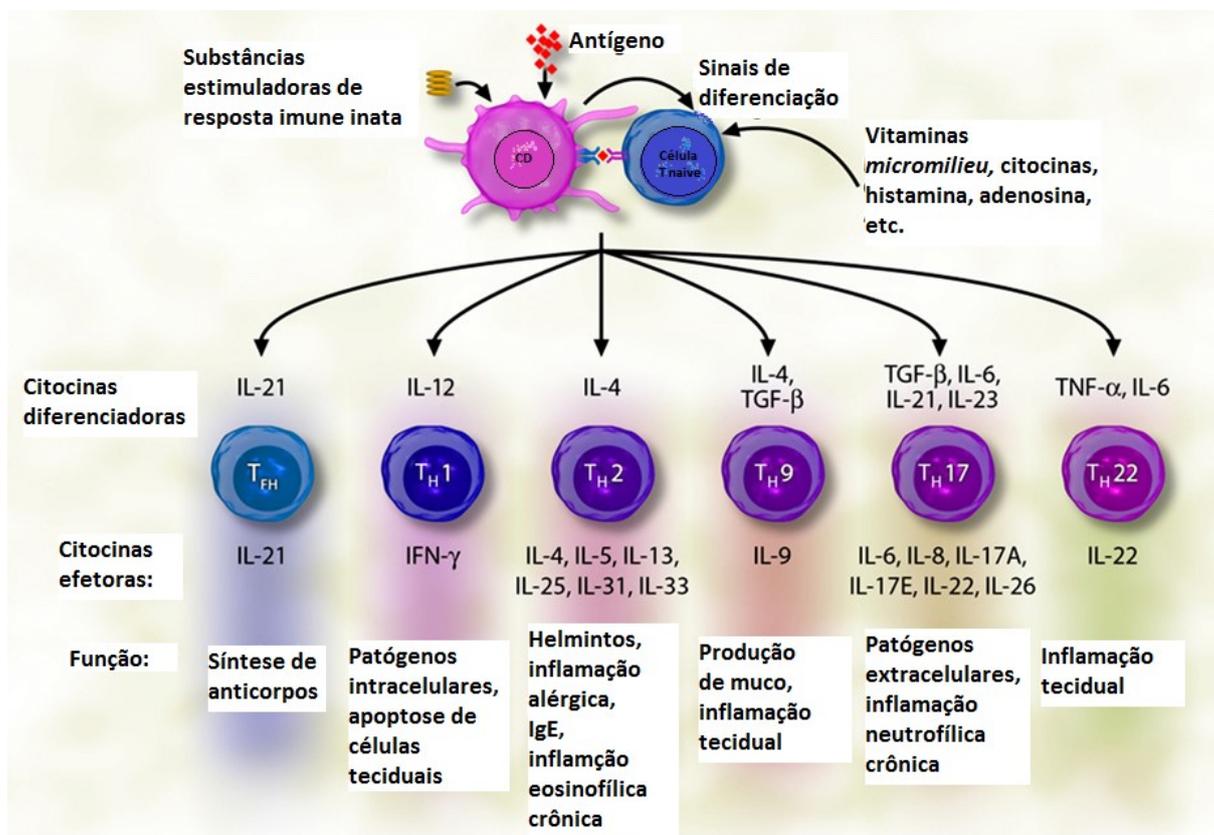
Biomarcadores são moléculas biológicas encontradas no sangue, outros fluidos corporais ou tecidos que sinalizam um processo normal ou anormal, uma condição ou uma doença. Um biomarcador pode ser usado para ver como o organismo responde a um tratamento para uma doença ou condição. Também é chamado de “marcador molecular” ou “molécula de assinatura”⁴⁷.

Neste trabalho foram avaliadas algumas moléculas candidatas a biomarcadores de EAS.

2.6.1 Citocinas

Citocinas são polipeptídios de baixo peso molecular biologicamente ativos que agem como mensageiros intercelulares em processos inflamatórios. A caracterização das células T com base em seu perfil de secreção de citocinas tem se tornado cada vez mais importante, uma vez que diferentes doenças imunológicas do cérebro envolvem determinados subtipos de células T⁴⁸. Células T CD4+ naïve podem se diferenciar em Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 e células T *helper* foliculares (Tfh), cada uma dessas células apresentam perfil específico de expressão de citocinas⁴⁹ (Figura 2).

Figura 2 – Produção e função das citocinas.



Apresentação de antígenos por células dendríticas a células T naivas e outros fatores (substâncias estimuladoras de resposta imune inata, vitaminas, citocinas do meio, etc.) induzem a produção de citocinas e diferenciação em Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 ou Tfh das células T. Esses subtipos de células T podem promover diferentes tipos de resposta inflamatória com base em seus respectivos perfis de citocinas, respostas à quimiocinas e interação com outras células. Adaptado de Akdis et al. (2011)⁴⁹.

Estudos dos mecanismos imunes e da função de células inflamatórias identificaram uma vasta lista de citocinas e interações entre diferentes tipos celulares. Em nosso estudo foram avaliadas as citocinas Interleucina (IL) 2, IL-4, IL-6, IL-10, Fator de Necrose Tumoral (TNF), Interferon Gama (IFN- γ) e IL-17A, suas características são demonstradas na Tabela 6.

Tabela 6 - Características das citocinas (continua).

Citocina	Receptores	Células produtoras	Células alvo	Principais funções	Doenças associadas
IL-2	IL-2R	Células T CD4+ e CD8+ ativadas, células dendrítica, células NK, células T NK	Células T CD4+ e CD8+, células NK e células B	Proliferação de células efectoras T e B, desenvolvimento de células Treg, diferenciação e proliferação de células NK e fatores de crescimento para células B	Doenças inflamatórias e autoimunes mediadas por células T, imunodeficiência combinada grave ligada ao X
IL-4	IL-4R tipo I e IL-4R tipo II	Células Th2, basófilos, eosinófilos, mastócitos, células T NK, células T γ/δ	Células T e B	Indução da diferenciação Th2, troca de classe de IgE, <i>upregulation</i> da expressão de MHC classe II em células B, <i>upregulation</i> de CD23 e IL-4R, fatores de sobrevivência para células B e T, papel na adesão tecidual e inflamação	Doenças inflamatórias e autoimunes (alergia / asma e diabetes mellitus), leucemia linfocítica crônica
IL-6	IL-6R (sIL-6R) gp130	Células endoteliais, fibroblastos, monócitos, macrófagos.	Hepatócitos, leucócitos, células T, células B e células hematopoiéticas	Fígado: síntese de proteínas de fase aguda; leucócitos: tráfico e ativação; células T: diferenciação, ativação e sobrevivência; células B: diferenciação, produção de IgG, IgM, IgA e hematopoiese	Doenças autoimunes, doenças inflamatórias crônicas, neoplasia de células B, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Castleman, plasmocitoma / mieloma múltiplo

Tabela 6 - Características das citocinas (continuação).

Citocina	Receptores	Células produtoras	Células alvo	Principais funções	Doenças associadas
IL-10	Complexo IL-10R1 / IL-10R2	Células T, células B, monócitos, macrófagos e células dendrítica	Macrófagos, monócitos, células T, células B, células NK, mastócitos, células dendrítica e granulócitos	IL-10 é uma citocina de efeitos pleiotrópicos, na imunoregulação e na inflamação. Induz <i>downregulation</i> das citocinas Th1, antígenos do MHC de classe II e moléculas coestimuladoras de macrófagos. IL-10 aumenta a sobrevivência, proliferação e produção de anticorpos das células B. A IL-10 pode bloquear a atividade de NF-kB e está envolvido na regulação da via de sinalização de JAK-STAT.	Câncer, autoimunidade, alergia
TNF⁵⁰	TNFR1 e TNFR2	Macrófagos, monócitos ativados, linfócitos, mastócitos, granulócitos, fibroblastos, células NK e células epiteliais	Células tumorais, linfócitos infectados por HIV, macrófagos infectados por parasitas intracelulares, infecção por <i>Mycobacterium</i> , monócitos, células B, células T, células NK, células endoteliais, tecido adiposo.	Promove atividade citotóxica, defesa do hospedeiro contra patógenos intracelulares, ativação de células endoteliais, produção de imunoglobulinas e proliferação de células B, ativação de células T, estimulação de células NK, diferenciação de adipócitos, hipertrofia cardíaca, produção de citocinas por monócitos	Artrite, asma, câncer, doenças cardiovasculares, diabetes, infecção por HIV, doença inflamatória intestinal, fibrose pulmonar, obesidade, choque séptico, etc.

Tabela 6 - Características das citocinas (conclusão).

Citocina	Receptores	Células produtoras	Células alvo	Principais funções	Doenças associadas
IFN-γ	IFNGR1 / IFNGR2	Células NK, células T, monócitos e macrófagos.	Células epiteliais, macrófagos, células dendrítica, células NK, células T e células B.	Propriedades antivirais, promove atividade citotóxica, diferenciação Th1, <i>upregulation</i> de MHC classe I e II, inibição de crescimento celular, efeitos proapoptóticos e controle de AICD (<i>activation-induced cell death</i>), regulação de interação local leucócito-endotélio e aumento da habilidade de matar microrganismos	Susceptibilidade a infecção por patógeno intracelular e desenvolvimento de neoplasias, diabetes tipo I, artrite reumatoide, encefalomielite experimental autoimune
IL-17A	IL-17AR (= IL-17A)	Células Th17, células T CD8+, Células NK, células T NK, células T γ/δ , neutrófilos	Células epiteliais / endoteliais, fibroblastos, osteoblastos, monócitos, macrófagos	Indução de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e metaloproteinase, recrutamento de neutrófilos	Artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla, psoríase, asma alérgica, dermatite atópica, dermatite de contato

Abreviaturas: NK: natural killer, Treg: T regulatória, Ig: imunoglobulina, MHC: complex principal de histocompatibilidade, IL4R: receptor IL-4, IL6R α : receptor de IL6, sIL6R: receptor solúvel de IL-6, gp 130: glicoproteína 130, IL10R1: receptor tipo 1 de IL-10, IL10R2: receptor tipo 2 de IL-10, IFNGR1: receptor tipo 1 de IFN- γ , IFNGR2: receptor tipo 2 de IFN- γ , IL17AR: receptor de IL-17A. Adaptado de Akdis et al. (2011)⁴⁹

Diversos estudos avaliaram a associação entre os níveis séricos destas citocinas e cognição. Em pesquisa realizada em 24 de fevereiro de 2016, foram encontrados diversos artigos que estudaram as citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, INF- γ , TNF e IL-17A no contexto da cognição em humanos, também foram realizadas pesquisas que avaliaram a relação destas citocinas com cognição e sepse, assim como alguns estudos em EAS (Tabela 7). Os trabalhos encontrados após a busca utilizando os termos *Medical Subject Headings* (MeSH) apropriados para as citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, INF- γ , TNF e IL-17A junto com o termo “*sepsis associated encephalopathy*” não tratavam da EAS em humanos e sua associação com as respectivas citocinas. Na Tabela 8 estão descritos alguns estudos que avaliaram as citocinas citadas e sua relação com cognição.

Tabela 7 - Pesquisa realizada na PubMed

Citocina	Termos utilizados		
	“ <i>cognition</i> ”	“ <i>cognition</i> ” e “ <i>sepsis</i> ”	“ <i>Sepsis associated encephalopathy</i> ”
IL-2	24	Nenhum	Nenhum
IL-4	7	Nenhum	Nenhum
IL-6	156	1	4
IL-10	20	Nenhum	Nenhum
TNF	131	6	6
INF- γ	22	Nenhum	Nenhum
IL17-A	5	Nenhum	Nenhum

Pesquisa realizada em dois de fevereiro de 2016. Os números representam a quantidade de artigos encontrados, excluídos os artigos de revisão. Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 8 - Exemplos de estudos que encontraram relação entre citocinas e cognição (continua)

Citocina avaliada	Relação encontrada	Referência
IL-2	Nível plasmático de IL-2 pode estar envolvido nos mecanismos relacionados a deterioração cognitiva e a sintomas negativos em pacientes com esquizofrenia	Asevedo, E. <i>et al.</i> ⁵¹
	Foi observada uma piora na performance cognitiva após administração de IL-2 em indivíduos saudáveis	Caraceni, A. <i>et al.</i> ⁵²
	Pacientes com câncer metastático tratados com IL-2 apresentam piora da performance cognitiva, a alteração cognitiva reverte-se após interrupção do tratamento	Denicoff, K. D., <i>et al.</i> ⁵³
IL-4	Aumento da concentração de IL-4 está associado a melhor performance cognitiva em pacientes em quimioterapia devido a câncer de mama.	Cheung, Y. T., <i>et al.</i> ⁵⁴
	Níveis plasmáticos de IL-4 correlaciona-se negativamente com a função executiva em crianças com anemia falciforme	Andreotti, C. <i>et al.</i> ⁵⁵
IL-6	Aumento de IL-6 está associado a <i>delirium</i> no segundo dia de pós-operatório de cirurgia de grande porte em pacientes idosos.	Vasunilashom, S. M. <i>et al.</i> ⁵⁶
	Aumento da concentração de IL-6 está associado a pior performance cognitiva em pacientes em quimioterapia devido a câncer de mama	Cheung, Y. T., <i>et al.</i> ⁵⁴
	Níveis de IL-6 associa-se negativamente a capacidade de memória em mulheres de meia idade, o impacto desta citocina aumenta com a idade	Lekander, M. <i>et al.</i> ⁵⁷
	Déficit cognitivo está associado ao aumento plasmático de IL-6 em pacientes octogenários e nonagenários	Wikby, A. <i>et al.</i> ⁵⁸
	Níveis circulantes de IL-6 associa-se negativamente a função de memória durante injeção de dose muito baixa de endotoxina em humanos saudáveis, independentemente dos sintomas físicos de estresse e do eixo adrenal-hipófise-hipotálamo	Krabbe, K. S., <i>et al.</i> ⁵⁹
IL-6 correlaciona-se negativamente com a performance em testes de memórias em humanos saudáveis que receberam injeção de endotoxina	Reichenberg, A. ⁶⁰	

Tabela 8 - Exemplos de estudos que encontraram relação entre citocinas e cognição (conclusão).

Citocina avaliada	Relação encontrada	Referência
IL-10	Níveis baixos de IL-10 podem estar implicados com a presença de sintomas negativos e déficits cognitivos em episódios agudos de esquizofrenia	Xiu, M. H., <i>et al.</i> ⁶¹
	Pacientes com DA que apresentam rápido declínio cognitivo apresentam níveis aumentados de IL-10 quando comparados a pacientes com declínio cognitivo lento	Leung, R. <i>et al.</i> ⁶²
	Níveis aumentados de IL-10 associa-se a <i>delirium</i> em pacientes sem doença, com SIRS ou infecção	van den Boogaard M., <i>et al.</i> ⁶³
	Níveis aumentados de IL-10 foram observados em pacientes com alteração do estado mental e sem complicações cardiovasculares, infecciosas ou delirium.	Beloosesky, Y. <i>et al.</i> ⁶⁴
TNF	Em pacientes com esquizofrenia, níveis baixos associados de TNF- α e BDNF associam-se a baixa performance cognitiva	Zhang, X. Y. <i>et al.</i> ⁶⁵
	Uma associação entre TNF e memória foi encontrada em pacientes com câncer de mama antes do início de qualquer tratamento, incluindo cirurgia.	Patel, S. K., <i>et al.</i> ⁶⁶
	TNF- α pode estar envolvido na produção e/ou manutenção de sintomas não motores da doença de Parkinson, o nível plasmático de TNF- α correlaciona-se negativamente com o desempenho cognitivo	Menza, M. <i>et al.</i> ⁶⁷
	TNF- α correlaciona-se negativamente com testes cognitivos em pacientes com esquizofrenia	Lv, M. H. <i>et al.</i> ⁶⁸
INF- γ	Níveis baixos de INF- γ estão associados a escores baixos em uma escala de delirium em pacientes idosos agudamente enfermos hospitalizados	Adamis, D. <i>et al.</i> ⁶⁹
IL-17A	Depressão pós-AVE pode estar positivamente associada a uma vulnerabilidade cognitiva a IL-17	Swardfager, W. <i>et al.</i> ⁷⁰

Fonte: Elaborada pelo autor.

2.6.2 BDNF

O BDNF é o membro da família das neurotrofinas mais ubíquo e mais estudado do SNC. A transcrição do BDNF é complexa e envolve fatores epigenéticos e transcricionais. O BDNF é produzido “sob demanda” em resposta à atividade neuronal, seu precursor é o pró-BDNF. Os efeitos do BDNF são mediados pelo receptor kinase B relacionado a tropomiosina (TrkB – *tropomyosin-related kinase B*), que deflagra uma cascata de fosforilação, promovendo a síntese proteica, crescimento axonal, maturação dendrítica, plasticidade sináptica uso-dependente e neuroproteção. Por outro lado, o pró-BDNF liga-se ao receptor de neurotrofina p75 (p75^{NTR}) e promove apoptose⁷¹.

O BDNF também é produzido pela micróglia e pode afetar os neurotransmissores inibitórios no SNC. Distúrbios no controle epigenético, no transporte ou na sinalização de BDNF podem contribuir para uma variedade de transtornos neurológicos e psiquiátricos, incluindo DA, doença de Huntington, ataxia espinocerebelar tipo 6, dor neuropática, síndrome de Rett, depressão e drogadição⁷¹.

Em humanos, evidências apontam que o polimorfismo BDNF Val66Met afeta o estoque de BDNF dentro de vesículas secretoras resultando em uma redução da atividade secreção-dependente. Os portadores deste alelo BDNF^{MET} apresentam pior performance em diversas tarefas cognitivas, como memória episódica, memória verbal e em outros testes cognitivos^{72; 73; 74}.

Em pesquisa realizada na PubMed em fevereiro de 2016 com os termos “BDNF”, “*cognition*” e “sepsis” foram encontrados dois estudos, ambos em roedores. Estes estudos sugerem que a via de sinalização BDNF-TrkB está relacionada ao déficit cognitivo observado em modelos experimentais de EAS^{75; 76}. Mesmo quando pesquisado os termos “BDNF” e “sepsis” foram encontradas apenas 16 publicações, 10 destas publicações avaliaram algum aspecto da cognição no contexto da sepse e realizaram dosagem de BDNF em modelos animais de encefalopatia asséptica por lipopolissacarídeo (LPS)^{77; 78; 79}, meningite por *S. agalactiae*⁸⁰ ou ligadura e punção do ceco (CLP)^{2; 75; 76; 81; 82; 83}.

Nesta mesma busca bibliográfica apenas dois estudos com o objetivo de avaliar a associação entre BDNF e EAS foram realizados em humanos. O primeiro é um estudo de coorte prospectivo realizado com 40 voluntários sadios e 76 pacientes admitidos na UTI, o desfecho primário foi a relação entre nível de BDNF e mortalidade e os desfechos secundários foram a relação entre níveis de BDNF e dias livres de *delirium* e coma, e tempo de permanência hospitalar e na UTI. O estudo detectou uma forte associação entre os níveis de BDNF e taxa de mortalidade ⁸⁴. No segundo, um outro coorte prospectivo publicado recentemente por Tomasi, C. D. *et al.*⁸⁵, 30 pacientes com EAS secundária a sepse por pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e oito pacientes com *delirium* não associado a sepse foram avaliados. Neste estudo, observou-se que pacientes com EAS apresentam níveis aumentados de BDNF quando comparados ao grupo controle e que a dosagem de BDNF apresenta bom poder discriminatório para EAS.

2.6.3 Enolase Neurônio Específica

A enolase é uma enzima glicolítica que catalisa a conversão de 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato. A enolase existe na forma de várias isoenzimas tecido-específicas, sendo constituída de homodímero ou heterodímeros de três monômeros diferentes (alfa, beta e gama). A enolase neurônio específica (ENE) foi descrita pela primeira vez em 1965 ⁸⁶, trata-se homodímero gama e representa a isoenzima enolase dominante encontrada em tecidos neuronais e células neuroendócrinas. Os seus níveis em outros tecidos, exceto eritrócitos, são desprezíveis. A meia-vida biológica de ENE em fluidos corporais é de aproximadamente 24 horas ⁸⁷.

Diversos estudos foram publicados no intuito de buscar biomarcadores de lesão neuronal úteis no diagnóstico e prognóstico da EAS e da sepse. Apesar de dados conflitantes, a maioria dos estudos demonstraram uma associação entre níveis aumentados de ENE e a presença de EAS, alguns estudos foram capazes de demonstrar o papel destes biomarcadores como preditores de gravidade da EAS e de desfechos relacionados a sepse (Tabela 9).

Tabela 9 - Estudos que avaliaram o papel da ENE na EAS.

Referência	Aumentado em pacientes com EAS?	Capaz de prever gravidade da EAS?	Capaz de prever o desfecho da sepse?
Yao, B., et al., 2014 ⁸⁸	Sim	Sim	Sim
Hsu, et al., 2008 ⁸⁹	Sim	NA	NA
Nguyen, et al., 2006 ⁹⁰	Sim	Não	Não
van den Boogaard, M. et al. 2010 ⁹¹	Sim	NA	NA

NA: não avaliado. Fonte: Elaborada pelo autor.

2.6.4 sTREM-1

O *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells Type 1* (TREM-1) é um receptor de ativação da superfamília imunoglobulina (IgSF) expresso em células mielóides de humanos composto por uma proteína transmembrana tipo I de 234 aminoácidos, um domínio extracelular de 184 aminoácidos, um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático curto de cinco aminoácidos. O domínio extracelular de TREM-1 pode ser encontrado na forma solúvel e é denominado TREM-1 solúvel (sTREM-1)^{92; 93}.

TREM-1 é capaz de estimular a resposta inflamatória mediada por neutrófilos e monócitos ao estimular, por intermédio da secreção de quimiocinas e citocinas inflamatórias, a liberação de mieloperoxidase e a supregulação de moléculas de adesão envolvidas no extravasamento de neutrófilos e monócitos. Estas respostas foram inicialmente observadas após estímulo por LPS, sugerindo que o coestímulo bacteriano é importante para a ativação inflamatória mediada por TREM-1 ⁹². TREM-1 também é capaz de amplificar o sinal de receptores do tipo Toll (TLR) tipo 4 (TLR4) e tipo 2 (TLR2) que são capazes de reconhecer uma ampla variedade de componentes bacterianos, fúngicos, virais e próprios ⁹⁴.

sTREM-1 demonstrou ser útil como biomarcador diagnóstico e prognóstico por ser facilmente detectável por métodos imunquímicos em fluídos corporais. Estudos clínicos demonstraram que níveis aumentados de sTREM-1 é indicativo de condições agudas e crônicas, incluindo sepse ^{95; 96; 97; 98; 99; 100; 101},

pneumonia ^{102; 103; 104}, doença inflamatória intestinal ^{105; 106} e artrite reumatoide ^{107; 108}.

Recentemente, estudos demonstraram que algumas variantes de genes codificadores de TREM-2 e TREM-1 conferem risco para DA ^{109; 110; 111; 112}.

Não foi encontrado nenhum estudo que avaliasse a correlação entre níveis de sTREM-1 e EAS. Um estudo neuropsiquiátrico demonstrou uma correlação positiva entre a expressão de TREM-1 e esquizofrenia e transtorno bipolar ¹¹³. Outro estudo demonstrou que resposta imune envolvendo a via TREM-1/DAP12 possui papel relevante na etiologia da esquizofrenia¹¹⁴.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar a cognição de pacientes após sepse ou choque séptico e relacioná-la a aspectos clínicos e laboratoriais.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar o desempenho cognitivo dos pacientes estudados, na ocasião da alta da UTI;
- b) Avaliar o desempenho cognitivo dos pacientes estudados um ano após a ocorrência de sepse grave e choque séptico.
- c) Avaliar a associação entre características clínicas / demográficas e a evolução cognitiva em longo prazo.
- d) Avaliar a associação entre variáveis laboratoriais e a evolução cognitiva em longo prazo.
- e) Investigar a relação entre os seguintes biomarcadores com os indicadores cognitivos avaliados:
 - i. Citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- γ e IL-17A;
 - ii. sTREM-1;
 - iii. BDNF;
 - iv. ENE.
- f) Realizar revisão sistemática da literatura científica

4 Métodos

4.1 Delineamento do estudo

O presente estudo consiste na análise de dados provenientes de estudo longitudinal realizado entre setembro de 2012 e julho de 2014. Trata-se de uma pesquisa observacional em um coorte prospectivo de pacientes que apresentaram sepse grave e choque séptico. Os indivíduos foram avaliados em dois períodos distintos, na alta da UTI e em torno de um ano após a alta. As amostras de soro colhida dos pacientes a partir de sangue periférico foram conservadas por criopreservação (-80 °C) e utilizadas para dosagem de níveis de biomarcadores conforme protocolo que será descrito adiante. Os dados foram armazenados em um banco de dados específico.

4.2 Local do desenvolvimento da pesquisa

A inclusão dos pacientes ocorreu na UTI do HC da UFMG. Trata-se de uma unidade de 19 leitos para atendimento de pacientes adultos, sendo 10 leitos destinados ao atendimento de pacientes portadores de síndrome coronariana aguda e nove leitos destinados ao atendimento de pacientes críticos em geral. O HC é um hospital universitário, referência para o atendimento de pacientes de alta complexidade, com capacidade total instalada de 547 leitos.

Os exames laboratoriais hemograma, creatinina, PCR e lactato foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG, as dosagens de biomarcadores foram realizados no Laboratório Prof. Lineu Freire e no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica.

4.3 Caracterização geral da população estudada

Os pacientes com sepse grave ou choque séptico foram recrutados na UTI do HC-UFMG sob coordenação do Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior. Todos os sujeitos da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICES A e B). Todas as avaliações clínicas foram realizadas nas dependências do HC-UFMG ou no consultório médico do

Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo:

- Pacientes com evidência clínica de infecção caracterizada por presença de células polimorfonucleares em fluido corporal normalmente estéril (exceto sangue); ou cultura ou coloração de gram em sangue, escarro, urina ou fluido normalmente estéril, positiva para organismos patogênicos; ou foco da infecção identificado por inspeção visual (p.ex.: ruptura de alças intestinais com presença de ar ou conteúdo fecal no interior do abdome durante cirurgia, ferida com drenagem de secreção purulenta); ou outra evidência clínica de infecção – pneumonia adquirida na comunidade, fascíte necrotizante, etc.;
- Pacientes acometidos de sepse grave ou choque séptico, motivo da internação ou adquirida durante estadia no UTI, conforme definido anteriormente (página 29);
- Obtenção de TCLE por parte do paciente ou representante legal.

4.5 Critérios de exclusão

Pacientes com as seguintes características no momento da aplicação da bateria de testes cognitivos e comportamentais foram excluídos do estudo:

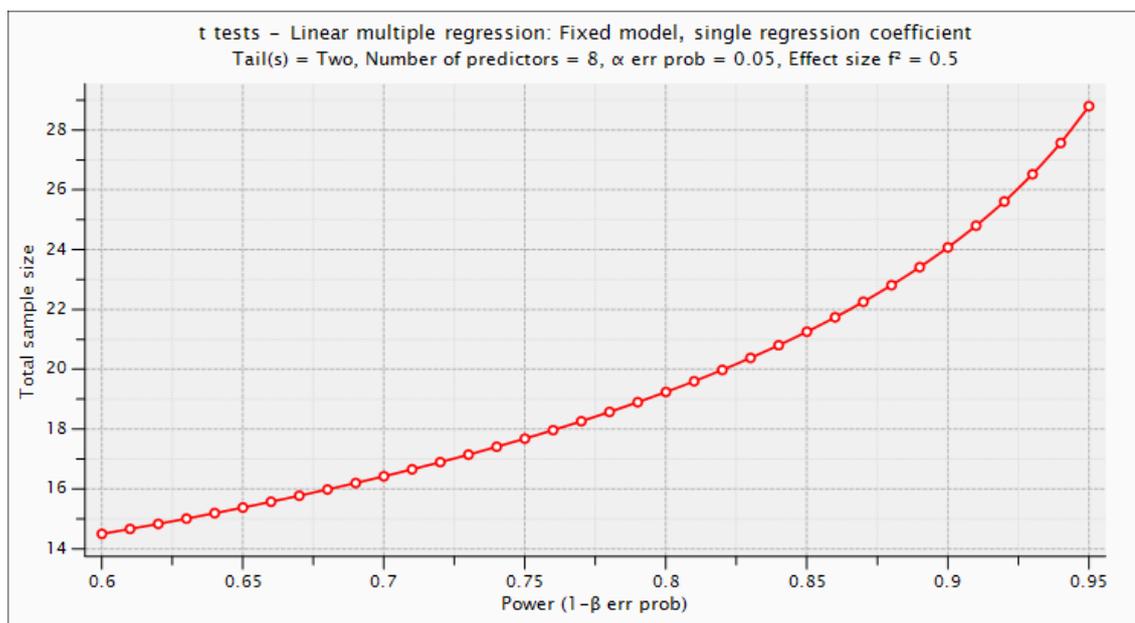
- Idade < 18 anos;
- Gravidez;
- Doença de base com prognóstico de sobrevida < 3 meses;
- Imunossupressão induzida por drogas, incluindo quimioterapia e radioterapia nas quatro semanas anteriores;
- Câncer avançado com prognóstico de sobrevida < 3 meses;
- Doença aguda do SNC (epilepsia, AVE, lesão expansiva e infecções no SNC);

- Hipertireoidismo descompensado;
- Hipotireoidismo descompensado;
- Insuficiência hepática descompensada;
- Pacientes em UTI por > 2 meses;
- Traqueostomia ou outra condição que acarrete incapacidade de fala;

4.6 Cálculo amostral

Com a ajuda do programa G*Power 3.1 (Franz Faul, Universidade de Kiel, Alemanha), foi calculado o número de indivíduos necessários para realizar uma regressão linear múltipla bicaudal entre o desempenho cognitivo e a concentração de um determinado marcador sorológico mensurado. Utilizando um erro alfa de 5% e assumindo tamanho de efeito em 0,5 são necessários 29 pacientes para encontrar uma correlação com 95% de probabilidade (Figura 3).

Figura 3 - Relação entre poder estatístico e tamanho da amostra



Fonte: Programa G*Power 3.1 (Franz Faul, Universidade de Kiel, Alemanha)

4.7 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada através do registro de variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas por meio de pesquisa em prontuários

ou entrevista com o paciente. Os dados laboratoriais foram coletados à inclusão no estudo.

Foram coletadas as seguintes variáveis à admissão e/ou durante o seguimento dos pacientes:

Características gerais do paciente:

- Idade (anos);
- Sexo (masculino ou feminino);
- Anos completos de estudo.

Variáveis clínicas:

- Critério de inclusão no estudo (sepse grave ou choque séptico);
- Tempo entre diagnóstico da sepse e início de antibioticoterapia em minutos [calculado pela diferença entre a hora de impressão da prescrição e hora da administração do antibiótico (ATB)];
- Tempo de permanência na UTI (dias);
- Tempo entre a primeira e segunda avaliação (dias);
- Escore Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)¹¹⁵ (0 a 71 pontos);
- Escore SOFA¹¹⁶ (seis a 24 pontos);
- Presença de comorbidades (cardíaca, pulmonar, hepática, diabetes, câncer, doença renal, doença cerebral vascular, doença gastrointestinal, outras);
- Dados microbiológicos:
 - Tipo de infecção (comunitária ou nosocomial);
 - Sítio primário (pulmonar, intra-abdominal, renal, cateter, partes-moles, indeterminado);
 - Tipo de pneumonia [comunitária, nosocomial não associada a ventilação mecânica (VM) e nosocomial associada a ventilação mecânica]
 - Confirmação microbiológica da sepse (sim / não);
 - Hemocultura positiva (sim / não).

- Ventilação mecânica, corticoterapia e diálise instituída nas primeiras 72h após admissão na UTI (sim / não);
- Uso de VM invasiva (sim / não);
- Uso de corticoide relacionado a sepse (sim / não);
- Uso de noradrenalina nas primeiras 72h após admissão na UTI (sim / não);
- Uso de dobutamina nas primeiras 72h após admissão na UTI (sim / não);
- Uso (sim / não) e dose acumulada durante permanência na UTI:
 - Midazolam (mg);
 - Fentanil (μg)
 - Noradrenalina (mg);
 - Dobutamina (mg);
 - Haloperidol (mg);
- The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly- Brazil (IQCODE-BR) (1 a 5);

Variáveis laboratoriais:

- Glicemia média de todas as dosagens de glicemia capilar realizadas durante estadia na UTI (mg/dL);
- Hemoglobina (g/L) à admissão;
- Lactato (mmol/L) à admissão;
- PCR (mg/dL) à admissão;
- Creatinina (mg/dL) à admissão;

4.8 Dosagem de biomarcadores

Foram dosados os seguintes biomarcadores: as citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- γ e IL-17A, sTREM-1; BDNF e ENE.

As amostras de sangue para a dosagem dos biomarcadores foram obtidas no dia da alta da UTI e logo após a segunda entrevista, que ocorreu em média um ano após a internação.

O sangue coletado (10mL) foi imediatamente centrifugado a 20.000 rpm por 20 min em centrífuga refrigerada a 4°C para obtenção do soro e permanecem armazenadas a -80 °C até a data do processamento, em bloco, nos laboratórios de pesquisa.

As análises foram realizadas por método *Cytometric Bead Array* (CBA) para a mensuração de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- γ e IL-17A e ELISA para dosagem de sTREM-1, BDNF e ENE.

4.8.1 Avaliação dos níveis séricos de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- γ e IL-17A

As citocinas foram quantificadas utilizando-se o sistema citofluorométrico com microesferas fluorescentes [CBA, Becton Dickinson® (BD)]. Para realização do CBA foi empregado uma mistura de sete tipos de esferas de poliestireno. Diferentes em sua intensidade de fluorescência, estas esferas foram recobertas com anticorpos de captura específicos para as proteínas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- γ e IL-17A. As esferas foram misturadas para formar a matriz que foi utilizada para detectar simultaneamente, em uma pequena amostra, a concentração das citocinas humanas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- γ e IL-17A.

Durante o ensaio, as microesferas de captura das citocinas foram misturadas com o soro do paciente ou com os padrões recombinantes fornecidos pelo fabricante e, posteriormente, foram incubados com os anticorpos de detecção. O reagente de detecção fornecido pelo fabricante é uma mistura de anticorpos conjugados a ficoeritrina, fornecendo um sinal fluorescente na proporção da quantidade de analito ligado.

Quando as microesferas e o anticorpo de detecção são incubados com uma amostra qualquer que contenha os analitos reconhecíveis, um complexo tipo “sanduiche” é formado (microesfera de captura + analito + anticorpo de detecção). A intensidade da ficoeritrina fluorescente de cada complexo

“sanduiche” são medidas através de citometria de fluxo, revelando a concentração daquela citocina.

Para a reação, 50 μ L da mistura de esferas de captura foram transferidos para tubos de 12x75 mm destinados ao controle negativo, padrões e às amostras a serem testadas. Em seguida, 50 μ L do diluente G, dos padrões e das amostras a serem testadas foram adicionados aos seus respectivos tubos. Os tubos foram incubados por três horas, à temperatura ambiente e ao abrigo da luz com 50 μ L do anticorpo de detecção. Após a incubação, as esferas de captura foram lavadas com um mL da solução tampão de lavagem e centrifugadas a 200g por cinco min. Cuidadosamente o sobrenadante foi aspirado e descartado, foram adicionados 300 μ L de solução tampão em cada tubo para ressuspensão do precipitado. As amostras foram encaminhadas para leitura no citômetro de fluxo.

Para aquisição dos dados das amostras, o aparelho foi ajustado utilizando-se o *BD FACSComp Software* e o *BD Calibrate Beads*. O objetivo do ajuste do aparelho consistiu em definir os parâmetros de volume celular (FSC) e complexidade interna da célula (SSC) adequados para o posicionamento das esferas de captura em gráficos de tamanho versus granulosidade. Após a seleção das esferas, procedeu-se ao ajuste dos detectores de fluorescência FL-1, FL-2 e FL-3, para permitir a segregação das esferas pelas características da fluorescência emitida. Para cada tubo processado foram adquiridos 2.100 eventos na região selecionada R1, que equivale a 300 eventos por citocina testada.

Após leitura, foi analisado o perfil de citocinas seguindo-se o protocolo proposto pelo fabricante por meio da utilização do *software FCAP Array*. Para a análise dos dados, as microesferas conjugadas com anticorpos monoclonais de captura correspondentes a cada citocina foram inicialmente segregadas em gráficos de distribuição pontual de FL-3 x FL-2, onde as sete esferas com intensidades de fluorescência distintas ocuparam posições específicas ao longo do eixo Y (FL-3). A análise do deslocamento das esferas ao longo do eixo X (FL-2) foi empregada como variável proporcional à concentração de cada citocina presente na amostra. Para a obtenção dos resultados da análise quantitativa de citocinas séricas, curvas padrão foram construídas, utilizando-se os dados dos

padrões de citocinas em concentrações conhecidas (20pg/mL – 5000pg/mL) fornecidas pelo fabricante. Para ajustar a melhor curva não linear para dados detectáveis, um modelo de ajustamento através da curva logística de 4 parâmetros (4PL) foi utilizado. Dessa forma, foi possível extrapolar valores de intensidades de fluorescência de amostras que não caíam dentro dos limites da curva padrão. Os resultados foram expressos em pg/mL.

4.8.2 Avaliação dos níveis séricos de BDNF, sTREM-1 e ENE

As concentrações de BDNF, sTREM-1 e ENE foram mensuradas pela técnica ELISA sanduiche.

A cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100 µL de solução de tampão fosfato (PBS) contendo anticorpo monoclonal contra os biomarcadores que se pretendia mensurar. As placas foram incubadas por pelo menos 12 horas a 4° C. Os anticorpos não aderidos às placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS–Tween®. Em seguida, as placas foram bloqueadas com 200 µL/poço de uma solução contendo PBS–albumina bovina 1% durante duas horas à temperatura ambiente. Após nova lavagem das placas, em cada poço, foi adicionado 100 µL da amostra ou padrão.

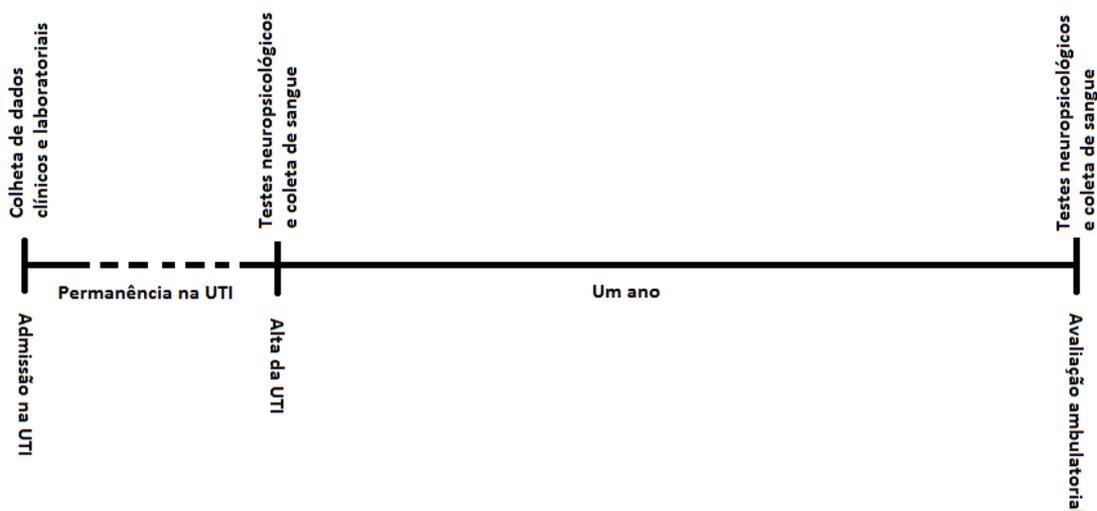
Para a avaliação de sTREM-1 e ENE as amostras de soro não foram diluídas. Para a avaliação de BDNF as amostras foram diluídas em uma proporção 1:10 em PBS-albumina bovina 0,1%.

Após lavagem, anticorpos conjugados com biotina e diluídos em PBS-albumina bovina 0,1% foram adicionados, sendo as placas incubadas por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após lavagem, estreptavidina conjugada com peroxidase foi acrescentada nas placas e incubadas por 30 min à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem, o cromógeno 0-fenileno-diamina foi aplicado às placas e incubadas na ausência de luz. A reação foi interrompida com H₂SO₄ 1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA utilizando-se o comprimento de onda de 490 nm (SOFTmaxPro – versão 2.2.1).

4.9 Análise de parâmetros cognitivos e neuropsiquiátricos

Nas 24 horas após definição de alta da UTI, os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a uma bateria de testes para avaliação cognitiva e comportamental. Neste momento, seus cuidadores ou responsáveis foram inquiridos sobre o estado cognitivo / comportamental pré-mórbido do paciente através de escalas padronizadas e validadas no Brasil. Os mesmos testes foram repetidos em torno de um ano após a alta da UTI. Após os testes, foram coletadas amostras de sangue para dosagem de biomarcadores conformes discutido anteriormente (Figura 4).

Figura 4 - Desenho esquemático do protocolo experimental



Fonte: Elaborada pelo autor.

4.9.1 Bateria CERAD

4.9.1.1 Teste de Fluência Verbal

O teste de fluência verbal é um teste amplamente difundido que faz parte de diversas baterias neuropsicológicas como *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (BDAE) e da bateria CERAD¹¹⁷, podendo também ser utilizado isoladamente.

No Teste de Fluência Verbal foi dado o comando: "Fale todos os animais que conseguir lembrar. Vale qualquer tipo de bicho". Um minuto foi contado a partir do final do comando e o escore correspondeu ao número de animais

lembrados nesse período. Quando foram lembrados animais cuja denominação de gênero era semelhante (p. ex. gato e gata), um deles não foi pontuado; mas quando a denominação foi diferente (p. ex. cavalo e égua), ambos foram pontuados. Foi pontuada a denominação genérica de subcategorias de animais (p. ex. peixe ou pássaro), mas, apenas quando não foi seguida por exemplos da classe; quando não foi considerada a denominação de classe e foram contados os exemplos ¹¹⁸. Assim, a sequência "gato, cavalo, peixe, vaca" recebeu quatro pontos, e a sequência "gato, gata, peixe, tubarão, baleia" receberia três pontos.

O teste foi validado para a população brasileira por Brucki e colaboradores ¹¹⁷, em 1996; esse estudo concluiu que a nota de corte que discrimina pacientes com alterações de memória semântica depende da escolaridade do indivíduo; assim, são considerados alterados testes com resultados menor que nove pontos para indivíduos com escolaridade menor que oito anos e menor que 13 pontos para indivíduos com escolaridades mais altas. A sensibilidade e especificidade do teste em indivíduos analfabetos foram baixas (75% e 79%, respectivamente). Apesar dessas notas de corte serem as recomendadas pelo Consenso de Especialistas Brasileiros¹¹⁹, neste estudo foi utilizada a nota geral de corte 11, originalmente proposta por Bertolucci e colaboradores¹¹⁸ em seu estudo de validação para a língua portuguesa da bateria CERAD.

4.9.1.2 Teste de Nomeação de Boston

Um dos testes mais frequentemente utilizados para avaliar a capacidade de nomeação por confrontação visual é o Teste de Nomeação Boston (TNB) (*Boston Naming Test*).

Originalmente, o TNB é composto de 60 itens desenhados em preto e branco, graduados segundo critério de dificuldade na língua inglesa. Na adaptação à língua portuguesa, as figuras foram selecionadas evitando-se aquelas que tivessem nomes alternativos aceitáveis¹²⁰. Este trabalho utilizou a versão reduzida do TNB proposto por Bertolucci e colaboradores¹¹⁸ com 15 pranchas: árvore, cama, apito, flor, casa, canoa, escova de dente, vulcão, máscara, camelo, gaita, pegador de gelo, rede, funil e dominó. Embora

pudessem ser fornecidas pistas semânticas ou fonêmicas em caso de erro, foram consideradas apenas as respostas corretas obtidas sem pistas. O escore máximo para este teste é de 15 pontos e a nota de corte utilizada foi de 12 pontos, de acordo com o proposto por Bertolucci na validação para a língua portuguesa da bateria CERAD¹¹⁸.

4.9.1.3 Mini Exame do Estado Mental

O MEEM elaborado por Folstein *et al.* em 1975¹²¹ é um dos testes mais empregados e mais estudados em todo o mundo. Faz parte de várias baterias de testes neuropsicológicos, tais como CERAD, o *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly* (CAMDEX-R) e o *Structured Interview for the Diagnosis of Dementia* (SIDAM).

O teste é composto por diversas perguntas agrupadas em sete categorias que supostamente avaliam determinadas funções cognitivas como orientação no tempo (cinco pontos), orientação no espaço (cinco pontos), registro de três palavras (três pontos), atenção e cálculo (cinco pontos), memória das três palavras (três pontos), linguagem (oito pontos) e capacidade construtiva visuoespacial (um ponto). O escore máximo para o teste é 30 pontos¹²².

Desde sua criação, suas características psicométricas têm sido avaliadas, tanto na sua versão original, quanto nas inúmeras traduções/adaptações para várias línguas e países. No Brasil, o teste foi validado por Bertolucci e colaboradores¹²³ em 1994. Foram propostos três pontos de corte baseados na escolaridade do indivíduo: 13 pontos para analfabetos, 18 pontos para até oito anos incompletos de estudo e 26 pontos para oito ou mais anos de estudo. No estudo de Brucki e colaboradores¹²⁴ o ponto de corte para pacientes analfabetos foi de 20, para pacientes com 1-4 anos de escolaridade foi de 25, 5-8 anos: 26,5, 9-11 anos: 28 e maior que 11 anos: 29 pontos.

O ponto de corte para o MEEM proposto por Bertolucci e colaboradores em 1998¹²⁵ em seu trabalho de validação da bateria CERAD no Brasil é de 26 pontos. Esse valor representa, segundo Bertolucci, o melhor balanço entre sensibilidade e especificidade para se diferenciar um idoso normal de um idoso

com DA, com 97,6% e 75,3%, respectivamente. Esse ponto de corte difere do estudo original que propõe o ponto de corte para o MEEM de 24 pontos ³², porém, levando em consideração que a média da escolaridade da população estudada por Bertolucci em 1998 foi de oito anos, este ponto de corte está de acordo com estudos realizados previamente no Brasil ^{123 124}.

4.9.1.4 Teste de Memória da Lista de Palavras

No Teste de Memória da Lista de Palavras foram apresentadas, uma a uma, dez palavras não relacionadas para serem lidas em voz alta pelo examinado (ou examinador, caso a leitura esteja prejudicada) a um ritmo de uma palavra a cada dois segundos. Terminada a leitura foi feita a evocação por um período máximo de 90 segundos. O procedimento foi repetido com as palavras em outra ordem mais duas vezes. Estas repetições são importantes para a avaliação da curva de aprendizado do paciente, pois pacientes com comprometimento cognitivo leve associado a DA, não conseguem aumentar o número de palavras lembradas³⁰.

A pontuação foi obtida pela soma das palavras evocadas nas três tentativas, com um escore máximo de 30 pontos. Neste trabalho o ponto de corte utilizado foi de 13 pontos, baseando no trabalho de Bertolucci e colaboradores na validação da bateria CERAD para o Brasil ¹¹⁸.

4.9.1.5 Teste de Praxia Construtiva

Praxia deriva do grego *práxis*, que significa ação. Em neuropsicologia, praxia é a capacidade de executar movimentos ou gestos de maneira precisa, intencional, coordenada e organizada com o objetivo de um fim ou resultado específico. A praxia construtiva refere-se à habilidade visuoespacial que permite executar, através de atividade motora, ações direcionadas a um fim no plano concreto. Para desempenhar tal função, diversas ações são requeridas, tais como, percepção visual, raciocínio espacial, habilidade para formular planos e metas, comportamento motor e capacidade de monitorar o próprio desempenho.

As regiões corticais posteriores, como parietal e occipital, estão envolvidas nestas funções⁴².

Neste trabalho foram apresentados ao paciente quatro desenhos (círculo, losango, retângulos superpostos e cubo) com tempo máximo de dois min. para a cópia de cada um. Uma avaliação é feita para cada desenho em separado, a pontuação máxima total é de 11 pontos. O teste foi validado para a população brasileira por Bertolucci e colaboradores¹¹⁸, o ponto de corte utilizado foi nove pontos.

4.9.1.6 Teste de Evocação de Lista de Palavras

Neste trabalho, após cinco min. do Teste de Memória de Lista de Palavras foi feita a evocação da lista de palavras apresentada previamente por um período máximo de 90 segundos, o escore máximo foi de 10 pontos. Utilizando dados do estudo de Bertolucci e colaboradores¹¹⁸, o ponto de corte utilizado foi três pontos.

4.9.1.7 Teste de Reconhecimento da Lista de Palavras

Para aplicação deste teste, após cinco min. da evocação de lista de palavras, 10 palavras misturadas a 10 distratores foram apresentadas ao paciente. Para corrigir um efeito de respostas ao acaso, o escore é calculado pela subtração de 10 do número de respostas. Como o número máximo de respostas corretas é 20, o escore máximo é 10. O ponto de corte utilizado foi de sete pontos de acordo com o proposto por Bertolucci e colaboradores¹¹⁸.

4.9.1.8 Teste de Evocação da Praxia Construtiva

O Teste de Evocação de Praxia Construtiva visa a avaliar a memória visuoespacial. De acordo com o modelo de memória de trabalho proposto por Baddeley¹²⁶ a alça visuoespacial está envolvida no processamento temporário e na manutenção de material codificado de forma visual e/ou espacial. Trata-se de um sistema ativo que envolve, além da retenção temporária, a manipulação e

recombinação de elementos de informação provenientes do ambiente e da experiência prévia³⁰.

Para realização deste teste, após cinco min. da execução do Teste de Praxia Construtiva, foi solicitado aos pacientes que reproduzissem os quatro desenhos copiados anteriormente, sem pistas. Com um escore máximo de 11 pontos, o ponto de corte utilizado foi de quatro pontos¹¹⁸.

4.9.2 Testes das Trilhas

O Teste de Trilhas (TT) está presente em um grande número de baterias de testes. O TT depende de diversas capacidades cognitivas do paciente como busca visual, exploração, velocidade de processamento, flexibilidade mental e funções executivas, dentre outras¹²⁷.

Frequentemente, a forma A do TT é usada para avaliar a atenção e a forma B, para avaliar a atenção dividida, quando há necessidade do tratamento simultâneo de várias tarefas ou de várias informações. O TT forma B também é usado na avaliação da flexibilidade mental²⁹.

A flexibilidade mental designa a capacidade de inibir as respostas não adaptadas. O ser humano pode ser levado a escolher entre várias possibilidades e depois, em função de imprevistos, mudar de opinião, o que supõe *inibir* a primeira escolha e, em seguida, voltar-se para outra. A falta de inibição provoca uma *perseveração*, uma aderência a tarefa, e pode ser observada nas lesões frontais²⁹.

Para a aplicação do teste, em ambas as formas, foi apresentado um treino curto. No TT forma A o treino consistiu em oito círculos com números cardinais. O teste em si possui 25 círculos numerados de 1 a 25 e distribuídos ao acaso que devem ser unidos em uma linha contínua, ou seja, sem o examinado tirar o lápis do papel. Assim, pediu-se ao examinado que ligasse os números na ordem crescente sem tirar o lápis do papel. No TT forma B, 13 números e 12 letras deveriam ser unidos alternadamente (1-A; 2-B, etc.). A forma B também possui um treino que tem início com 1-A e segue até 4-D, ou seja, foi pedido ao

examinado que fizesse os pares número e letra, seguindo a sequência. Os testes foram encerrados após três erros ou cinco min.

O TT A e B ainda não foi validado para a população brasileira, Recentemente, Campanholo *et al.*¹²⁸ avaliaram o desempenho no TT em 1025 brasileiros adultos saudáveis; seu estudo demonstrou a necessidade de considerar a idade e escolaridade na estratificação destes pacientes. Neste estudo foram utilizados os pontos de corte do trabalho de Campanholo *et al.*¹²⁸ (ANEXO A).

4.9.3 Inventário de Depressão de Beck

O Inventário de Depressão de Beck (IDB) é um instrumento estruturado, utilizado no diagnóstico de depressão clinicamente significativa composto por 21 categorias de sintomas e atitudes que descrevem manifestações comportamentais cognitivas, afetivas e somáticas da depressão. São elas: humor, pessimismo, sentimentos de fracasso, insatisfação, sentimentos de culpa, sentimentos de punição, autodepreciação, autoacusação, desejo de autopunição, crises de choro, irritabilidade, isolamento social, indecisão, inibição no trabalho, distúrbio de sono, fadigabilidade, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e perda de libido¹²⁹.

Cada categoria contém quatro ou cinco alternativas que expressam níveis de gravidade dos sintomas depressivos. A pontuação para cada categoria varia de zero a três, sendo zero a ausência dos sintomas depressivos e três a presença de sintomas depressivos mais intensos. Na dependência da pontuação total, Beck *et al.*¹³⁰ propuseram que obtendo 21 pontos ou mais pode-se considerar a existência de depressão clinicamente significativa. O IDB foi validado em pacientes brasileiros por Gorestein *et al.*¹³¹; neste trabalho, o ponto de corte estabelecido foi de 21 pontos.

4.9.4 Inventário de Ansiedade de Beck

O Inventário de Ansiedade de Beck ¹²⁹ (IAB) é utilizado para medir a gravidade da ansiedade do paciente. A escala avalia a percepção de ansiedade

por parte do paciente ao longo da semana anterior. As perguntas avaliam diferentes sintomas de ansiedade tais como sudorese, taquicardia, irritabilidade e falta de ar. Cada pergunta possui quatro alternativas de resposta: não, levemente, moderadamente ou gravemente. O paciente seleciona uma alternativa para cada pergunta.

No IAB zero a sete pontos indica um nível mínimo de ansiedade, de oito a quinze pontos indica uma leve ansiedade, 16 a 25 pontos indica ansiedade moderada e 26 a 63 pontos indica ansiedade grave. O IAB foi traduzido e validado para uso na língua portuguesa¹³².

4.9.5 Escala Autoaplicável de Rastreamento de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (Post-Traumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version – PCL-C)

A PCL-C é um instrumento de rastreamento de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) amplamente utilizado por diversos autores e com vários estudos de validação e determinação de suas propriedades psicométricas em sua versão original em inglês e também em outros idiomas. Berger e colaboradores¹³³ realizaram um estudo no qual verificaram a equivalência semântica de uma versão adaptada à língua portuguesa, assim como sua validade e confiabilidade.

A PCL-C baseia-se nos critérios diagnósticos do DSM-IV para o TEPT. Para seu preenchimento, o examinado ou examinador mensurou o quanto foi perturbado pelos sintomas descritos utilizando uma escala de gravidade que varia de um a cinco (nada até muito). Sua versão original considera um escore maior ou igual a três (médio) em um dos 17 itens como um sintoma clinicamente significativo. Para o diagnóstico de TEPT, o indivíduo deve apresentar um sintoma clinicamente significativo do critério B, três do C e dois do D:

- Critério B (revivências): recordações aflitivas, pensamentos recorrentes, sonhos, flashbacks, etc.;

- Critério C (comportamento evitativo, entorpecimento emocional): evitar pessoas, pensamentos, atividades ou lugares que lembrem o evento traumático, lapsos de memória e hiperexcitabilidade, etc.;
- Critério D (hipervigilância): insônia, resposta de sobressalto, etc.

4.9.6 Questionário do Informante para Detecção do Declínio Cognitivo em Idosos, Brasil (IQCODE-BR)

O IQCODE é um instrumento de avaliação do declínio cognitivo com base no relato do informante, foi desenvolvido na Austrália e é composto em sua versão completa por 26 itens e na versão reduzida, por 16 itens. No estudo original, os autores propuseram que o instrumento fosse aplicado a um parente ou amigo próximo que convivia com o idoso há pelo menos dez anos com o objetivo de comparar o desempenho atual do indivíduo com seu desempenho há 10 anos.

O questionário pode ser autopreenchido ou utilizado por um profissional durante uma consulta. As respostas variam de muito melhor, que recebe um ponto, a muito pior, que recebe cinco pontos. Um escore menor ou igual a três indica que não houve alteração; igual a quatro indica uma considerável alteração e igual a cinco indica muita alteração¹³⁴.

O IQCODE-BR foi adaptado e validado para uso no Brasil por Sanchez e Lourenço em 2009¹³⁵. No nosso estudo, o acompanhante ou cuidador do paciente foi inquirido a avaliar os 10 anos anteriores à admissão na UTI. O ponto de corte utilizado para demência foi 3,3¹³⁶. Ao contrário dos outros testes neuropsicológicos aplicados, por se tratar de um teste para avaliar a cognição basal do paciente, este questionário só foi aplicado na primeira entrevista.

4.9.7 Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings

O Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings (INP) foi desenvolvido para aplicação em pacientes com DA e outras demências¹³⁷, mas pode ser útil na avaliação de alterações de comportamento em outras condições.

O instrumento foi traduzido e validado para o português¹³⁸ sendo constituído de 12 itens que possibilitam determinar a presença de sintomas psiquiátricos e comportamentais, assim como sua frequência e intensidade. Pode ser realizado baseando-se no relato do informante. A pontuação, de 0 a 144, foi calculada pela multiplicação da frequência pela intensidade dos sintomas (delírios, alucinações, agitação psicomotora, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, comportamentos noturnos e alterações alimentares). Quanto maior a pontuação, maior é a intensidade e frequência dos distúrbios.

4.10 Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados para análise a partir da construção de um banco de dados, por intermédio do software IBM SPSS Statistics® 19.0, com o qual também foram realizados alguns dos testes estatísticos.

As variáveis qualitativas foram descritas segundo suas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas através de médias e desvio padrão para aquelas com distribuição normal e mediana e intervalo interquartilico para aquelas com distribuição não paramétrica. O teste de normalidade utilizado foi Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram comparadas com o teste *t* de *Student* e as variáveis quantitativas com distribuição não paramétrica com o teste *U* de *Mann-Whitney*. As variáveis qualitativas foram comparadas com os testes de qui-quadrado ou teste exato de Fisher segundo a indicação.

Para tratar os dados perdidos, foi utilizado o critério descrito por Hair *et al.*¹³⁹ O critério consiste em imputar a média da variável nos casos que apresentam menos de 10% de dados perdidos e em excluir as variáveis que apresentam mais de 10%. Dessa forma, as variáveis HMGB-1, ST2, IL33 e S100 β , inicialmente propostas para este estudo foram eliminadas por apresentarem mais de 10% de dados perdidos. Realizou-se imputação através da média para as seguintes variáveis: INC (3), BDNF na alta (3), ENE na alta (3),

sTREM-1 na alta (3), IL-2 na alta (2), IL-4 na alta, (2), IL-6 na alta (2), IL-10 na alta (2), TNF na alta (2), IFN- γ na alta (2) e IL-17A na alta (2).

Para verificar se houve diferença significativa dos indicadores cognitivos ao longo do tempo, controlando pelos possíveis fatores de confusão, assim como para verificar a influência das variáveis sobre os indicadores cognitivos foram ajustados Modelos Marginais¹⁴⁰, sendo que para variáveis numéricas os modelos foram log-lineares e para as variáveis binárias os modelos foram logísticos.

Para selecionar os preditores significativos capazes de explicar as variáveis de interesse, foi utilizado o método *Stepwise*¹⁴¹, sendo que para o método *Forward* (critério de entrada das variáveis na análise de regressão múltipla), foram utilizados Modelos Marginais univariados. Para o método *Forward* foi adotado um nível de significância de 15%. Optou-se por realizar as análises univariadas utilizando modelos de regressão ao invés de testes paramétricos e não-paramétricos devido a característica longitudinal dos dados.

As variáveis selecionadas entraram na Regressão Marginal Múltipla, sendo aplicado nessa etapa o método *Backward*, que é o procedimento de retirar, por vez, a variável de maior valor-p, sendo esse procedimento repetido até que restem no modelo somente variáveis significativas. Para o método *Backward* foi adotado um nível de 5% de significância.

Os Modelos Marginais conhecidos também por método GEE (*Generalized Equations Estimating*)¹⁴² podem ser considerados uma extensão de Modelos Lineares Generalizados¹⁴³ que permitem incorporar a correlação esperada entre as medidas realizadas no mesmo indivíduo. As Regressões Marginais por sua facilidade na interpretação e ausência de suposições distribucionais têm sido preferidas como extensão dos Modelos Lineares Generalizados para dados longitudinais¹⁴⁰.

Modelos Marginais via GEE possuem variâncias robustas, não sendo necessário verificar suposições de homocedasticidade e independência dos erros¹⁴⁰. Para verificar a multicolinearidade foi utilizado o *Variance Inflation Factor* (VIF), sendo que valores acima de cinco já são indicativos de

multicolinearidade¹⁴⁴. Para verificar a qualidade do ajuste foi utilizado o R² Marginal¹⁴⁵.

O software utilizado na análise dos modelos marginais foi o R versão 3.2.2.

4.11 Considerações Éticas

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) em 3 de setembro de 2012, o número de registro do CAAE é 0319.0.203.000-11 (ANEXO B).

Todos os indivíduos ou, em caso de impossibilidade, seu representante legal na forma de familiar ou responsável foram convidados a participar da pesquisa de forma voluntária e foram esclarecidos quanto ao objetivo e métodos do estudo. Os procedimentos foram precedidos da garantia da clara compreensão do conteúdo do TCLE (APÊNDICE A e B) e de sua assinatura em duplicada pelos sujeitos da pesquisa ou representante legal. Após a assinatura, uma via do TCLE foi entregue para cada um dos envolvidos e uma via ficou em poder do pesquisador responsável.

Foram respeitadas as condições éticas pertinentes ao protocolo, seguidos rigorosamente os princípios enunciados na Declaração de Helsinki II, de 1975, revisada em 1983, e do Ministério da Saúde do Brasil / Comitê Nacional Brasileiro de Ética em Pesquisa e da Resolução n°466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho de Saúde para Pesquisa em Seres Humanos.

4.12 Pesquisa bibliográfica

As pesquisas bibliográficas foram realizadas, durante todo o ano de 2015 e janeiro e fevereiro de 2016, a partir de consulta às bases de dados MEDLINE pelo motor de busca PubMed, compilada pela *National Library of Medicine* dos Estados Unidos da América. A definição das palavras-chave foi realizada mediante consulta ao MeSH.

A elaboração das referências seguiu as recomendações da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para elaboração de trabalhos acadêmicos (Norma Brasileira - NBR 14724). Para as citações e lista de referências, utilizou-se o *software* EndNote X6 16.0.0 que adota as normas NBR 10520 e NBR 6023 da mesma instituição. Optou-se pelo sistema de chamada numérico e, por essa razão, a indicação da fonte é feita por uma numeração única e consecutiva, em algarismo arábico, remetendo a lista de referência ao final do trabalho. Para o artigo de revisão, adotou-se o formato específico do periódico ao qual foi submetido utilizando-se também o referido *software*.

5 Resultados

5.1 Artigo de Revisão Sistemática

Post-sepsis cognitive impairment and associated risk factors: a systematic review

Allan J. C. Calsavara^{1,2}, Vandack Nobre², Tatiana Barichello^{3,4}, and *Antonio L. Teixeira^{2,4}

¹School of Medicine, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brazil.

²Undergraduate Program in Tropical Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

³Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil.

⁴Translational Psychiatry Program, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA.

*Correspondent author. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston.1941 East Road, Suite 3140, Houston, Texas, 77054, USA.

E-mail: Antonio.L.Teixeira@uth.tmc.edu

Abstract

Introduction: Post-sepsis cognitive impairment is one of the major sequelae observed in sepsis survivors. This cognitive impairment can be global or may affect specific domains. A better understanding of these deficits and associated risk factors could make a rippling influence on sepsis patient care.

Objective: Systematically review the literature on the cognitive changes associated with sepsis and their associated risk factors.

Methods: The search included MEDLINE (1966 to May 2015) and EMBASE (1988 to May 2015). We updated the electronic search in October 2015. We included in this systematic review case-control, cohort, and clinical trials of individuals over 18 years of age with post-sepsis cognitive impairment.

Results: We analyzed 447 articles. Thirteen studies met the inclusion criteria. More than 74,000 subjects were evaluated in the selected studies. Significant variation was observed in the definition of sepsis and cognitive impairment. The majority of studies used ACCP/SCCM criteria for sepsis, while cognitive impairment was defined according to the tests used. Post-sepsis cognitive impairment was observed in 12.5 to 21 percent of sepsis survivors. Attention, cognitive flexibility, processing speed, associative learning, visual perception, work memory, verbal memory, and semantic memory were the specific domains affected. Depressive symptoms, central nervous system infection, length of hospitalization due to infection, and temporal proximity to the last period of infection were associated with cognitive impairment.

Conclusion: The studies are still heterogeneous, and there is urgent need of a common language, including definitions and neuropsychological tests, for them. Despite this, there is mounting evidence on the clinical relevance of post-sepsis cognitive impairment.

Key- Words: Sepsis; Sepsis-Associated Encephalopathy; Cognition; Neuropsychological Tests.

Introduction

Sepsis is a systemic inflammatory response of the host to a pathogenic microorganism. Sepsis is a major health problem, with data demonstrating an increase in incidence rate [1-4] and mortality in determined groups [5]. A recent global study showed that one third of patients with sepsis die before leaving the hospital [6]. Furthermore, according to the Global Sepsis Alliance, at least 20 percent of sepsis survivors have some kind of sequelae [7], such as physical or cognitive impairment, mood disorders, and poor quality of life [8].

Cognitive dysfunction in patients who survive sepsis can be characterized by new deficits (or exacerbations of preexisting mild deficits) in global cognition or executive function[9] .'. Septic associated encephalopathy (SAE) may be defined as a cognitive dysfunction associated with sepsis without the presence of infection in the central nervous system (CNS) or structural brain injury after excluding metabolic causes.

Sepsis associated encephalopathy (SAE) may be acute, subacute, or chronic. SAE manifested only during the course of the disease with improvement after its control can be classified as acute [10]. Symptoms that last weeks to months can be considered subacute, while symptoms that persist over a year are categorized as chronic. Subacute and chronic deficits arouse great interest as affected individuals may require rehabilitation or home care.

Recently, there has been a progressive increase of studies evaluating cognitive changes associated with sepsis. Due to the potential negative impact of such amendments, there is great interest from the scientific community, health managers, and patients' families on the subject. Conducting systematic review on the topic could summarize the studies performed to date and provide the reader with the best available evidence and point out the gaps that still exist. Therefore, the objective of this study was to systematically review the literature on the cognitive changes associated with sepsis and their associated risk factors.

Methods

Criteria and eligibility

Case-control, cohort, and clinical trials studies written in English, Spanish or Portuguese where the association between cognitive dysfunction and sepsis and/or at least one potential risk factor for the occurrence of SAE was evaluated were eligible. There was no restriction regarding date of publication and time of follow-up of each study.

Studies that reported subjective measures of cognitive outcome, such as the opinions of the staff regarding the cognitive state of patients were excluded. Single case reports, unpublished studies, scientific meeting abstracts, review studies, comments and letters to the editor were excluded.

Types of participants

Individuals over the age of 18 years with post-sepsis cognitive impairment were included in this study. Post-sepsis refers to all time after the diagnosis of sepsis. Sepsis refers to a systemic inflammatory response due to an infection [11, 12]. Patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection were excluded as immunosuppression and use of antiretroviral drugs could have influenced the course of sepsis and cognition of these individuals. Individuals under 18 were also excluded due to neurodevelopmental features that must be taken into consideration when studying children and adolescents.

Types of outcomes

Primary outcome

Results of tests, scales and cognitive evaluations applied in post-sepsis individuals.

Secondary outcome

Any factor identified in studies that are associated with post-sepsis cognitive performance in participating individuals.

Data sources

The research was conducted in the databases MEDLINE (1966 - present) and EMBASE (1988 - present). The research was conducted on May 10th, 2015. The research was updated on October 17th, 2015. The information that could not be extracted by reading the articles was requested by e-mail to the corresponding author. Selected articles that had their corresponding authors contacted by e-mail were identified in the tables. Data obtained from e-mail contacts with the corresponding authors were also specified in the table.

Research

We used the following terms to search all available studies on the PubMed and EMBASE databases: sepsis; cognition; cognitive; cognit* and human (Appendix A).

Study selection

Two authors evaluated independently, standardized and not blinded the studies for inclusion in the review. Disagreements were resolved by consensus. First, the studies were excluded by reading the title; titles that were not related to the subject sepsis or cognition were excluded. In the next stage, studies were evaluated by reading the abstracts; studies that did not deal with cognition in the context of sepsis were excluded. After reading the abstracts, selected studies were analyzed through its entire reading; at this last stage, studies that met all the eligibility criteria described above were included in the review.

Data extraction process

It was developed from a data extraction table based on data extraction worksheet from Cochrane Consumers and Communication Review Group [13]. The reviewer author Calsavara, A. C. extracted the data and the author Teixeira, A. L. verified the extracted data. Any disagreement between authors was resolved by consensus.

Data items

The following information was taken from each selected study: (1) country where the study was conducted, (2) type of study, (3) follow-up period, (4) sample size, (5) characteristics of the study population (mean age, sex, eligibility criteria, classifications used, and where data were collected), (6) primary and secondary outcome, (7) cognitive outcome evaluated and (8) main results of the study. Other data such as (1) the definition of sepsis used, (2) definition of cognitive impairment used, (3) cognitive impairment associated with sepsis found and (4) risk factors associated with post-sepsis cognitive impairment were also extracted.

To define cognitive impairment associated with sepsis and risk factor associated with post-sepsis cognitive impairment only variables reported either as risk ratio (RR) or odds ratio (OR) (regardless of statistical significance reported) or a statistically significant association (regardless of the OR/RR reported) were considered.

Results

Study design

Four hundred ninety seven potentially relevant citations were identified. After exclusion of 50 duplicate studies, the citations were evaluated based on the title. There was 99.4% agreement between reviewers (CAJC and TAL). 31.8% of the studies were selected for reading the summary and 4.9% were selected to read the full article. There was 100% agreement between reviewers (CAJC and TAL) in the selection of articles that met the inclusion criteria of the study. Thirteen articles were selected for this review (Diagram 1).

Types of studies

The 13 selected studies comprised 4 prospective cohort with control groups [8, 14-16], 5 prospective cohort without control groups [17-21] and 4 retrospective cohort [22-25]. No case-control studies or clinical trials met the inclusion criteria presented.

Population characteristics of the selected studies

The main characteristics of the selected studies are shown in Table 1. Thirteen studies included 74,313,298 subjects in total. The average age of the subjects included in the studies showed wide variation in range from 19.4 [25] to 80.81 years [18]. In most studies the mean age of patients was over 65 [8, 17-19, 22, 23] or 60 years [16, 20, 21].

While considering formal education data, only four studies indicated the average level of education of patients [8, 16, 17, 24]. Two studies reported the average level of education in years of the included patients: 7.9 [16] and 12.6 years [24]. The other two studies made reference to education level of patients by categorizing them into complete or incomplete high school and complete or incomplete higher education [8, 17] (Table 1).

Definition of sepsis, severe sepsis and septic shock

There was variation in the definition of sepsis, severe sepsis and septic shock among the selected studies. Three studies used as a criterion for inclusion the severe sepsis statement recorded in the Medicare database that was based on the criteria of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) and obtained through methods described in previous epidemiological studies [8, 22, 23]. The criteria of the ACCP/SCCM was also used by other authors [15, 17, 18, 20, 21]. One author used as a source the Surviving Sepsis Campaign 2008 [14] (Table 1).

One study has modified the concept of sepsis proposed by the ACCP/SCCM and defined patients as septic only if they have positive cultures for bacteria or fungi, excluding patients with suspected infection without microbiological confirmation [24]. Another study used the International Statistical Classification of Diseases (ICD) for the selection of septic patients [25].

No reference was made to the definition of sepsis in two of the 13 selected studies [16, 19].

Definition of cognitive impairment

The definition of cognitive impairment showed great variation among the selected studies. In three studies, the cutoff points were defined based on previous studies using the database of the Health and Retirement Study (HRS), through modifying the “Telephone Interview for Cognitive Status (TICS)” [8, 17, 22]. These cutoff points allowed the categorization of patients into mild to moderate or severe cognitive impairment. Other studies used the Informant Questionnaire on Cognitive Scale Decline in the Elderly (IQCODE) with predefined cutoffs to classify patients into moderate to severe cognitive impairment [22] or suspected dementia [16] (Table 2).

Other strategies included the use of the norm derived from the general population and the calculation of the Z score, a widely used strategy by neuropsychologists [14, 15], the diagnosis of delirium by the Confusion Assessment Method in the Intensive Care Unit (CAM-ICU)[16, 19-21] and the use of the International Statistical Classification of Diseases (ICD) [23].

One study used a complex strategy to quantify post-sepsis cognitive impairment and created its own score called “Deficit Score” [15]. The Deficit Score considered the results of applied cognitive tests after sepsis, one of them was a German vocabulary test (Multiple Choice Word Test-B, German: Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest) whose aim was to quantify the patients’ premorbid cognitive status. The use of the vocabulary test was preconized to minimize the interference of premorbid cognition level of individuals on the result of post-sepsis cognitive evaluation.

Three studies did not explicit their categorization methods or cut-off points used to define cognitive impairment [18, 24, 25].

Cognitive impairment associated with sepsis

The selected studies showed changes in both global cognitive function and specific cognitive domains.

Frequency of post-sepsis cognitive impairment

In one study, 12.5 to 21% of patients who survived sepsis showed moderate to severe cognitive impairment after 3 years [22]. This same group had reported an odds ratio (OR) of 3.34 for moderate to severe cognitive impairment after sepsis in an earlier study [8]. In another study, cognitive impairment ranged from 14 to 20%, with 60% of individuals being classified as moderate to severe impairment [17]. It was also shown that hospital contact due to any infectious condition worsened global cognitive performance assessed by a Danish intelligence test on 76% (95% confidence interval, 61 to 92%) [25], (Table 2). We did not find studies in which patients with sepsis did not develop cognitive dysfunction.

Affected cognitive dimensions

Some studies have reported cognitive changes in specific areas. The Trail Making Test – A assesses attention, concentration, mental flexibility and processing speed. The average Z-scores for the Trail Making Test-A were reduced by 1.65 in comparison between a septic group and a group without infection. Associative learning, processing speed, visual perception, and working memory assessed by the Digit Symbol Test showed a Z score 2.0 points lower, on average, in the septic group than in the group without infection [14].

Another study found long term mild cognitive impairments in attention, verbal fluency, executive function, and verbal memory in sepsis survivors when compared to their own estimated previous intelligence level [15].

Associations between sepsis/infection and cognition

Most studies assessed the association between cognitive impairment and sepsis/infection [8, 14, 15, 17, 22, 24, 25]. Some pointed to sepsis as a risk factor for lower post ICU cognitive performance [23] or demonstrated the association between sepsis and delirium, a clinical syndrome that encompasses several cognitive changes [16, 19-21].

The presence of pre-sepsis depressive symptoms was considered a risk factor for post-sepsis cognitive impairment [17]. Another study showed that infection in the CNS, number of hospital visits due to infection, length of hospitalization due to infection, family history of infection and temporal proximity to the latest episode of infection are risk factors for cognitive impairment observed after infectious condition [25]. The critical illness in the presence of infection, especially severe sepsis, was identified as one of the risk factors for the subsequent diagnosis of dementia within three years after hospital discharge [23].

Sepsis was a risk factor for the development [16] and longer duration [19] of delirium. The latter author also showed that a diagnosis of sepsis increased the mortality rate in patients with delirium [19].

Several covariates were evaluated in selected studies, but many did not affect the outcome evaluated. For instance, it was found that cognitive deficits related to sepsis were not influenced by the length of stay in the ICU, ICU discharge time, number of days on mechanical ventilation, APACHE II, and SOFA scores [15]. In another study, the patient's age, family history of psychiatric illness and substance abuse also did not affect the cognitive performance after infection [25].

Workup on sepsis associated encephalopathy

In an attempt to evaluate the relationship between SAE and electroencephalogram (EEG) parameters, a study was conducted in septic ICU patients. Occurrence of cognitive impairment in the days after EEG recording was associated with previous EEG findings such as delta frequency dominant EEG, absence of EEG reactivity, Synek grade ≥ 3 and Young grade ≥ 1 [21].

One study explored the diagnosis of SAE through imaging study by evaluating the applicability of the pulsatility index measured by transcranial Doppler in its diagnosis. A pulsatility index greater than 1.3 24 hours post sepsis diagnosis correlates with SAE (OR: 5.66, 95% confidence interval: 1.1 – 29.11) [20].

Other study evaluated the patient's brain through computerized volumetric techniques of magnetic resonance images. In this study, pairwise comparisons showed significant difference in the left hippocampus and total hippocampus volumes. The hippocampal volume in ICU patients without sepsis was between that of sepsis patients and healthy controls. A correlation between cognitive performance and hippocampal volume has not been performed [15].

Diagram 1: Selection process of the studies included in the systematic review of the post-sepsis cognitive impairment.

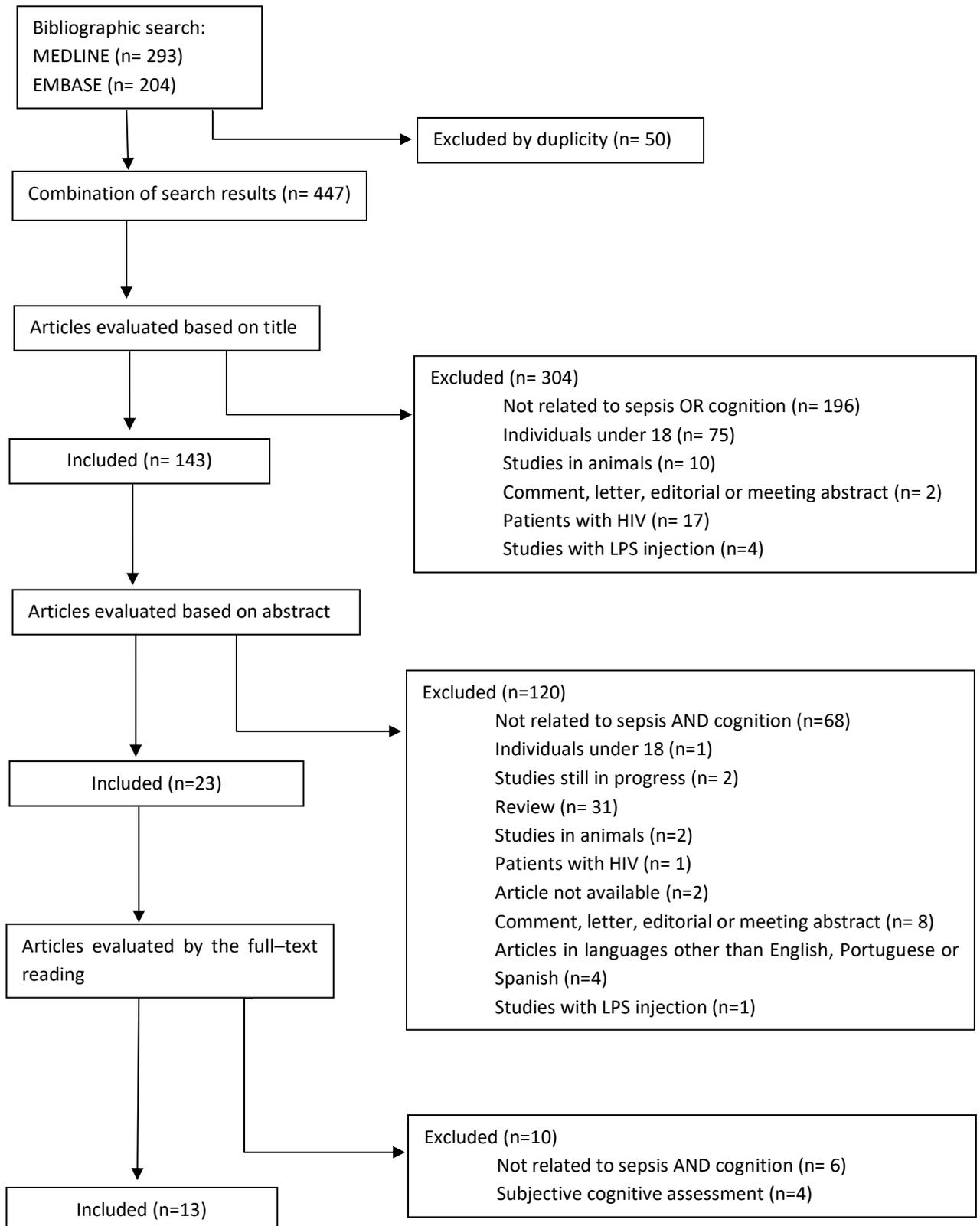


Table 1: Summary of the studies included

Reference (Country)	Type of Study	Follow-up Period	Sample Size	Study Population	Outcomes	Neurocognitive Outcome Evaluated	Main results
Azabou, E., 2015 [21] (France)	Prospective cohort study.	Until day 28 of hospitalization or until ICU discharge.	110 septic patients included (45 septic shock, 37 severe sepsis and 28 sepsis).	Patients admitted to ICU for sepsis between November 2011 and April 2014. Mean age was 63.8 years. The mean educational level was not indicated by the authors.	ICU mortality and relationship between EEG abnormalities and occurrence of delirium.	Non-sedated patients: Glasgow Coma Score (GCS), sedated patients: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), occurrence of delirium was defined and assessed by means of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and EEG (standard analysis, reactivity, occurrence of electrographic seizures (ESZ) and periodic discharges (PDs), Young and Synek classification).	Absence of EEG reactivity, a delta-predominant background, PDs, Synek grade ≥ 3 and Young grade > 1 at day 1 to 3 following admission were independent predictors of ICU mortality and were associated with occurrence of delirium.
Benros, M. E., 2015 [25] (Denmark)	Retrospective cohort.	From birth to age 19.	161,696 individuals.	Cognitive ability data from Danish Conscription Registry of men under 18, born in Denmark between 1976 and 1994. Mean age of patients was 19.4 years. Mean educational level was not provided.	Cognitive performance using Danish Conscription Registry database.	Børge Prien's Prøve (BPP), a Danish intelligence test.	The number of contacts with hospital and the severity of infection were associated with decreased cognitive ability in a dose-response association. The reduction of the cognitive ability is associated with temporal proximity of the infectious event. The reduction of the cognitive ability persisted even after adjustment for several confounders.
Pierrakos, C., 2014 [20] (Belgium)	Prospective cohort study.	4 months	38 patients	Patients diagnosed with sepsis in less than 24 hours. Mean age of patients with Pulsatility Index (PI) < 1.29 was 62 years and PI > 1.3 was 72 years. Data on education was not provided.	Pulsatility Index measure by transcranial Doppler in patients with SAE and without SAE.	CAM-ICU, pulsatility and cerebral blood flow indexes measured by transcranial Doppler.	The index of pulsatility obtained within the first 24 hours after onset of sepsis is associated with clinical signs of septic encephalopathy.

Lahariya, S., 2014 [16] (India)	Prospective cohort study with control group.	Until occurrence of delirium or ICU discharge.	309 patients (81 with delirium and 228 without delirium).	Patients admitted to cardiology ICU between May and June 2010 who had delirium during hospitalization. Mean age in the group with delirium was 61.69 and 77.01 in the group without delirium. Mean educational level in the group with delirium was 7.87 years and the group without delirium 9.7 years.	Incidence and prevalence of delirium in the population studied, risk factors and mortality associated with delirium.	CAM-ICU and IQCODE	Delirium was highly prevalent in cardiology ICU and was associated with multiple risk factors (among them, sepsis). The development of delirium increased the risk of death and was associated with a longer stay in cardiology ICU.
Merli, M., 2013 [14] (Italy)	Prospective cohort study with control group.	Three months after discharge for cirrhotic patients and controls with cognitive changes during the infectious condition.	231 (150 patients with cirrhosis and 81 patients without liver disease).	Cirrhotic patients hospitalized in a university hospital between October 2008 and June 2009 (mean age 63.4 years) and patients without liver disease, hospitalized at the same place between January 2010 and December 2010 (mean age 58 years). Each group was divided into 3 subgroups: without sepsis or infection, with infection without SIRS and sepsis. The mean educational level was not indicated by the authors.	Measurement of psychometric parameters (see right column).	Cirrhotic patients with altered mental status: West Haven criteria for hepatic encephalopathy. Cirrhotic patients and controls without change in mental status: Mini Mental State Examination (MMSE), Trail-Making Test - form A and B, Digit-Symbol Test.	Infection was associated with poorer cognitive performance in cirrhotic patients compared with patients without cirrhosis.
Semmler, A., 2013 [15] (Germany)	Prospective cohort study in two centers with control group	From 6 to 24 months after ICU discharge	44 patients (25 with sepsis / severe sepsis and 19 without sepsis)	Patients admitted to ICU between January 2004 and August 2006 with sepsis or severe sepsis. Mean age of septic patients: 55.64 years and non-septic: 52.15 years. Did not provide data on educational level.	Cognitive performance, magnetic resonance imaging of the brain, EEG, psychiatric health and quality of life evaluated between 6-24 months after discharge from ICU.	All patients: Multiple Choice Word Test-B, German (Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest), NeuroCogFx (Digit Span, 2-back-test, alertness, go-no-go, interference, verbal memory, figural memory, phonetic verbal fluency), Trail-Making Test - form A and B. Subgroup where the previous tests showed memory deficits: German version of the Auditory Verbal Learning Test and Rey Complex Figure Test.	In septic patients and non-septic ICU survivors, there was impairment in cognitive domains and nonspecific cerebral dysfunction. In sepsis group, a hippocampal atrophy on the left was found when compared with healthy controls.

Iwashyna, T. J., 2012 [22] (USA)	Retrospective cohort study without control groups.	From 1996-2008	34,782,442 and 39,337,348 Medicare beneficiaries in 1996 and 2008, respectively. The average age in studied population in 1996 was 73 years, with 59% women and in 2008 the average age was 73 years, with 57% women. It was not provided data on the educational level of the included patients.	Beneficiaries of health insurance older than 65 years that generated service payment tax between 1996 and 2008.	Three years' survival rate after admission for severe sepsis, evaluation of functional status by combined score for activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) and degree of cognitive impairment (see right column).	Estimation based on previous studies using the modified Telephone Interview for Cognitive Status (m-TICS): memory tests, serial 7 subtractions, naming and orientation test and to those patients unable to be interviewed: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) administered to proxies.	There was an increase in incidence and prevalence of 3 years' survivor rate after severe sepsis. At least 16.6% of survivors had moderate to severe cognitive deficit at the end of 2008 and 74.5% had functional disability. There was an increase in the number of hospitalizations for severe sepsis accompanied by an increase in spending. There was a small improvement in the long-term fatality rate after severe sepsis.
Guerra, C., 2012 [23] (USA)	Retrospective cohort study without control groups.	3 years (2006-2008)	25,368 individuals.	Cohort of 5% of all Medicare beneficiaries' patients older than 65 years, who underwent ICU and survived to hospital discharge, had no prior cognitive impairment or history of cardiac surgery. Mean age 76.6 years. It was not provided data on educational level.	Dementia presence	Use of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM): code 290.0 to 290.4, 294.0, 294.1, 294.8, 331.0, 331.1, 331.2, 331.7, 797.X	Among the events in the ICU, infection, severe sepsis, neurological dysfunction and urgent dialysis were independently associated with subsequent diagnosis of dementia.

Davydow, D. S., 2012 [17] (USA)	Prospective cohort study	Until 2006 or death, whichever occurred first	447 individuals	Participants in the study Health and Retirement Study (HRS) with at least one evaluation between 1998 and 2004 without cognitive impairment and who presented registration of severe sepsis hospitalization in Medicare database between 1998 and 2005 and who had at least one evaluation for depression after sepsis. Mean age: 76.1 years. 38.5% of patients to complete high school, 34.8% with incomplete higher education and 26.7% with college education.	Classification into mild or moderate to severe cognitive impairment.	m-TICS for ≥ 65 years: memory tests, serial 7 subtractions, naming test and orientation. For patients younger than 65 years old, the orientation test was excluded.	Significant pre-sepsis depressive symptoms were independently associated with the incidence of post-sepsis cognitive impairment. Depressed patients may be particularly at risk for cognitive deficits after a severe illness.
Arinzon, Z., 2011 [19] (Israel)	Prospective cohort study	To full or partial recovery of delirium, unchanged delirium or death	92 patients	Subjects aged 65 or more admitted to geriatric medical center between January 2000 and December 2002 for a week or more who had delirium. Average age of 79.86 years. It was not informed patient educational level.	Risk factors associated with delirium, delirium duration and mortality rate	MMSE, CAM-ICU, Delirium Rating Scale	Infection was the main cause of delirium. Among several predictors of mortality in this patient group, sepsis was the most powerful predictor.
Iwashyna, T. J., 2010 [8] (USA)	Prospective cohort study with control group	Until 2006 or death, whichever comes first	5,033 patients (516 hospitalized for sepsis and 4,517 hospitalized for reasons other than sepsis)	Data from patients aged over 50 years from Medicare database with baseline cognitive assessment between 1998- 2004 and subsequent hospitalization due to severe sepsis. Or patients without sepsis between 1998-2003 that survived to conduct one follow-up visit. Patients surviving sepsis: the mean age was 76.9 years. 19% of patients with severe, 20% with mild to moderate and 30% without cognitive impairment had completed higher education.	Measurement of functional status (combined score ADLs and IADL and degree of cognitive impairment	≥ 65 years: tests of memory, serial 7 subtractions, naming, and orientation test. ≥ 65 years unable to be interviewed: IQCODE administered to proxies <65 years: tests of memory, serial 7 subtraction and naming <65 years unable to be interviewed: two structured questions to proxies (how would you rate the memory capacity and making judgment of the patient?)	Severe sepsis in elderly was independently associated with substantial and persistent new cognitive impairment as well as functional disability among survivors. The magnitude of these deficits was large, resulting in dependency for ADLs.

Lazosky, A. 2010 [24] (Canada)	Retrospective cohort	1 to 4 years	23 (8 with sepsis and 15 with acute myocardial infarction - AMI) On retired subgroup evaluation: 5 septic and 8 AMI.	Patients with sepsis or myocardial infarction (matched by age) from one to four years prior to selection and who answered the questionnaire prompted. Average age: 49.6 years in septic group and 58.5 years in AMI group. The mean education level of septic group was 12.6 years and 13 years in AMI group.	Healthy status of sepsis survivors and number of new neuropsychological problems (problem solving, language, speech, math skills, nonverbal skills, concentration and awareness, memory, motor and coordination, sensory, physical and behavioral).	<i>Adult Neuropsychological History form</i>	Sepsis survivors may have physical, sensory, emotional and cognitive problems that become more apparent in challenging activities such as working.
Regazzoni, C. J., 2008 [18] (Argentina)	Prospective cohort study	1 year	137 patients	Patients from both genders over 69 years admitted between September 2002 and August 2003. Mean age: 80.81 years Data on educational level not provided.	One year and hospital mortality	MMSE, CAM-ICU and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) for the diagnosis of delirium	Sepsis was more prevalent in patients with low scores on MMSE. Performance on MMSE was not able to predict in-hospital mortality

Table 2: Definitions, changes and risk factors associated with post-sepsis cognitive impairment

Reference	Sepsis Definition	Definition of cognitive impairment	Cognitive impairment associated with sepsis	Risk factors associated with cognitive impairment
Azabou, E., 2015 [21] (France)	Sepsis, severe sepsis and septic shock concepts based on the 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference.	Delirium as defined by CAM-ICU and coma was defined in non-sedated patients by GCS \leq 8 and in sedated patients by RASS \leq 4.	Not assessed.	Delirium in septic patient was associated with SAPS-II score, septic shock and delta frequency dominant, Synek grade \geq 3 and Young grade \geq 1 in early EEG.
Benros, M. E., 2015 [25]	Defined by ICD-8 and ICD-10 for sepsis.	No cut off point for the test applied.	Infection was associated with poor overall cognitive performance assessed by Børge Priens test. (OR: -1.76, 95% confidence interval: -1.92 to -1.61).	Central nervous system infection was associated with greater decline in cognitive ability. Other associated factors: number of visits to hospital due to infection, temporal proximity to the last infection, length of stay, family history of infection. Did not influence cognitive performance: age, history of psychiatric disorders or substance abuse, history of cancer and normal weight at birth.
Pierrakos, C., 2014 [20]	Concept based on the 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. Septic shock defined as necessity of norepinephrine above 0,1mcg/kg /min.	CAM-ICU for delirium.	Not assessed.	No association was found between age or APACHE II with positive CAM-ICU.

**Lahariya, S.,
2014 [16]**

None

CAM-ICU for the diagnosis of delirium. IQCODE score greater than 3.31-3.38 was used as an indication of suspected dementia.

Sepsis was associated with the development of delirium diagnosed by CAM-ICU

Patients with cognitive impairment measured by IQCODE showed increased risk of developing delirium. Other risk factors associated with the development of delirium: hypokalemia, SOFA scores, using > 3 drugs, cardiogenic shock, history of coronary artery bypass grafting, ejection fraction <30, use of opioids, age > 65 years, diabetes, a history of seizures, congestive heart failure, percutaneous transluminal coronary angioplasty, atrial fibrillation, current depression, use of benzodiazepines, warfarin, ranitidine, steroids, or NSAIDs, polypharmacy, increased creatinine, anemia, hypoglycemia, APACHE II and Comorbidity Index of Charlson.

**Merli, M., 2013
[14]**

Sepsis diagnosed in the presence of systemic inflammatory response and known or highly suspected infection, according to 2008 Surviving Sepsis Campaign.

Z-score greater than 2 standard deviations of healthy Italian population, adjusted for age and education in any of the tests.

Cirrhotic patients with sepsis showed changes in Trail-Making Tests A and B and Digit-Symbol test. Patients without cirrhosis with sepsis had poorer performance on Track Tests and Digit Symbol than group without infection (39% of septic individuals had subclinical cognitive impairment damage, remaining unchanged).

In the cirrhotic subgroup, the MELD score, albumin and creatinine were not found to be independent risk factors for cognitive impairment. Sepsis was the only risk factor found. Risk factors were not evaluated in the control group.

Semmler, A. 2013 [15]	Sepsis and severe sepsis concepts based on the 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference.	Z-score compared to the historical norm. Composite score for cognition through the simple average of NeuroCogFX and the Trail Making Test A and B Z-scores, minus estimated premorbid verbal ability by Multiple Choices Word Test Z-score, resulting in what author called "deficit score".	Post ICU patients with sepsis had poor performance on Digit Span test, 2-Back Test, alertness, GoNoGo, verbal memory and phonetic verbal fluency. Post ICU patients without sepsis had low performance in the Digit Span test, 2-Back test, interference and phonetic verbal fluency.	Cognitive deficits were not influenced by length of stay in ICU, time after ICU discharge, number of days on mechanical ventilation, APACHE II and SOFA scores.
Iwashyna, T. J., 2012 [22]	Severe sepsis statement (evidence of infection and new organ dysfunction according to ACCP / SCCM 1992) recorded in the Medicare database according to previously published epidemiological study [26].	The cutoff point for m-TICS was obtained from previous studies in patients with dementia, the study did not point the exact value used. The cutoff point used for IQCODE was 4.59 to 5.00, setting a moderate to severe cognitive impairment.	A global score for cognitive assessment was used. Hospitalization for severe sepsis was associated with a 3.34-fold increased risk of developing moderate to severe cognitive impairment.	Not assessed.
Guerra, C., 2012 [23]	Definition of infection and sepsis according to previously published epidemiological study [26].	Use of ICD obtained from Medicare Standard Analytic Files.	Neuropsychological tests were not applied.	Risk factors associated with post-ICU dementia: a critical illness with infection, especially if severe sepsis, acute neurologic dysfunction during ICU stay and use of renal replacement therapy (increased risk only after 6 months after discharge), patients with hospitalizations due to clinical causes and patients with previous hospitalization. Not associated after multivariate analysis to the diagnosis of dementia after critical illness: mechanical ventilation, organ dysfunction, length of stay in the ICU and total hospital stay.

Davydow, D. S., 2012 [17]

Severe sepsis definition based on administrative statement (evidence of infection and multiple organ dysfunction according to 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference).

Categorization of cognitive function in mild and moderate to severe according to previous studies from Health and Retirement Study cohort.

17% of patients with severe sepsis showed global cognitive impairment assessed by TICS, most moderate to severe deficit.

Pre-sepsis depressive symptoms were a risk factor for post-sepsis cognitive impairment even after adjusted for various baseline characteristics such as demographics, risk factors for health, comorbidities and clinical characteristics of the episode of sepsis and pre-sepsis TICS score.

Arinzon, Z., 2011 [19]

None

CAM-ICU for diagnosis of delirium. Delirium Rating Scale above 10-12 points indicated patients with delirium.

The increase in the duration of delirium was associated with the occurrence of sepsis.

Other variables associated with the duration of delirium: age, gender, average number of comorbidities, congestive heart failure (CHF), chronic kidney disease, serum albumin, urea and major etiologies of delirium: bronchopneumonia, dehydration and sepsis. Variables associated with increased mortality in patients with delirium: bronchopneumonia, sepsis, age, albumin, urea, CHF, cardiovascular disease, Urea / creatinine ratio, hemoglobin, total cholesterol, plasma osmolarity, female gender, lung disease, body mass index and basic ADLs.

Iwashyna, T. J., 2010 [8]	Severe sepsis statement (evidence of infection and new organ dysfunction) recorded in the Medicare database according to previously published epidemiological study [26].	The cutoff points were defined based on previous studies using the database of the Health and Retirement Study (HRS), these cutoff points allowed the categorization of patients in mild impairment and moderate to severe impairment.	A global cognitive assessment was performed. An OR of 3.34, 95% CI: 1.53 to 7.25 was found for moderate to severe cognitive impairment after-sepsis. It was not found moderate to severe cognitive impairment after hospitalizations for reasons other than sepsis.	Not assessed.
Lazosky, A. 2010 [24]	Sepsis defined as positive bacteria or fungus culture with two or more of the following criteria: temperature > 38 °C or <36 °C, HR > 90 / min, RR > 20 / min or PaCO ₂ <32 mmHg, WBC > 12,000 / mm ³ , or <4000 / mm ³	None	There were no cognitive changes in the evaluated samples.	None
Regazzoni, C. J., 2008 [18]	Classified as sepsis, severe sepsis or septic shock according to ACCP / SCCM (version not specified).	There was no categorization or cutoff point definition for the MMSE.	Global cognitive status evaluated by MMSE did not predict in-hospital mortality after sepsis. In univariate analysis MMSE predicted mortality after 1 year; however, in COX model this effect was not maintained.	Not assessed (cognition as covariate)

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first systematic review that deals with post-sepsis cognitive impairment. The analyzed studies showed that sepsis can worsen cognitive performance in the short, medium and long terms. The available studies did not provide robust evidence to determine the risk factors that modulate association between sepsis / infection and cognitive impairment. Regarding the great heterogeneity in the definition of cognitive impairment and the use of several cognitive tests, the comparison among studies was hampered.

The use of batteries and tests evaluating global cognitive function was most frequently employed. This strategy is in line with the theory that sepsis alters brain function in a "general" way. The cognitive test batteries Telephone Interview for Cognitive Status (m-TICS) [8, 17, 22], NeuroCogFx [15], MMSE, [14, 18, 19], Adult Neuropsychological History form [24], Børge-Priens test [25] and IQCODE [8, 16, 22] were used in the global cognitive assessment. Some tests as the Symbol- Digit test [14], Trail Making Test A and B ([14, 15], Rey complex figure test [15] provided more specific information about cognitive domains. Only one study, Semmler, [15] showed changes in certain cognitive domains, such as: attention, verbal fluency, executive function, and verbal memory. The author proposed that an asymmetric distribution of neurotransmitters in the human brain would lead the left hemisphere more vulnerable to inflammatory insults.

In a cohort study performed in critical illness patients by Pandharipande *et al.*[9] the cognitive sequelae ranged between 24 to 40% in the dependence of the time when the cognition was evaluated. This study used the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) that was not used in the studies included in this review. As exposed, our analysis suggests that as important as the time the cognition is evaluated is the choice of the cognitive test. To compare the incidence and prevalence of cognitive dysfunction between patients with sepsis and patients with other diseases is necessary, before, to achieve a consensus on the appropriated test to be used.

Almost half of the evaluated studies were conducted in the elderly (≥ 65 years)[17-19, 22, 23, 27], only three studies had a mean age under 60 years [15, 24, 25]. Despite sepsis increased incidence and mortality in the elderly compared to younger patients [28], it is important to evaluate the impact of sepsis on young individuals who are at productive ages. Whereas cognitive reserve has been identified as a protective factor for cognitive impairment in several studies [29-31], the possibility of young patients exhibiting less post sepsis deficits could be explained at least in part by their higher cognitive reserve.

Differences were observed in the criteria used to classify individuals with sepsis. Sometimes they were classified by combinations of disease codes, sometimes through the direct analysis of clinical history and laboratory data. Disagreements regarding diagnosis of sepsis depend on the purpose of the study. Studies that focus on the diagnosis of sepsis in individuals usually have therapeutic and/or prognostic implications, therefore, these need to be more pragmatic and their diagnostic criteria should be easy to apply. In contrast, studies

with epidemiological purposes and clinical trials on the diagnosis of sepsis should be based on more robust and rigorous definitions [5].

The criteria used to classify individuals as cognitive impairment patients also differ among studies, even when using the same cognitive tests. The choice of cut-offs depends on the authors' choice between higher specificity and higher sensitivity. When the goal is to identify individuals with cognitive impairment, tests with greater sensitivity are preferred, but when the objective is to determine the exact nature of the patient's deficit, specific tests are better. A way to compare the performance of tests that measure different cognitive abilities is through standardized scores, such as the Z-score. Only two studies exhibited cognitive data through standardized scores [14, 15]. Despite the progressive improvement in the quality of standardized data, the low use of these may be due to the lack of good quality standardized data or even the lack of data in the studied population, especially among ethnic minorities [32].

We did not find studies whose design robustly assessed the risk factors associated with the development of post-sepsis cognitive impairment. Factors such as pre-sepsis depressive symptoms, infection in the CNS, length of stay, and temporal proximity to the latest episode of infection seem to associate with cognitive impairment associated with sepsis. Studies in post-ICU patients also suggested the influence of some factors on cognition, as sedatives and analgesics [33], antipsychotics [34], antibiotics [35], glycemic control [36], mechanical ventilation [37], hemodialysis [38], corticosteroids [39], severity-of-disease classification system such as APACHE and SOFA [40] and cognitive reserve [41]. The influence of these factors must be better investigated in future studies.

In a study published by Larson [41], cognitive reserve associated with the magnitude of cognitive impairment in patients with acute respiratory distress syndrome. In this systematic review, the issue has not been explored. In the study of Semmler, although the author has made an estimate of cognitive reserve through neuropsychological testing, analysis between cognitive reserve and post-sepsis cognitive performance was not done. Larhariya [16] used IQCODE score to evaluate the pre-morbidity cognitive reserve in a sample, finding that patients with low cognitive reserve (i.e. IQCODE > 3.3) had an odds ratio of 10.81 for delirium.

Our study has limitations. The heterogeneity of the tests and cutoff points used in the studies analyzed did not allow conducting meta-analysis. There is no consensus among the authors regarding the best tests to evaluate post-sepsis cognitive changes. The limited number of available studies, the marked differences among the populations studied and outcomes make it difficult to generalize the studies. The quality of the studies varies widely.

Our review showed several gaps in the accumulating knowledge on post-sepsis cognitive impairment. We observed that there is need for studies to assess the most appropriate neuropsychological tests and for studies comparing the global cognitive assessment tests with domain specific tests (e.g. attention and memory). Furthermore, the assessment of post-sepsis cognitive impairment in subgroups of young and elderly patients could provide clues about the role of cognitive reserve on the post-sepsis cognitive

impairment. Studies with cognitive impairment biomarkers (e.g. neurotrophic, neurodegenerative, inflammatory, and oxidative stress biomarkers) and neuroimaging have also been perceived as missing or sparse.

In conclusion, this systematic review demonstrates that there is increasing evidence of the existence of a post-sepsis cognitive impairment. Due to the lack of consistent findings, the same cannot be stated about its associated risk factors.

Acknowledgments: This work was partly funded by the Brazilian government agencies: CNPq and Fapemig.

Bibliography:

1. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R: **Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012.** *Jama* 2014, **311**(13):1308-1316.
2. Shen HN, Lu CL, Yang HH: **Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006.** *Chest* 2010, **138**(2):298-304.
3. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK: **Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007.** *Crit Care Med* 2011.
4. Taniguchi LU, Bierrenbach A, Toscano CM, Schettino G, Azevedo L: **Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010.** *Crit Care* 2014, **18**(6):608.
5. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, Jaton K, Giulieri S, Delaloye J, Opal S *et al*: **Sepsis: a roadmap for future research.** *The Lancet Infectious diseases* 2015, **15**(5):581-614.
6. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, Francois B, Martin-Loeches I, Lipman J, Reinhart K, Antonelli M, Pickkers P, Njimi H *et al*: **Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit.** *The Lancet Respiratory medicine* 2014, **2**(5):380-386.
7. **Fact Sheet Sepsis - World Sepsis Day** [http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015_WSD_FactSheet_long_English.pdf]
8. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM: **Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis.** *Jama* 2010, **304**(16):1787-1794.
9. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK *et al*: **Long-term cognitive impairment after critical illness.** *N Engl J Med* 2013, **369**(14):1306-1316.
10. Gamache FW, Jr., Ducker TB: **Alterations in neurological function in head-injured patients experiencing major episodes of sepsis.** *Neurosurgery* 1982, **10**(4):468-472.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** *Crit Care Med* 2003, **31**(4):1250-1256.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R *et al*: **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.** *Crit Care Med* 2013, **41**(2):580-637.
13. **Data extraction template for Cochrane reviews** [http://cccr.org.cochrane.org/sites/cccr.org.cochrane.org/files/uploads/DET_2013.xls]
14. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Di Gregorio V, Pasquale C, Nardelli S, Lattanzi B, Venditti M *et al*: **Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections.** *Journal of Hepatology* 2013, **59**(2):243-250.

15. Semmler A, Widmann CN, Okulla T, Urbach H, Kaiser M, Widman G, Mormann F, Weide J, Fliessbach K, Hoefl A *et al*: **Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors.** *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2013, **84**(1):62-70.
16. Lahariya S, Grover S, Bagga S, Sharma A: **Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: Incidence, prevalence, risk factor and outcome.** *General Hospital Psychiatry* 2014, **36**(2):156-164.
17. Davydow DS, Hough CL, Langa KM, Iwashyna TJ: **Presepsis depressive symptoms are associated with incident cognitive impairment in survivors of severe sepsis: A prospective cohort study of older Americans.** *Journal of the American Geriatrics Society* 2012, **60**(12):2290-2296.
18. Regazzoni CJ, Zamora RJ, Petrucci E, Pisarevsky AA, Saad AK, De Molle D, Luna CM, Poderoso JJ: **Hospital and 1-year outcomes of septic syndromes in older people: A cohort study.** *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2008, **63**(2):210-212.
19. Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, Berner YN: **Delirium in long-term care setting: Indicator to severe morbidity.** *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011, **52**(3):270-275.
20. Pierrakos C, Attou R, Decorte L, Kolyviras A, Malinverni S, Gottignies P, Devriendt J, De Bels D: **Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients.** *BMC Anesthesiology* 2014, **14**.
21. Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, Yahiaoui L, Moneger G, Heming N, Annane D, Mantz J, Chretien F, Durand MC *et al*: **Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients.** *PLoS one* 2015, **10**(10):e0139969.
22. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM: **Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in Older Americans.** *Journal of the American Geriatrics Society* 2012, **60**(6):1070-1077.
23. Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H: **Risk factors for dementia after critical illness in elderly medicare beneficiaries.** *Critical Care* 2012, **16**(6).
24. Lazosky A, Young GB, Zirul S, Phillips R: **Quality of life after septic illness.** *J Crit Care* 2010, **25**(3):406-412.
25. Benros ME, Sorensen HJ, Nielsen PR, Nordentoft M, Mortensen PB, Petersen L: **The Association between Infections and General Cognitive Ability in Young Men - A Nationwide Study.** *PLoS one* 2015, **10**(5):e0124005.
26. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: **Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.** *Crit Care Med* 2001, **29**(7):1303-1310.
27. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. **Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in Older Americans.** *J Am Geriatr Soc* 2012, **60**:1070-7.
28. Martin GS, Mannino DM, Moss M: **The effect of age on the development and outcome of adult sepsis.** *Crit Care Med* 2006, **34**(1):15-21.
29. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R: **Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease.** *Jama* 1994, **271**(13):1004-1010.

30. Clouston SA, Glymour M, Terrera GM: **Educational inequalities in aging-related declines in fluid cognition and the onset of cognitive pathology.** *Alzheimer's & dementia : diagnosis, assessment & disease monitoring* 2015, **1**(3):303-310.
31. Hindle JV, Hurt CS, Burn DJ, Brown RG, Samuel M, Wilson KC, Clare L: **The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease-a longitudinal cohort study.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2015.
32. Rivera Mindt M, Byrd D, Saez P, Manly J: **Increasing culturally competent neuropsychological services for ethnic minority populations: a call to action.** *The Clinical neuropsychologist* 2010, **24**(3):429-453.
33. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW: **Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial.** *Crit Care* 2010, **14**(2):R38.
34. Desamericq G, Schurhoff F, Meary A, Szoke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Levi AC, Maison P: **Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis.** *European journal of clinical pharmacology* 2014, **70**(2):127-134.
35. Khalifa AE: **Antiinfective agents affecting cognition: a review.** *Journal of chemotherapy* 2007, **19**(6):620-631.
36. Duning T, van den Heuvel I, Dickmann A, Volkert T, Wempe C, Reinholz J, Lohmann H, Freise H, Ellger B: **Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction.** *Diabetes Care* 2010, **33**(3):639-644.
37. Kress JP: **The complex interplay between delirium, sepsis and sedation.** *Crit Care* 2010, **14**(3):164.
38. Post JB, Morin KG, Handrakis JP, Rivera DR, Yen C, Sano M, Spungen AM: **Cognition may be related to arterial pulsatility index in HD patients.** *Clin Nephrol* 2014, **81**(5):313-319.
39. Hauer D, Kaufmann I, Strewé C, Briegel I, Campolongo P, Schelling G: **The role of glucocorticoids, catecholamines and endocannabinoids in the development of traumatic memories and posttraumatic stress symptoms in survivors of critical illness.** *Neurobiology of learning and memory* 2014, **112**:68-74.
40. Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, Cohen E, Burkart KM, Chong DH, Claassen J, Hirsch LJ: **Acute brain failure in severe sepsis: a prospective study in the medical intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring.** *Intensive Care Med* 2015, **41**(4):686-694.
41. Larson MJ, Weaver LK, Hopkins RO: **Cognitive sequelae in acute respiratory distress syndrome patients with and without recall of the intensive care unit.** *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2007, **13**(4):595-605.

Appendix A: Search terms from Medline

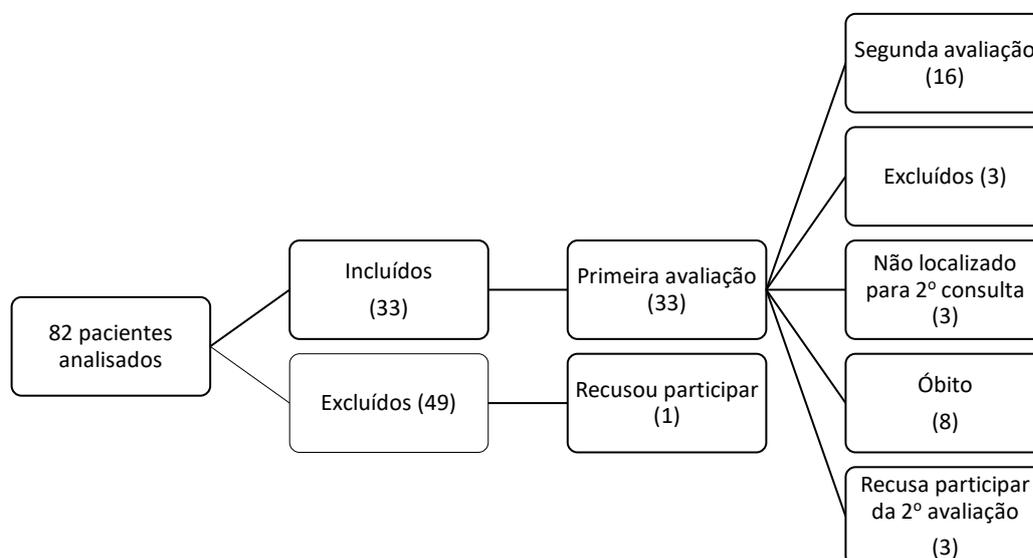
("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) AND (("cognition"[MeSH Terms] OR "cognition"[All Fields]) OR "cognitive"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])

5.2 Pesquisa Clínica

Foram selecionados 82 pacientes com sepse grave ou choque séptico, 49 indivíduos não preenchiam os critérios de inclusão ou apresentaram algum critério de exclusão ou evoluíram ao óbito na UTI. Um paciente recusou participar. Portanto, 33 pacientes foram incluídos neste estudo e foram avaliados nas primeiras 24h após alta da UTI. Foram realizadas 16 reavaliações em torno de um ano (mediana de 393 [238,3 – 514,8] dias) após admissão na UTI. Dos 17 pacientes não reavaliados, três apresentaram critérios de exclusão na ocasião da segunda entrevista, oito pacientes faleceram antes da segunda entrevista, três recusaram participar da segunda avaliação e três não foram localizados (Figura 5).

A principal razão para a não inclusão no estudo foi a presença de traqueostomia no momento da alta da UTI, impedindo a fala do paciente, essencial para aplicação dos testes cognitivos e comportamentais.

Figura 5 - Fluxograma dos pacientes analisados



Pacientes incluídos entre setembro de 2012 a julho de 2014 com sepse grave ou choque séptico no UTI do HC da UFMG.

Na tabela 10 são descritas as características demográficas e clínicas dos pacientes durante sua permanência na UTI.

Tabela 10 - Características demográficas e clínicas dos pacientes sépticos na UTI (n=33)

Idade (anos)	49,0 ± 15,2
Masculino N (%)	14 (42,4)
Escolaridade (anos)	7 (4 - 8)
APACHE II à admissão	16,5 ± 7,2
SOFA score à admissão	6 (5 - 9)
Tempo entre diagnóstico e início do antibiótico (h)	2,5 (1,4 – 8,2)
Tempo de permanência na UTI (dias)	6 (4 – 13)
Exames laboratoriais à admissão	
Hemoglobina (g/dL)	9,7 (8,7 – 11,2)
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,6 – 1,8)
Lactato (mmol/L)	1,9 (1,0 – 2,6)
PCR (mg/dL)	232,5 ± 128,5
Glicemia média (mg/dL)	135,0 ± 36,7
Tempo entre diagnóstico da sepse e entrevista (dias)	6 (4 – 11)
Tempo entre primeira e segunda entrevista (dias)	393 (238,3 – 514,8)
Critérios de inclusão N (%)	
Sepse grave	8 (24,2)
Choque séptico	25 (75,8)
Sítio infeccioso N (%)	
Pulmonar	11 (33,3)
Comunitária	5 (45,5)
Nosocomial não associada a ventilação mecânica	3 (27,3)
Nosocomial associada a ventilação mecânica	3 (27,3)
Intra-abdominal	6 (18,2)
Renal	5 (15,2)
Cateter	5 (15,2)
Partes moles	2 (6,1)
Indeterminado	4 (12,1)
Confirmação microbiológica N (%)	20 (60,6)
Hemocultura positiva N (%)	13 (39,4)
Comorbidades N (%)	
Insuficiência cardíaca	3 (9,1)
Insuficiência renal crônica	6 (18,2)
DPOC	0 (0,0)
Cirrose hepática	1 (3,0)
Hipertensão arterial sistêmica	15 (48,5)
Diabetes mellitus	9 (28,1)
IQCODE	3,10 (3,00 – 3,47)

Dados representados como média ± DP ou mediana (IQ25 – 75%).

Diversas intervenções terapêuticas foram realizadas nos pacientes durante sua permanência da UTI (Tabela 11). O uso de drogas vasoativas foi a intervenção mais utilizada, 78,8% dos pacientes fizeram uso de noradrenalina durante sua internação na UTI. Outra intervenção bastante utilizada foi o uso de VM nas primeiras 72h de internação em 60,6% dos pacientes incluídos. Estes dados refletem a necessidade de recursos de suporte avançado de vida em pacientes com graves disfunções orgânicas secundárias a sepse.

Tabela 11 - Intervenções terapêuticas durante permanência na UTI (n=33)

Uso de noradrenalina nas primeiras 72h N (%)	24 (72,7)
Uso de dobutamina nas primeiras 72h N (%)	5 (15,2)
Uso de drogas na UTI N (%)	
Midazolam	13 (39,4)
Fentanil	16 (48,5)
Noradrenalina	26 (78,8)
Dobutamina	7 (21,2)
Haloperidol	10 (30,3)
Dose acumulado das drogas utilizadas	
Midazolam (mg)	180,0 (95,0 – 1130)
Fentanil (µg)	3170,0 (620,0 – 9992,5)
Noradrenalina (mg)	35,5 (10,0 – 62,0)
Dobutamina (mg)	1679,2 ± 1416,3
Haloperidol (mg)	7,5 (2,5 – 26,7)
Uso de corticoide nas primeiras 72h de UTI N (%)	6 (18,0)
Uso de corticoide relacionado a sepse N (%)	3 (9,1)
Uso de ventilação mecânica nas primeiras 72h de UTI N (%)	20 (60,6)
Ventilação mecânica invasiva N (%)	16 (80,0)
Hemodiálise nas primeiras 72 horas de UTI N (%)	3 (9,1)
Dados representados como média ± DP ou mediana (IQ_{25-75%}).	

A primeira preocupação durante a análise dos dados foi verificar se o grupo dos pacientes que foram reavaliados apresentava características demográficas, clínicas ou laboratoriais diferentes do grupo que não foi reavaliado. Desta forma, as médias, medianas ou proporções entre os grupos foram comparadas por métodos estatísticos apropriados, a análise concluiu que estes grupos não apresentam diferenças em suas características basais afastando a possibilidade de um viés de seleção na segunda entrevista (Tabela 12).

Tabela 12 - Análise das características demográficas e clínicas basais entre os grupos de pacientes reavaliados e não reavaliados

Características	Reavaliação		Não vs. Sim valor p
	Não (n=17)	Sim (n=16)	
Idade (anos)	48,88 ± 16,28	49,19 ± 14,42	0,955
Escolaridade (anos)	7 (4,5 – 9,0)	5,5 (8,8 – 4,0)	0,637
APACHE II à admissão	16,7 ± 6,1	16,2 ± 8,4	0,840
SOFA escore à admissão	6 (4,5 - 9)	7,0 (4,3 – 9,0)	0,928
Tempo entre diagnóstico e início do antibiótico (min.)	1,8 (1,3 – 6,6)	4,9 (1,9 – 19,2)	0,121
Exames laboratoriais			
Lactato (mmol/L)	1,65 (1,1 – 2,9)	2,1 (2,7-1,0)	0,884
PCR (mg/dL)	275,4 ± 124,7	186,9 ± 119,6	0,05
Glicemia média (mg/dL)	136,9 ± 44,4	133,0 ± 27,7	0,764
Critérios de inclusão N (%)			
Sepse grave	4 (23,5)	4 (25,0)	0,923
Choque séptico	13 (76,5)	12 (75,0)	0,922
Sítio infeccioso N (%)			
Pulmonar	4 (23,5)	7 (43,8%)	0,218
Intra-abdominal	3 (17,6)	3 (18,8)	0,935
Renal	4 (23,5)	1 (6,3)	0,335
Cateter	2 (12,5)	3 (17,6)	1,000
Partes moles	2 (11,8)	0 (0,0)	0,485
Indeterminado	1 (5,9)	3 (18,8)	0,335
Confirmação microbiológica N (%)	12 (70,6)	8 (50)	0,226
Hemocultura positiva N (%)	8 (47,1)	5 (31,3)	0,353
Comorbidades N (%)			
Insuficiência cardíaca	2 (11,8)	1 (6,3)	1,000
Insuficiência renal crônica	3 (17,6)	3 (18,8)	1,000
DPOC	0 (0,0)	1 (6,3)	1,000
Cirrose hepática	0 (0,0)	1 (6,3)	0,485
Hipertensão arterial sistêmica	9 (56,3)	6 (37,5)	0,288
Diabetes mellitus	5 (29,4)	4 (25,0)	1,000
Uso de noradrenalina nas primeiras 72h N (%)	12 (70,6)	12 (75,0)	1,000
Uso de dobutamina primeiras 72h N (%)	2 (11,8)	3 (18,8)	0,656
Uso de drogas na UTI N (%)			
Midazolam	6 (35,3)	7 (43,8)	0,619
Fentanil	8 (47,1)	8 (50,0)	0,866
Noradrenalina	12 (70,6)	14 (87,5)	0,398
Dobutamina	2 (11,8)	5 (31,3)	0,225
Haloperidol	4 (23,5)	6 (37,5)	0,465
Dose acumulado de drogas utilizadas			
Midazolam (mg)	270,0 (130,0 – 1117,8))	180,0 (40,0 – 1440,0)	0,616
Fentanil (µg)	4635,0 (620,0 – 25540,0)	2720,0 (606,0 - 9345,0)	0,674
Noradrenalina (mg)	36,7 (8,65 – 60,63)	34,5 (9,28 – 73,0)	0,877
Dobutamina (mg)	2648,6 (1161,2 – 4136,0)	716,0 (391,5 – 2479,0)	0,245
Haloperidol (mg)	12,5 (6,25 – 118,13)	3,5 (2,5 – 26,7)	0,195
Uso de corticoide nas primeiras 72h UTI N (%)	5 (29,4)	1 (6,3)	0,175
Uso de VM nas primeiras 72h de UTI N (%)	12 (70,6)	8 (50,0)	0,226
Hemodiálise nas primeiras 72 horas de UTI	0 (0,0)	3 (18,8)	0,103
CERAD total	49,76 ± 16,94	51,31 ± 14,39	0,780
IQCODE	3,12 (3,00 – 3,35)	3,10 (3,00 – 3,50)	0,785

Dados representados como média ± DP ou mediana (IQ25 – 75%).

Procedendo à avaliação cognitiva e comportamental dos pacientes foram realizados testes estatísticos comparando o desempenho entre os testes aplicados 24 horas após alta da UTI e na reavaliação (Tabela 13).

Observou-se um aumento significativo da pontuação do CERAD total no grupo reavaliado quando comparado ao grupo 24h após alta da UTI (Tabela 13). Utilizando como corte no CERAD total 58,5 pontos¹⁴⁶, observou-se que apenas 33,3% dos pacientes tiveram desempenho normal no teste aplicado 24h após alta da UTI, na reavaliação houve uma melhora expressiva no desempenho com 68,8% dos pacientes apresentando resultados normais de CERAD total.

No intuito de detalhar os subtestes do CERAD que apresentaram alterações estatisticamente significativas entre a avaliação realizada 24h após alta da UTI e a reavaliação serão expostos a seguir algumas observações sobre estes dados.

No Teste de Fluência Verbal, 17 pacientes (51,5%) avaliados 24h após alta da UTI e apenas quatro pacientes (25%) na ocasião da reavaliação apresentaram teste alterado. Destes quatro pacientes, dois apresentaram alteração de fluência verbal nas duas avaliações e dois apenas durante a reavaliação. Os pacientes selecionados apresentaram aumento estatisticamente significativo da pontuação no teste na ocasião da reavaliação (Tabela 13).

A média de pontuação do MEEM na reavaliação foi maior do que a média 24h após alta da UTI (Tabela 13). Apresentaram pontuação abaixo do esperado para seu nível de escolaridade 26 pacientes (78,8%) 24h após alta da UTI e 10 pacientes (62,5%) na reavaliação. Na reavaliação, cinco (31,2%) pacientes que apresentaram pontuação abaixo do ponto de corte 24h após alta da UTI passaram a apresentar pontuação dentro da normalidade, dois (12,5%) pacientes pioraram seu desempenho na reavaliação e nove pacientes mantiveram seu *status* inalterado.

No Teste de Memória de Lista de Palavras, 10 pacientes (30,3%) tiveram desempenho abaixo do esperado 24h após alta da UTI contra apenas um paciente (6,25%) na reavaliação. Dos pacientes reavaliados, quatro passaram a apresentar desempenho normal no teste, um paciente que apresentava escore normal 24h pós alta da UTI não alcançou a pontuação mínima no teste na reavaliação e 11 pacientes mantiveram o desempenho normal nas duas aplicações; destes, quase 73%

apresentaram pontuação maior do que na primeira avaliação ocorrida 24h após alta da UTI. Houve aumento da pontuação média no Teste de Memória de Lista de Palavras entre a primeira e segunda avaliação (Tabela 13).

No Teste de Evocação de Lista de Palavras 14 pacientes (42,4%) apresentaram resultados abaixo do ponto de corte 24h após alta da UTI e apenas dois pacientes (12,5%) apresentaram alteração no teste na reavaliação. Houve aumento significativo da pontuação na reavaliação (Tabela 13).

Em relação ao Teste de Reconhecimento de Lista de Palavras, 11 pacientes apresentaram resultados anormais nas 24h após alta da UTI contra dois na reavaliação. Da mesma forma que observado em outros testes, houve aumento da pontuação média na reavaliação (Tabela 13).

Por último, a pontuação no Teste de Evocação de Praxia Construtiva também foi maior na ocasião da reavaliação dos pacientes (Tabela 13). Observamos também que nas 24h após a alta da UTI, 19 pacientes (57,6%) tiveram desempenho anormal no Teste de Evocação de Praxia Construtiva contra cinco (31,3%) durante a reavaliação.

Além da bateria CERAD, foi aplicado o TT forma A e B. Os dados referentes a estes testes demonstraram que um número considerável de pacientes não conseguiu ao menos terminá-lo antes do tempo máximo de cinco min. Apesar de verificarmos uma redução significativa na média de tempo utilizada na execução dos testes na reavaliação dos pacientes, apenas um paciente que não havia alcançado uma pontuação normal no TT forma A 24h após alta na UTI conseguiu alcançá-lo na reavaliação. Nenhum paciente conseguiu executar o TT forma B dentro do tempo esperado, tanto 24h após alta da UTI quanto na reavaliação (ANEXO A) (Tabela 13).

Em relação as análises comportamentais observamos que não houve diferença entre as taxas de depressão e ansiedade moderada avaliadas pelos IDB e IAB, respectivamente. Da mesma forma, não foram observadas diferenças significativas no inventário PCL-C e no INC. A pontuação referente ao IAB apresentou uma redução significativa na reavaliação (Tabela 13).

Tabela 13 - Tabela para a variáveis cognitivas e comportamentais 24h após alta da UTI e durante a reavaliação

Teste Neuropsicológico	24h após alta da UTI		Reavaliação		24h pós alta UTI vs. Reavaliação
	n	Valor	n	Valor	Valor p
CERAD total	33	50,52 ± 15,5	16	62,9 ± 8,9	0,001
Fluência Verbal	33	9,0 (6,5 – 12,0)	16	13 (11,3 – 14,0)	0,017
Nomeação de Boston	33	12,0 (9,5 – 14,0)	16	11,5 (10,0 – 13,8)	0,863
MEEM	33	23,0 (18,0 – 24,5)	16	25,5 (23,3 – 26,8)	0,007
Memória de Lista de Palavras	33	14,0 (12,0 – 17,0)	16	17,5 (14,5 – 22,0)	0,006
Praxia Construtiva	33	7,0 (5,0 – 8,5)	16	7,0 (6,3 – 7,8)	0,456
Evocação de Lista de Palavras	33	3,3 ± 2,7	16	4,9 ± 2,3	0,037
Reconhecimento de Lista de Palavras	33	8,0 (3,5 – 9,0)	16	9,0 (7,0 – 10,0)	0,044
Evocação de Praxia Construtiva	33	3,0 (2,0 – 4,5)	16	4,5 (4,0 – 7,0)	0,017
Teste de Trilhas A					
Finalizou o teste N (%)	33	21 (63,6)	16	13 (81,3%)	0,324
Tempo gasto no Teste de Trilhas A	26	157,00 (98,5 – 276,8)	16	74,0 (56,5 – 150,5)	0,007
Teste de Trilhas A normal N (%)	26	1 (3,8)		1 (6,3)	1,000
Teste de Trilhas B					
Finalizou o Teste de Trilhas B N (%)	33	9 (27,3)	16	5 (31,2)	1,000
Tempo gasto no Teste de Trilhas B	22	228,5 (117,0 – 300,0)	16	110,5 (90,0 – 182,0)	0,009
Teste de Trilhas B normal N (%)	22	0 (0,0)	16	0 (0,0)	
Inventário de Depressão de Becker					
Pontuação total no IDB	33	22,1 ± 13,4	16	23,2 ± 12,3	0,766
Depressão diagnosticada N (%)	33	16 (48,5)	16	8 (50,0)	0,921
Inventário de Ansiedade de Becker					
Pontuação total no IAB	33	28,0 (9,0 – 42,5)	16	9,5 (4,25 – 19,0)	0,007
Ansiedade moderada a grave	33	22 (66,7)	16	6 (37,5)	0,053
PCLC					
Pontuação total no PCL-C	33	37 (30,0 – 54,0)	16	33,5 (20,8 – 42,2)	0,172
TSPT diagnosticado	33	15 (45,5)	16	5 (31,3)	0,343
Inventário Neuropsiquiátrico de Cummings	30	4,0 (1,5 – 14,5)	16	5,5 (0,0 – 12,0)	0,455

Dados representados como média ± DP ou mediana (IQ25 – 75%).

Concomitantemente com as avaliações cognitivas, realizadas 24h pós-alta da UTI [mediana de 6 (4-11) dias após o diagnóstico da sepse] e cerca de um ano mais tarde [mediana 393 (238,3 – 514,8) após a primeira avaliação], foram coletadas amostras de sangue para dosagem dos biomarcadores: BDNF, ENE, sTREM-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ e IL-17A. Observou-se um aumento dos níveis séricos do BDNF e ENE e uma diminuição dos níveis séricos de sTREM-1, IL-6, IL-10 e IL-17A (Tabela 14).

Tabela 14 - Dosagem de biomarcadores

Biomarcador	24h após alta da UTI		Reavaliação		24h pós alta UTI vs. Reavaliação
	n	Valor	n	Valor	Valor p
BDNF	33	22.264 (13.233 – 31.242)	16	34.329 (16.832-59.822)	0,043
ENE	33	6,8 (5,3 – 9,7)	16	12,2 (7,6 – 13,2)	0,002
sTREM-1	33	837,1 (656,4- 1.237,3)	16	565,6 (126,1 - 830,9)	0,003
IL-2	33	1,3 (1,1 – 1,4)	16	1,2 (1,1 – 1,3)	0,359
IL-4	33	0,9 (0,7 – 0,9)	16	0,8 (0,7 – 0,8)	0,066
IL-6	33	15,2 (7,2 – 34,6)	16	1,0 (0,7 – 1,6)	0,000
IL-10	33	0,9 (0,7 – 1,2)	16	0,6 (0,5 – 0,7)	0,001
TNF	33	0,7 (0,6 – 0,8)	16	0,7 (0,6 – 0,7)	0,393
IFN-γ	33	0,7 (0,7 – 1,0)	16	0,8 (0,7 – 0,9)	0,336
IL-17A	33	6,8 (4,7 – 8,4)	16	5,3 (4,1 – 5,5)	0,003

Dados representados em pg/dL como média ± DP ou mediana (IQ25 – 75%).

No intuito de selecionar os preditores significativos capazes de explicar as alterações cognitivas observadas nos indivíduos estudados, foram realizadas análises univariadas utilizando modelos de regressão. Nesta fase as variáveis com $p < 0,15$ entraram na Regressão Marginal Múltipla. Estas análises permitiram a incorporação da correlação esperada entre as medidas 24h após alta da UTI e reavaliação no mesmo indivíduo.

O primeiro modelo de regressão log-linear foi realizado com a bateria CERAD utilizando sua pontuação total. Após a realização das regressões marginais log-lineares univariadas (Apêndice C), foi realizado a regressão Marginal Múltipla log-linear pelo método *Backward* (Tabela 15). Neste modelo podemos verificar pelo coeficiente de determinação múltiplo que as variáveis selecionadas foram capazes de explicar 52,2% do resultado da bateria CERAD modalidade score total. O estudo demonstra que os pacientes apresentam um CERAD total 30% maior na segunda entrevista. Outros preditores associados a pontuação total da bateria CERAD foram os níveis séricos dos biomarcadores ENE e INF- γ 24h após alta da UTI, sendo sua relação inversamente proporcional ao desempenho no teste, ou seja, quanto maior o nível sérico de ENE e INF- γ menor a pontuação CERAD total. Com uma discreta influência sobre o desempenho no teste aparece o score APACHE II. Por fim, a pontuação no inventário IQCODE (reserva cognitiva) e o nível de escolaridade (avaliada através dos anos de estudo) também influenciaram o desempenho na pontuação total do CERAD, ambas com influências consideráveis (Tabela 15).

Tabela 15 - Regressão Marginal Múltipla Log-Linear Backward para a bateria CERAD Total

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Intercepto	4,128	0,170	-	-	0,000
IQCODE-BR	-0,112	0,048	0,89	[0,81 - 0,98]	0,020
ENE na alta/10 (pg/dL)	-0,091	0,037	0,91	[0,85 - 0,98]	0,013
IFN- γ na alta/10 (pg/dL)	-0,302	0,041	0,74	[0,68 - 0,80]	0,000
Anos de estudo/10	0,222	0,048	1,25	[1,14 - 1,37]	0,000
APACHE II	-0,011	0,004	0,99	[0,98 - 1,00]	0,005
Reavaliação	0,260	0,052	1,30	[1,17 - 1,44]	0,000

$R^2 = 52,2\%$; Maior VIF = 1,82. Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

Outra estratégia utilizada foi a realização de regressão marginal logística, através deste método os pacientes foram categorizados de acordo com o seu desempenho na bateria CERAD gerando a variável normal ou alterado. Um procedimento de regressão marginal logística univariada foi aplicado para a seleção dos preditores (APÊNDICE D). Este modelo foi capaz de explicar 44,3% da ocorrência de teste anormal na bateria CERAD. A variável tempo entre o diagnóstico e início do ATB desempenha um papel de destaque no modelo, pois cada minuto de atraso entre o diagnóstico da sepse e início do ATB a chance de os indivíduos apresentarem um CERAD total anormal aumenta 4,25 vezes. O biomarcador BDNF na alta também influencia no resultado final da bateria CERAD, sendo que seu aumento diminui a chance de o indivíduo apresentar um resultado anormal na bateria CERAD. O aumento da glicemia capilar média também influencia negativamente o resultado da bateria CERAD, sendo que a cada 10mg/mL de aumento representa uma chance 1,51 vezes do indivíduo apresentar um resultado anormal na bateria CERAD. Assim como no teste log-linear na reavaliação os indivíduos tendem a melhorar o desempenho no teste, neste modelo, os indivíduos na segunda avaliação apresentam chance 0,14 vezes menor de apresentar um resultado anormal na bateria CERAD (Tabela 16).

Tabela 16 - Regressão Marginal Logística Backward para o resultado do CERAD categórico

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Intercepto	-0,698	1,880	-	-	0,711
BDNF na alta/10.000 (pg/dL)	-0,797	0,318	0,45	[0,24 - 0,84]	0,012
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	1,447	0,497	4,25	[1,60 - 11,26]	0,004
Glicemia capilar média/10 (mg/dL)	0,410	0,162	1,51	[1,10 - 2,07]	0,011
Reavaliação	-1,952	0,948	0,14	[0,02 - 0,91]	0,040

$R^2 = 44,3\%$; Maior VIF = 1,44. Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

O MEEM, um teste de fácil aplicação e amplamente difundido, foi analisado de forma separada através de regressão marginal. Com as variáveis selecionadas neste estudo pelo método univariada o modelo apresentou um desempenho ligeiramente menor do que a bateria CERAD total (APÊNDICE E). Neste modelo podemos perceber algumas variáveis comuns ao CERAD total como anos de estudo, tempo entre diagnóstico e início do ATB, glicemia capilar média e reavaliação; todas estas variáveis apresentam uma influência clínica menor do que o demonstrado na bateria CERAD. A variável dose acumulada de haloperidol durante a internação na UTI influencia negativamente o desempenho dos pacientes no MEEM, tal variável não influencia o desempenho na bateria CERAD. O único biomarcador que influencia o desempenho no MEEM foi o nível sérico de IL-6 nas 24h após alta da UTI, o efeito clínico é pequeno pois apenas aumento de 100pg/mL é capaz de melhorar o desempenho no MEEM em 8% (Tabela 17).

Tabela 17 - Regressão Marginal Log-Linear Backward para MEEM

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Intercepto	2,995	0,094	-	-	0,000
IL-6 na alta/100 (pg/dL)	0,075	0,019	1,08	[1,04 - 1,12]	0,000
Anos de estudo/10	0,089	0,020	1,09	[1,05 - 1,14]	0,000
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	-0,041	0,006	0,96	[0,95 - 0,97]	0,000
Haloperidol/10 (mg)	-0,032	0,015	0,97	[0,94 - 1,00]	0,034
Glicemia capilar média/10 (mg/dL)	-0,014	0,007	0,99	[0,97 - 1,00]	0,049
Reavaliação	0,173	0,046	1,19	[1,09 - 1,30]	0,000

$R^2 = 44,9\%$; Maior VIF = 1,23. Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

Foram realizados análise de regressão marginal logística para os TT forma A e B. Nos modelos calculados as variáveis selecionadas em nosso estudo apresentaram desempenho inferior quando comparado ao CERAD total e ao MEEM em explicar a finalização dos Testes de Trilhas forma A e B (APÊNDICES F, G, H e I).

Como o Inventário de Ansiedade de Becker foi o único teste comportamental aplicado que apresentou diferenças entre a avaliação 24h após alta da UTI e a reavaliação, optamos por descrever sua análise de regressão marginal. Como já exposto, as variáveis foram selecionadas para a regressão marginal univariada log-linear (APÊNDICE J), no modelo de regressão marginal múltiplo final as variáveis selecionadas pelo método *Backward* foram capazes de explicar 50,3% do IAB. Chama atenção o IQCODE-BR como preditor da pontuação no IAB. Com um efeito clínico expressivo, um aumento de uma unidade no inventário IQCODE-BR espera-se um aumento de 130% no IAB (Tabela 18).

Ainda em relação ao IAB, no modelo de regressão marginal múltipla log-linear os biomarcadores IL-10 e INF- γ apresentam relação positiva com a pontuação no Inventário de Ansiedade de Becker, ou seja, quanto maior seus níveis séricos nas 24h após alta da UTI maior será a pontuação do IAB. Com pequena interferência aparece o nível sérico de lactato e a dose acumulada de fentanil, sendo que um aumento destas variáveis também se relaciona com o aumento na pontuação do IAB. Na reavaliação foi observada uma pontuação 48% menor no IAB (Tabela 18).

Tabela 18 - Regressão Marginal Log-Linear Backward para o Inventário de Ansiedade de Becker

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R	I.C. 95%	Valor-P
Intercepto	0,776	0,635	-	-	0,222
IL-10 na alta (pg/dL)	0,194	0,037	1,21	[1,13 - 1,30]	0,000
IFN- γ na alta/10 (pg/dL)	0,173	0,078	1,19	[1,02 - 1,38]	0,026
Fentanil/1.000 (μ g)	0,018	0,004	1,02	[1,01 - 1,03]	0,000
Lactato (mmol/L)	0,083	0,043	1,09	[1,00 - 1,18]	0,050
IQCODE-BR	0,833	0,182	2,30	[1,61 - 3,29]	0,000
Reavaliação	-0,647	0,191	0,52	[0,36 - 0,76]	0,001

$R^2 = 50,3\%$; Maior VIF = 1,12. Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

Avaliando-se a presença ou não de ansiedade clinicamente significativa, considerada aqui como ansiedade moderada ou grave, foi realizada a análise de regressão marginal logística para IAB. Foram realizadas análises univariadas para a seleção das variáveis para a regressão marginal múltipla logística Backward (APÊNDICE K). As variáveis do modelo são capazes de explicar 22,2% da ocorrência de ansiedade moderada ou grave. A cada aumento de 1000pg/mL dos níveis de sTREM-1 24h após alta na UTI a chance de um indivíduo apresentar ansiedade aumenta 5,42 vezes. Outra variável com expressiva influência sobre a ocorrência de

ansiedade nos pacientes avaliados foi a dose acumulada de haloperidol, a cada aumento de 10mg na dose acumulada de haloperidol, a chance de o indivíduo apresentar ansiedade moderada ou grave aumenta em 19,49 vezes (Tabela 19).

Tabela 19 - Regressão Marginal Logística Backward para o Inventário de Ansiedade de Becker categórico.

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Intercepto	-1,390	0,650	-	-	0,032
sTREM-1 na alta /1000 (pg/dL)	1,690	0,660	5,42	[1,49 - 19,76]	0,010
Haloperidol/10 (mg)	2,970	1,340	19,49	[1,41 - 269,45]	0,026

$R^2 = 22,2\%$; VIF = 1,01. Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

6 Discussão

Este estudo avaliou a associação do desempenho cognitivo de pacientes com sepse grave e choque séptico com aspectos clínicos e laboratoriais. Observou-se através da bateria CERAD, do MEEM e dos TT déficits cognitivos que se atenuam na segunda avaliação, realizada em torno de um ano após a primeira. Também foram observadas alterações dos níveis séricos de BDNF, ENE, sTREM-1, IL-6, IL10 e IL-17A entre as duas avaliações. No intuito de verificar quais covariáveis clínicas ou laboratoriais estavam associadas ao desempenho cognitivo destes indivíduos e considerando a característica longitudinal dos dados, foram realizadas regressões marginais. Dentre as diversas análises realizadas, destaca-se os dados relacionados à bateria CERAD que, por meio de pontuação total, apresentou o melhor coeficiente de determinação (R^2) entre os testes estudados, refletindo um melhor ajuste do modelo à nossa amostra. Discutiremos a seguir alguns achados dos modelos estatísticos propostos, especialmente os relacionados a bateria CERAD modalidade pontuação total.

6.1 Testes cognitivos

Na ocasião da revisão sistemática sobre EAS nos deparamos com a falta de padronização dos testes utilizados na avaliação cognitiva dos pacientes com sepse. A maioria dos estudos utilizaram testes de fácil aplicação como CAM-ICU^{147; 148; 149} ou MEEM^{150; 151; 152}, alguns poucos utilizaram testes mais elaborados como m-TICS^{153; 154}, IQCODE^{149; 153}, TT¹⁵⁰ e alguns autores utilizaram testes desenvolvidos para um propósito específico e/ou em outra língua que não o inglês^{155; 156}. Estes achados demonstraram a necessidade de buscar testes que possam indicar a presença de declínio cognitivo que acarretasse em prejuízo no indivíduo para as suas atividades de vida diária (AVD); além disso, o(s) teste(s) deveria(m) ter ampla aceitação internacional.

Com este intuito, optamos por realizar as avaliações cognitivas com a bateria CERAD, um teste utilizado para o diagnóstico de demência que foi extensivamente estudado em diversas populações nas últimas décadas^{118; 157; 158; 159; 160; 161} e cujos resultados são menos influenciados pelas diferenças linguísticas e culturais¹⁶². Além

disso, estudos de análise fatorial exploratória¹⁶³ encontraram evidências de que a bateria CERAD apresenta estrutura de fator único¹⁶⁴, abrindo espaço para proposta do uso da sua pontuação total, e que essa estratégia se demonstrou eficaz em diferenciar pacientes com DA leve de controles normais, pacientes com comprometimento cognitivo leve de controles normais e pacientes com comprometimento cognitivo leve de indivíduos com DA¹⁶⁵. Também optamos por utilizar o TT, visto que se trata de teste amplamente difundido, além do fato de que alguns estudos demonstraram resultados promissores em grupos de pacientes sépticos^{150; 155}. Como forma de compararmos a adequação destes “novos” testes optamos por analisar também o desempenho no MEEM.

Apesar da bateria CERAD ter sido inicialmente criada para avaliar pacientes com DA, diversas publicações a utilizaram para avaliar pacientes em situações clínicas diversas como Doença de Parkinson¹⁶⁶, Doença por Corpos de Lewy¹⁶⁷, tauopatias¹⁶⁷, Demência Fronto-Temporal³⁶, comprometimento cognitivo pós-operatório³⁴, etc. A capacidade da bateria CERAD em discriminar pacientes com quadro de demência da população normal a torna uma ferramenta útil para o diagnóstico de alterações cognitivas que possuam grandes chances de repercutir nas AVD's dos pacientes¹⁶⁵. O teste é de fácil aplicação e demonstrou ser exequível em nossa amostra, além de estar validado para a população brasileira¹¹⁸.

Em relação ao TT sabemos que a forma A é afetada principalmente pelas habilidades visuo-perceptuais e a forma B principalmente pela memória de trabalho seguida de flexibilidade cognitiva, um mecanismo de controle executivo¹⁶⁸. Estudos prévios demonstram que os TT podem ser úteis clinicamente para diferenciar indivíduos com quadro de demência, comprometimento cognitivo leve e controles normais¹⁶⁹. Em nosso estudo, houve grande dificuldade de execução do teste por parte dos pacientes. Outros estudos na população brasileira encontraram correlação do TT forma A e B com idade e escolaridade, quanto maior a idade e menor a escolaridade maior foi o tempo necessário para completar os testes^{128; 170}. De acordo com os parâmetros do estudo de Hamdan et al¹⁷⁰ a escolaridade dos pacientes de nossa amostra é considerada baixa, assim o baixo desempenho dos indivíduos nos TTs seria esperado. No estudo de Campanholo et al¹²⁸ indivíduos que precisaram de mais de 300 segundos para finalizar os testes foram excluídos, o número destes pacientes excluídos não foram registrados na publicação para que pudéssemos

comparar com nossas estatísticas, este dado também não estava disponível em nenhum dos estudos brasileiros que encontramos, assim como nos dois estudos realizados em pacientes com sepse que encontramos em nossa revisão sistemática^{150; 155}. Como consequência, não temos embasamento até o momento para afirmar se tal dificuldade na execução do TT deve-se a alguma característica sócio-demográficas de nossa amostra ou se é consequência EAS, mais estudos com TT em pacientes sépticos são necessários para esclarecer este achado.

No melhor de nosso conhecimento, nenhum estudo em pacientes com sepse utilizou a bateria CERAD como ferramenta para a avaliação cognitiva. Os estudos que utilizaram o MEEM e TT^{150; 155} demonstraram alteração cognitiva em indivíduos com sepse, porém, não foram realizadas análises dos efeitos das covariáveis sobre o desempenho dos pacientes nos testes. Sabe-se que as análises multivariadas são técnicas exploratórias, geram hipóteses; o uso desta técnica quando se dispõe de múltiplas variáveis é preferível. Dessa forma, nosso trabalho amplia o conhecimento disponível através da análise multivariada da performance cognitiva dos indivíduos avaliados através da bateria CERAD e pelos testes MEEM e TT. Os resultados dos estudos de análise multivariada podem gerar hipóteses que subsidiam estudos confirmatórios, o indício de que variáveis potencialmente controláveis possam afetar a cognição são importantes, haja visto que sinalizam a possibilidade de diminuir o impacto da sepse sobre a cognição do indivíduo.

Baseado nos dados de nosso estudo, recomendamos o uso da bateria CERAD por apresentar o melhor R^2 , ou seja, um melhor ajustamento do modelo estatístico. Ressalta-se, porém, que o MEEM apresenta R^2 satisfatório, ao contrário do TT que não se mostrou exequível em nossa amostra.

6.2 Variáveis clínicas e demográficas

A opção por explorar modelos que pudessem explicar o comprometimento cognitivo deriva do fato de que a EAS provavelmente envolve uma variedade de mecanismos que não são mutualmente excludentes e que variam de paciente para paciente²³. Postula-se que diversos fatores estão comprometidos no SNC do indivíduo com EAS alterando sua homeostase, dentre eles podemos citar alterações da barreira

hematoencefálica e do metabolismo energético e de aminoácidos; processos inflamatórios, estresse oxidativo, alterações estruturais, dentre outras^{24; 171; 172}.

Neste estudo, foram avaliadas covariáveis que pudessem influenciar o desempenho cognitivo do paciente. Passamos a discutir cada uma daqui em diante.

Alguns dados demográficos como escolaridade são classicamente levados em consideração quando à realização de testes cognitivos, haja vista que a categorização do escore do MEEM e do TT em normal ou alterado depende da escolaridade do paciente. Além disso, diversos estudos demonstraram a associação entre idade e desempenho cognitivo e, de maneira geral, pacientes idosos tendem a apresentar pior desempenho cognitivo após uma doença grave^{173; 174}. Como esperado, neste estudo a escolaridade influenciou o desempenho dos indivíduos na bateria CERAD na modalidade total e no MEEM. Não houve influência na bateria CERAD modalidade categórica, pois seu ponto de corte foi baseado em estudos prévios¹⁴⁶ cuja escolaridade foi levada em conta e se parecia à da nossa amostra. Neste trabalho, a idade do indivíduo não influenciou nenhum dos testes aplicados.

O fato da idade do paciente não influenciar o desempenho cognitivo está de acordo com outros estudos clínicos cujas análises iniciais apontavam para um papel da idade sobre o desfecho, porém, quando foram ajustados em um modelo multivariado, o preditor idade deixou de ser significativo^{175; 176; 177; 178}. Este dado é um alerta para que os profissionais de saúde não utilizem a idade do paciente de forma isolada como preditor de desfecho cognitivo na EAS.

O conceito de reserva cerebral ou reserva cognitiva refere-se à habilidade do indivíduo em tolerar as mudanças relacionadas à idade ou às doenças relacionadas ao cérebro sem desenvolver sinais ou sintomas cognitivos¹⁷⁹. Os indivíduos com alta escolaridade apresentam baixo risco de desenvolver demência como mostrado em uma metanálise que utilizou a escolaridade como representante de reserva cognitiva¹⁸⁰. Nosso estudo fornece evidências da importância da reserva cognitiva, representado aqui pela escolaridade e/ou escore IQCODE-BR, no desempenho cognitivo após sepse quando avaliado pela bateria CERAD, modalidade total ou no MEEM.

A associação entre a gravidade da doença durante a permanência na UTI por meio dos escores APACHE II e SOFA e o desfecho cognitivo foi demonstrada em alguns estudos^{181; 182 183}. Nosso estudo encontrou uma associação entre escore APACHE II e bateria CERAD total. Comparada às outras variáveis do modelo, essa associação não parece ser clinicamente importante, pois a cada unidade que se aumenta o escore APACHE II espera-se uma diminuição média de 1% no resultado da bateria CERAD, modalidade escore total.

Parâmetros relacionados a medicação recebida durante a estadia na UTI podem influenciar a cognição dos pacientes, o uso de sedo-analgésia é capaz de interferir no desempenho cognitivo^{184; 185; 186; 187; 188; 189}. Estudos em animais demonstraram que receptores μ -opioides modulam neurotransmissores serotoninérgicos^{190; 191 192} e exercem influência sobre a atividade hipocampal, uma importante estrutura para a memória¹⁹³. Um estudo pioneiro com RNM funcional em humanos encontrou correlação entre os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos e μ -opioides em regiões cerebrais e circuitos específicos, dentre eles a amígdala; outra importante estrutura no processo de memória¹⁹⁴.

Existem evidências que intervenções cirúrgicas sob anestesia geral aumentam o risco de desenvolver DA no pós-operatório tardio^{195; 196; 197}, dentre as diversas drogas que podem ser utilizadas no procedimento anestésico está o midazolam, um benzodiazepínico de curta duração. Um estudo *in vitro* recente demonstrou que midazolam tem efeito inibitório direto e indireto sob a fibrinogênese da proteína β -amilóide, intimamente relacionado à DA¹⁹⁸. Classicamente o midazolam possui efeito amnésico, atuando sobre a oscilação de ondas teta do hipocampo, um mecanismo importante no processo de aprendizagem e memória¹⁹⁹.

Este estudo é o primeiro que avalia a correlação entre doses acumulada do opióide fentanil e do benzodiazepínico de curta ação midazolam com o desempenho cognitivo de indivíduos com EAS. Nossas análises não encontraram interferências destas drogas no desempenho cognitivo dos indivíduos avaliados pela bateria CERAD ou MEEM. Porém, foi encontrado uma associação entre dose acumulado de fentanil com o nível de ansiedade medido através do IAB. Evidências provenientes de estudos realizados em animais demonstram ansiedade induzida por fentanil²⁰⁰ e sintomas de

abstinência, dentre eles ansiedade, associada a dose utilizada, independentemente do tempo de utilização²⁰¹.

A utilização de drogas vasoativas, hemodiálise ou VM são comumente utilizados em terapia intensiva objetivando manter vivos pacientes com disfunções orgânicas graves. Além disso, o nível de lactato sérico é um parâmetro amplamente utilizado para diagnosticar a presença de sepse grave, refletindo a hipoperfusão periférica secundária a falência hemodinâmica. Ressaltando que a EAS também é uma disfunção cerebral e que não é imune a variações hemodinâmicas e metabólicas intensas poder-se-ia esperar uma associação entre a EAS com a disfunção de outros sistemas.

Neste estudo não encontramos associação entre o desempenho cognitivo dos pacientes após sepse grave ou choque séptico com a utilização de hemodiálise ou VM nas primeiras 72h de internação na UTI. Este parece ser o primeiro estudo que avaliou estas variáveis relacionadas à disfunção orgânica em um subgrupo de pacientes sépticos. Em uma busca na base de dados PubMed, explorando a associação destes fatores com *delirium* de uma forma geral, foram encontrados apenas alguns estudos que associavam VM a *delirium*^{182; 183; 202}, não foram encontrados estudos que avaliaram estas covariáveis na EAS.

Outro parâmetro amplamente utilizado em terapia intensiva é o tempo entre o diagnóstico da sepse grave ou choque séptico e início do ATB. Um importante estudo de Kumar *et al.* demonstrou que a administração de ATB na primeira hora diminui a mortalidade hospitalar de pacientes com choque séptico, além disso, um aumento progressivo da taxa de mortalidade foi associado com o atraso de sua administração²⁰³. Estudos posteriores^{204; 205} encontraram dados conflitantes em relação ao estudo de Kumar *et al.*²⁰³, de qualquer forma., mantém-se a recomendação de uso nas primeiras três horas após chegada ao pronto-atendimento pela *Surviving Sepsis Campaign*²⁰⁶.

Não foi encontrado nenhum estudo que avaliasse o efeito do tempo de início de ATB sobre a EAS ou mesmo *delirium*. Nosso estudo é o primeiro que demonstra a correlação entre o tempo de início de ATB e o desempenho cognitivo avaliado pela bateria CERAD, modalidade categórica, e MEEM. Um único estudo em população pediátrica demonstrou a correlação entre o tempo de início do ATB e disfunção

orgânica, neste estudo, a demora em iniciar o ATB foi fator de risco independente para disfunção orgânica prolongada²⁰⁷. Se consideramos a EAS uma disfunção cerebral, poder-se-ia afirmar que este estudo traz indícios do papel do tempo de início do ATB sobre a EAS.

O controle glicêmico avaliado através da glicemia capilar média durante a internação na UTI reflete a qualidade do controle glicêmico realizado. Sabe-se que glicose e insulina são importantes moduladores da função cognitiva. Um estudo recente realizado em ratos demonstrou a relação entre resistência à insulina no hipocampo e níveis de expressão e fosforilação da subunidade de receptores glutamato GluA1; estas alterações foram implicadas como responsáveis por alterações no potencial de longa ação que por sua vez se manifesta através de alterações de aprendizado dependente do hipocampo²⁰⁸.

Diversos estudos realizados em pacientes com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e DM tipo 2 apontaram a relação entre metabolismo glicêmico e desempenho cognitivo^{209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218}. Um estudo realizado em afro-americanos demonstrou que glicemia de jejum normal-alta em indivíduos não diabéticos estava associado ao pior desempenho nos testes de função executiva e memória semântica²¹⁹. Além disso, em um estudo populacional finlandês, o OR para morte, incapacidade, demência e disfunção cognitiva (DDCD: *death, disability, dementia e cognitive dysfunction*) aumentou 1,09 para cada 1mmol/L (18mg/dl) de aumento na glicemia de jejum dos indivíduos²²⁰.

Uma revisão sistemática avaliou a relação entre alterações glicêmicas em pacientes em terapia intensiva e disfunção cerebral durante a doença crítica e em longo prazo. Neste estudo, o autor conclui que a prevenção da hiperglicemia no paciente criticamente enfermo é uma estratégia de neuroproteção promissora, capaz de prevenir tanto a disfunção cognitiva aguda quanto a disfunção cognitiva em longo prazo dos sobreviventes²²¹.

O controle glicêmico do subgrupo de pacientes com sepse grave ou choque séptico é especialmente importante e recomenda-se manter a glicemia ≤ 180 mg/dl baseando-se em estudos que demonstraram redução da taxa de mortalidade através do controle glicêmico de pacientes criticamente enfermos⁹. Porém, nosso estudo é o primeiro a demonstrar a relação entre controle glicêmico e desempenho cognitivo no

subgrupo de pacientes com sepse grave e choque séptico, demonstrando um benefício adicional desta medida potencialmente neuroprotetora.

Em todos os modelos propostos encontramos o tempo entre a primeira e segunda avaliação, variável “reavaliação”, como parâmetro interferindo no desempenho cognitivo, ou seja, a proximidade temporal da infecção determina um maior efeito sobre a cognição em pacientes com sepse grave e choque séptico. Anteriormente um grande estudo populacional encontrou relação entre o desempenho cognitivo e o tempo transcorrido após o diagnóstico de infecção¹⁵⁶.

6.3 Biomarcadores

A etiologia da EAS é multifatorial; as citocinas inflamatórias, a injúria cerebral microscópica, o comprometimento da barreira hematoencefálica, as alterações do metabolismo cerebral, as alterações dos neurotransmissores e as alterações da microcirculação cerebral são fatores que contribuem para a patogênese da EAS.

Diversos estudos avaliaram biomarcadores no contexto da sepse, mas poucos o fizeram no contexto específico da EAS. Um estudo realizado em pacientes com sepse secundária a pneumonia verificou a existência de diferentes perfis de biomarcadores entre pacientes com EAS, sepse e *delirium*⁸⁵.

Em nosso estudo, utilizamos análise exploratória para encontrar associações entre EAS e biomarcadores, ressaltamos, porém, que não há intensão de estabelecer relação de causalidade pela limitação inerente ao nosso desenho experimental. A intensão é procurar indícios de biomarcadores na EAS que pudessem ter suas especificidades e sensibilidades avaliados em estudos apropriados posteriormente. Neste intuito realizamos a avaliação de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF e INF- γ), sTREM-1, BDNF e ENE.

Didaticamente a SIRS autolimitada pode ser dividida em cinco estágios: (i) reconhecimento do problema, (ii) recrutamento dos leucócitos e outros componentes do sistema imune, (iii) eliminação do agressor e (iv) resolução do estado de inflamação (iv) retorno a homeostase²²².

Na fase de resolução do estado de inflamação, após o reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs), os leucócitos produzem diversas citocinas pró-inflamatórias dentre elas a IL-6, TNF- α e a família IL-1 que desempenham diversos papéis na resposta inflamatória. TNF- α e IL-1 β induzem vasodilatação e aumento da permeabilidade permitindo a chegada de células imunes no local afetado, enquanto isso IL-1 β e IL-6 induzem formação de complemento e opsonização²²³. Tanto quanto mediar a resposta inflamatória, citocinas pró-inflamatórias podem afetar o cérebro, induzindo sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos como febre, náusea, anorexia, dificuldade de atenção e memorização, dentre outros.

A relação entre elementos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios é um dos pontos chaves na fisiopatologia de sepse, seu desequilíbrio tem consequências catastróficas podendo culminar na morte do paciente. Durante a ativação da resposta inflamatória é necessário um mecanismo contrarregulador para evitar uma “tempestade de citocinas”. Assim, uma quantidade de citocinas anti-inflamatórias são produzidas para evitar uma resposta inflamatória sistêmica danosa ao organismo.

Cabe ressaltar que a IL-6, como várias outras citocinas, possui tanto propriedades pró quanto anti-inflamatórias²²⁴, sendo capaz de inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF, GM-CSF, IFN- γ e CXCL2^{225; 226; 227}. A IL-10 é a citocina reguladora da resposta imune humana mais importante, é uma citocina de linfócito Th2 com potente efeito inibitório de citocinas Th1²²⁸.

Em relação ao IL-17, atualmente existe apenas um limitado número de estudos sobre o papel de células efectoras Th17 na sepse, estes estudos em animais sugerem um impacto negativo da IL17 sobre o desfecho da doença²²⁹. Contudo, existe a hipótese de que a imunossupressão facilita a translocação das bactérias e/ou suas toxinas no intestino contribuindo para o desenvolvimento da sepse, resposta inflamatória sistêmica e disfunção orgânica múltipla²³⁰. Devido ao papel central na mediação da imunidade nas mucosas, incluindo a mucosa intestinal, linfócitos Th17 podem contribuir na regulação imune após a sepse²²⁹.

Assim, os níveis aumentados de IL-6 e IL-10 verificados na ocasião da alta do paciente podem ser reflexos da fase clínica em que estes pacientes se encontravam, refletindo a fase de resolução do processo inflamatório e caminhando em direção a

homeostase. Os níveis aumentados de IL-17A podem ser consequência de uma resposta adaptativa do organismo de reforço da resposta imune das mucosas na presença destas citocinas.

Em relação às análises exploratórias entre citocinas e desempenho cognitivo-comportamental obtidas pelas regressões marginais, foram encontradas associações com IFN- γ , IL-6 e IL-10. Níveis aumentados de IFN- γ associa-se à disfunção cognição avaliada pela bateria CERAD total, enquanto níveis aumentados de IL-6, em direção oposta, associaram-se positivamente à cognição avaliada pelo MEEM na ocasião da alta da UTI.

Em nosso estudo houve redução significativa dos níveis das citocinas IL-6, IL-10 e IL17A entre a alta da UTI e a reavaliação em torno de um ano. Os níveis aumentados destas citocinas inflamatórias podem ser consequência da proximidade temporal da sepse experimentada por estes indivíduos e a redução de seus níveis seria esperada com a resolução completa do quadro.

Em relação ao nível de ansiedade avaliado pelo escore obtido no IAB foi encontrada associação positiva entre os níveis séricos de IL-10 e IFN- γ na alta e o escore obtido pelo inventário. Desta forma, poder-se-ia supor que, independentemente de a resposta ser pró ou anti-inflamatória, o simples fato do indivíduo estar inflamado aumenta a chance de comportamento ansioso. Um estudo experimental publicado pelo nosso grupo, concluiu que aumento da concentração de citocinas no SNC poderiam mediar sintomas de ansiedade associados a EAS¹.

A resposta comportamental a uma infecção é conhecida como “*sickness behavior*”, algo como, “comportamento do doente” em tradução livre. Hipoteticamente esta alteração reflete uma resposta adaptativa para aumentar a chance de recuperação, pois conserva a energia do indivíduo mobilizando-a no combate à infecção. Em uma tentativa translacional, existem importantes similaridades fenomenológicas entre o “*sickness behavior*” e alterações comportamentais vista em humanos no contexto de infecção, entre elas a ansiedade e sintomas cognitivos ²³¹
²³².

Outro potencial biomarcador escolhido foi a ENE, um marcador de lesão neuronal. Alguns estudos avaliaram o papel da relação entre ENE e EAS (Tabela 8).

Em nosso estudo, os níveis de ENE apresentaram-se significativamente mais elevados no retorno em torno de um ano quando comparados ao momento da alta. A associação entre nível de ENE e cognição foi observada através da avaliação cognitiva pela bateria CERAD, modalidade pontuação total, nesta avaliação quanto maior o nível sérico de ENE na alta da UTI pior o desempenho no teste.

Estudos anteriores demonstraram a relação entre aumento de ENE e EAS na vigência de sepse^{91 89; 90}, além disso, van der Boogaard *et al.* observou que a redução dos níveis de ENE correlaciona-se com a melhora da memória de trabalho e velocidade psicomotora em voluntários humanos que receberam injeção de LPS⁹¹. Um estudo de coorte prospectivo com 112 pacientes avaliou o uso na prática clínica da ENE para o diagnóstico e avaliação prognóstica da EAS, níveis de ENE acima de 24,15 ng/mL foi capaz de diagnosticar os 48 pacientes com EAS com especificidade de 82,8% e sensibilidade de 54,2%²³³. Nosso estudo reforça esta associação e, ao contrário dos estudos realizados até o momento, utiliza um teste cognitivo, a bateria CERAD, para o diagnóstico de EAS em pacientes que não estão com sepse em atividade. Este estudo pode fornecer indícios de que níveis aumentados de ENE na alta da UTI podem estar associados ao pior desempenho cognitivo medido através da bateria CERAD.

O BDNF, uma molécula amplamente estudada em transtornos neuropsiquiátricos, até recentemente não havia sido explorada no contexto da EAS em humanos. Apenas um estudo publicado em janeiro de 2016 avaliou a associação entre EAS e níveis séricos de BDNF. Neste estudo realizado em 30 pacientes com sepse por pneumonia comunitária, os pacientes do grupo com EAS, diagnosticada pela presença de *delirium* até três dias após a admissão, apresentaram níveis aumentados de BDNF quando comparados com os grupos sem EAS⁸⁵. Nosso estudo avaliou a relação entre níveis de BDNF e resultado anormal na bateria CERAD, e nossos dados demonstraram que quanto maior a concentração sérica de BDNF, menor a chance de apresentar CERAD alterado na ocasião da alta da UTI. Esses resultados parecem mais plausíveis baseando-se no fato de que o BDNF é capaz de mediar a diferenciação e crescimento neuronal, a plasticidade e a formação de sinapses além de desempenhar papel fundamental nas funções cognitivas superiores²³⁴.

O TREM-1 foi descoberto em 2000 por Bouchon A. *et al.*⁹², sua fração solúvel está aumentada em pacientes com sepse^{235; 236}. Existem diversos estudos que avaliaram sTREM-1 no contexto da sepse, seja como alvo terapêutico no controle da sepse^{237; 238}, como auxiliar no diagnóstico da sepse^{99; 239; 240; 241; 242; 243; 244}, como marcador prognóstico^{245; 246; 247; 248 100; 249; 250}, como fator de risco para sepse na dependência de polimorfismo gênico de TREM-1^{251; 252}, como marcador de gravidade da sepse^{95; 101; 253; 254; 255} ou como marcador de disfunção miocárdica na sepse²⁵⁶. Existem estudos demonstrando associação entre polimorfismo gênico de TREM-1 e susceptibilidade a DA^{110; 257}, perfil patológicos de DA²⁵⁸ e declínio cognitivo relacionado a idade²⁵⁸.

Até fevereiro de 2016 nenhum estudo que associasse o sTREM-1 e EAS havia sido publicado na base de dados PubMed. Em nosso estudo, como esperado, os níveis de sTREM-1 no momento da alta estavam significativamente maiores do que seus níveis na reavaliação, tal fato deve-se, provavelmente, à proximidade temporal com o evento da sepse. Além disso, um estudo em pacientes sépticos demonstrou que o sTREM-1 segue a cinética de IL-10 e deveria, portanto, ser considerado um mediador regulatório²⁵⁹, justificando seus níveis aumentados na fase de retorno à homeostase que nossos pacientes se encontravam. Em análise de regressão, o nível de sTREM-1 na ocasião da alta da UTI associou-se com a presença de ansiedade diagnosticada pelo IAB, como discutido anteriormente, este achado pode representar a manifestação de um “*sickness behavior*” em humanos.

Existe uma infinidade de biomarcadores bem-sucedidos, desde os mais difundidos como TSH, D-dímero, troponina, autoanticorpos, e biomarcadores mais recentes como isoformas de CYP2C19; todos são importantes para caracterizar seus desfechos clínicos: hipotireoidismo, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, doenças autoimunes e dose de warfarina, respectivamente. Porque não buscar um biomarcador para EAS? Nosso estudo demonstra que marcadores de lesão neuronal como ENE, fatores neurotróficos como BDNF, citocinas como IL-6, IL-10 e INF- γ e o imunomodulador sTREM-1 são candidatos a biomarcadores de EAS. A importância de biomarcadores de desempenho cognitivo de indivíduos que sobreviveram a sepse recai sobre a possibilidade de prever os cuidados que o indivíduo necessitará em sua recuperação, proporcionando um melhor planejamento e mobilização de recursos terapêuticos adequados ao tratamento do paciente.

6.4 Limitações

Nosso estudo não demonstra efeito de causalidade; ensaios clínicos controlados devem ser realizados no intuito de comprovar a relação causal entre as variáveis clínicas apontadas e o desempenho cognitivo. Contudo, este é o primeiro estudo que explora possíveis covariáveis associadas ao desempenho cognitivo dos pacientes e pode ser utilizado como guia para pesquisas futuras.

Uma limitação importante refere-se ao tamanho da população do estudo. O número de participantes do estudo é pequeno, visto que uma quantidade considerável de pacientes foi excluída por estarem traqueostomizados na ocasião da alta da UTI e, portanto, incapazes de realizar os testes e baterias aplicadas que são dependentes da comunicação oral. Além disso, houve perda considerável de pacientes durante o seguimento. Ressaltamos novamente que não houve diferença demográfica ou clínico-laboratorial basal significativa entre os grupos reavaliados e não reavaliados, diminuindo a possibilidade de viés de seleção. Contudo, estes fatos prejudicam a generalização de nossos resultados.

Houve variação no tempo entre alta da UTI e reavaliação, fato minimizado pela escolha do modelo de análise por regressão marginal, método apropriado para dados longitudinais com diferentes tempos entre as reavaliações dos indivíduos.

Os testes cognitivos MEEM, bateria CERAD e TT tipo A e B não avaliam todos os domínios cognitivos. Desta forma, outras alterações cognitivos-comportamentais não detectadas podem estar presentes em indivíduos com EAS. Apesar de termos avaliado indiretamente a reserva cognitiva dos indivíduos pelo IQCODE-BR e analisá-la como variável confundidora do desempenho cognitivo, não podemos certificar que as alterações encontradas são anteriores ao quadro de sepse grave ou choque séptico pela incapacidade de realização dos testes antes de apresentarem a sepse. Esta é uma limitação da maioria dos estudos que avaliam a função cognitiva.

A melhora temporal dos escores cognitivos após um ano pode ser consequência do “efeito de prática”. Contudo, em nosso estudo observamos uma média de melhora do desempenho cognitivo no CERAD total de aproximadamente 0,8 desvio padrão, esta melhora do desempenho é maior do que as observados na maioria dos estudos que avalia o “efeito da prática” na repetição de testes cognitivo²⁶⁰.

Ou seja, em nosso estudo a melhora do desempenho cognitivo parece não ser consequência do “efeito de prática”.

Os testes comportamentais aplicados como INC, PCL-C, IAB e IDB são instrumentos designados para a triagem de pacientes e podem fornecer resultados falso positivos inflando a taxa de pacientes com transtornos psiquiátricos. Contudo a utilização destes testes é amplamente utilizada em pesquisas médicas.

Devido ao fato de não termos realizado a análise de parâmetros cognitivos em pacientes que não apresentaram sepse, não podemos afirmar que as alterações cognitivas observadas são específicas de pacientes sépticos, as alterações encontradas podem representar uma morbidade decorrente da terapia intensiva. Porém, como exposto no artigo de revisão apresentado no corpo desta tese, existem inúmeras evidências que demonstram a associação entre sepse e alterações cognitivos comportamentais, seja através de estudos experimentais em animais ou em voluntários humanos sadios através da injeção de LPS ou através de estudos longitudinais.

Existem muitos parâmetros avaliados para um número amostral pequeno. O super ajuste (*overfitting*) ocorre na maioria das vezes quando o número de parâmetros estimados pelo modelo é muito próximo do tamanho da amostra ou quando inserimos relações polinomiais (x^2 , x^3 ...). Nosso estudo possui um número amostral de 33, sendo que o modelo com o maior número de parâmetros estimados foram de seis para bateria CERAD total, MEEM e IAB, reservando o mínimo sugerido de cinco amostras para cada parâmetro a ser estimado¹³⁹. Consideramos pouco provável que esteja ocorrendo super ajuste, uma vez que não temos relações polinomiais e o tamanho da amostra está dentro das exigências mínimas. A forma de verificar superajustes seria através da realização de algum tipo de validação cruzada, porém não temos tamanho amostral suficiente para fazê-lo.

Outra limitação deve-se ao ponto de corte escolhido para CERAD total, pois não há estudos no Brasil e sua pontuação deve-se à extrapolação de dados provenientes de estudos europeus. A escolha baseou-se nas semelhanças entre as características demográficas de nossa amostra e os dados da amostra italiana¹⁴⁶. O surgimento de parâmetros discrepantes dos escolhidos pode alterar o modelo. De

qualquer forma, uma análise quantitativa da bateria CERAD total demonstra que este teste, independente de pontos de corte, apresenta R^2 melhor que MEEM.

6.5 Perspectivas

Os pacientes que sobrevivem a sepse demonstram altas taxas de alterações cognitivas como demonstrado pelos testes neuropsicológicos aplicados. Estudos demonstram que no ambiente fora da UTI os médicos falham em reconhecer disfunção cognitiva em 35% a 90% dos pacientes²⁶¹. Dentro da UTI as alterações cognitivas raramente são avaliadas e frequentemente são ignoradas²⁶². Mesmo pacientes que receberam alta da UTI e foram encaminhados para a reabilitação, apenas uma minoria recebem avaliação cognitiva²⁶³.

Diversos estudos de reabilitação demonstraram que regimes de exercícios e intervenções psicológicas melhoraram a recuperação e qualidade de vida dos indivíduos em uma variedade de condições clínicas^{264; 265; 266; 267}. Infelizmente, no modelo de assistência atual, é raro o encaminhamento dos pacientes para reabilitação cognitiva. Além disso, profissionais de atenção básica ou mesmo subespecialidades podem não compreender a matriz do novo (ou agravado) dano cognitivo. Nesta situação são poucos os profissionais que referenciam seus pacientes e quando os referenciam se deparam com a indisponibilidade de especialistas em geriatria, neuropsicólogos e outros, especialmente em zonas rurais e cidades fora das regiões metropolitanas. Todos estes fatos colaboram significativamente para que estes pacientes não recebam o tratamento e intervenções adequadas.

Assim, os estudos das alterações cognitivas em pacientes que sobreviveram da sepse contribuem não somente para a difusão do conhecimento desta importante sequela quanto na busca de parâmetros de avaliação que tenham capacidade de diagnosticar mesmo os danos mais sutis. Além disso, a busca de biomarcadores e eventos clínicos associados a EAS poderá fornecer ferramentas úteis no diagnóstico, na prevenção ou no controle de dano nestes pacientes.

O aumento da identificação do comprometimento cognitivo dos pacientes que sobreviveram a sepse pode beneficia-los através do aumento de encaminhamentos para especialistas em reabilitação, neuropsicólogos, fonoaudiólogos e outros

profissionais de saúde que possam fornecer intervenções tais como reabilitação cognitiva. Desta forma, o paciente se beneficiaria desta valiosa fonte de apoio e de compreensão mais aprofundada de sua condição, podendo assim, desenvolver uma expectativa mais realista sobre a provável história natural de seu comprometimento cognitivo e angústia emocional.

Ensaio clínico baseado nas associações clínicas encontradas em nosso trabalho, a utilização de ferramentas neuropsicológicas que não dependem da oralidade do paciente, aumentando assim a generalização dos resultados, a realização de estudos multicêntricos com amostras maiores, realização de estudos de sensibilidade e especificidades dos biomarcadores encontrados são perspectivas que este estudo gera.

7 Conclusões

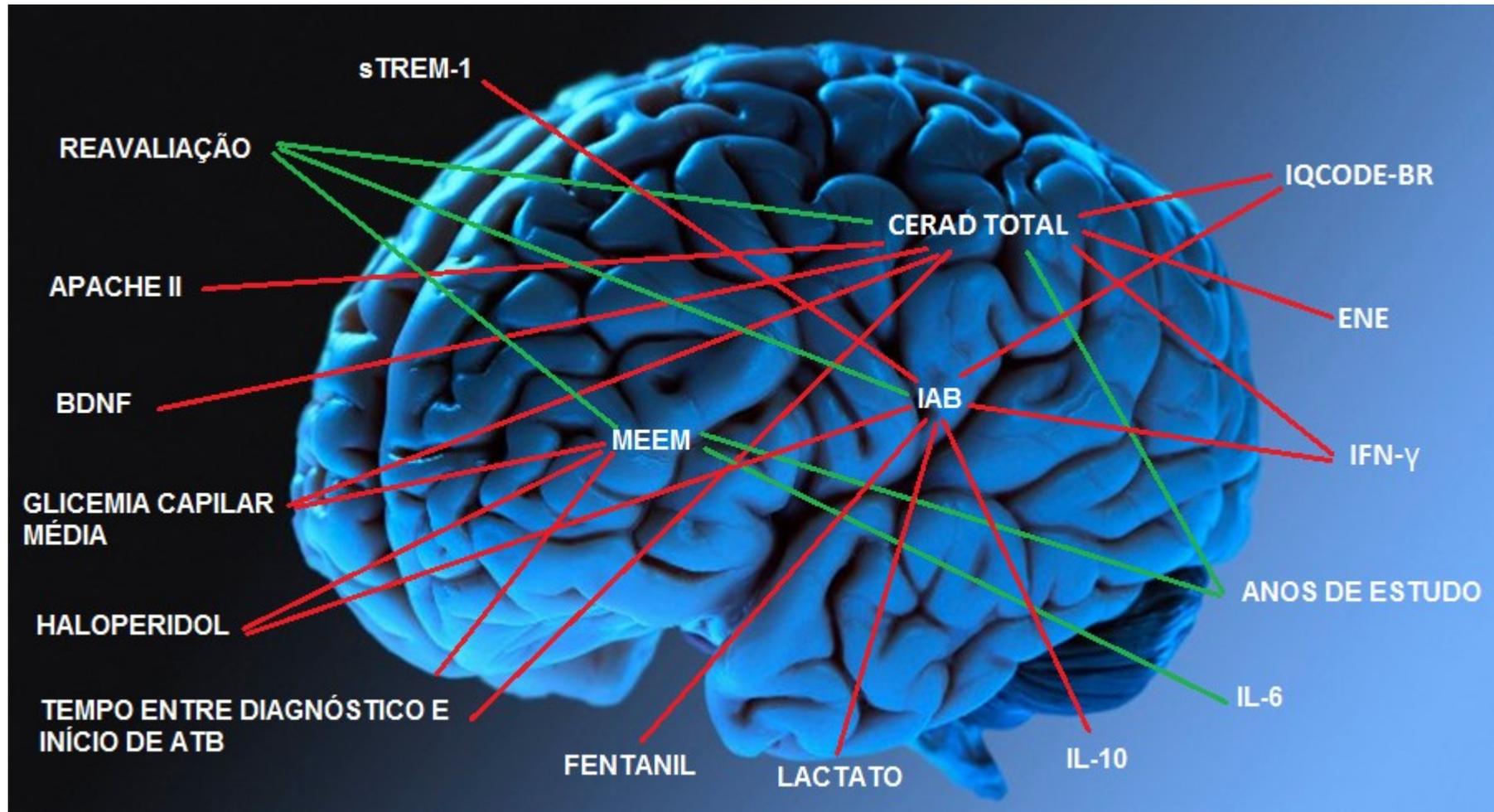
Os pacientes acometidos de sepse grave e choque séptico apresentam alterações cognitivas em diversos domínios como memória, linguagem, praxia, atenção, capacidade executiva, além, de diversos transtornos psiquiátricos como depressão, ansiedade e TSPT. Essas alterações tendem a melhorar com o passar do tempo na dependência de fatores de risco identificados durante sua internação na UTI.

A realização de análises multivariadas fornece indícios iniciais de que as variáveis clínicas: reserva cognitiva, escore APACHE II, tempo transcorrido entre as avaliações, tempo entre diagnóstico da sepse e início de ATB, dose acumulada de haloperidol e fentanil; demográficas como escolaridade e laboratoriais como: glicemia média, nível sérico de lactato à admissão na UTI, níveis séricos das citocinas IFN- γ , IL-6, IL-10, nível sérico de sTREM-1, ENE e BDNF; estão associadas com o desempenho cognitivo e/ou alterações psiquiátricas na dependência do teste neuropsicológico utilizado (Figura 6).

Algumas destas variáveis não são passíveis de intervenção, podendo exercer efeito positivo ou deletério na cognição e comportamento dos indivíduos, outras que possuem efeitos danosos sobre a cognição e comportamento são passíveis de racionalização dentro do ambiente de UTI. Alguns biomarcadores estão associados com pior desfecho cognitivo e/ou comportamental e, em direção oposta, outros estão associadas ao melhor desfecho (Figura 7).

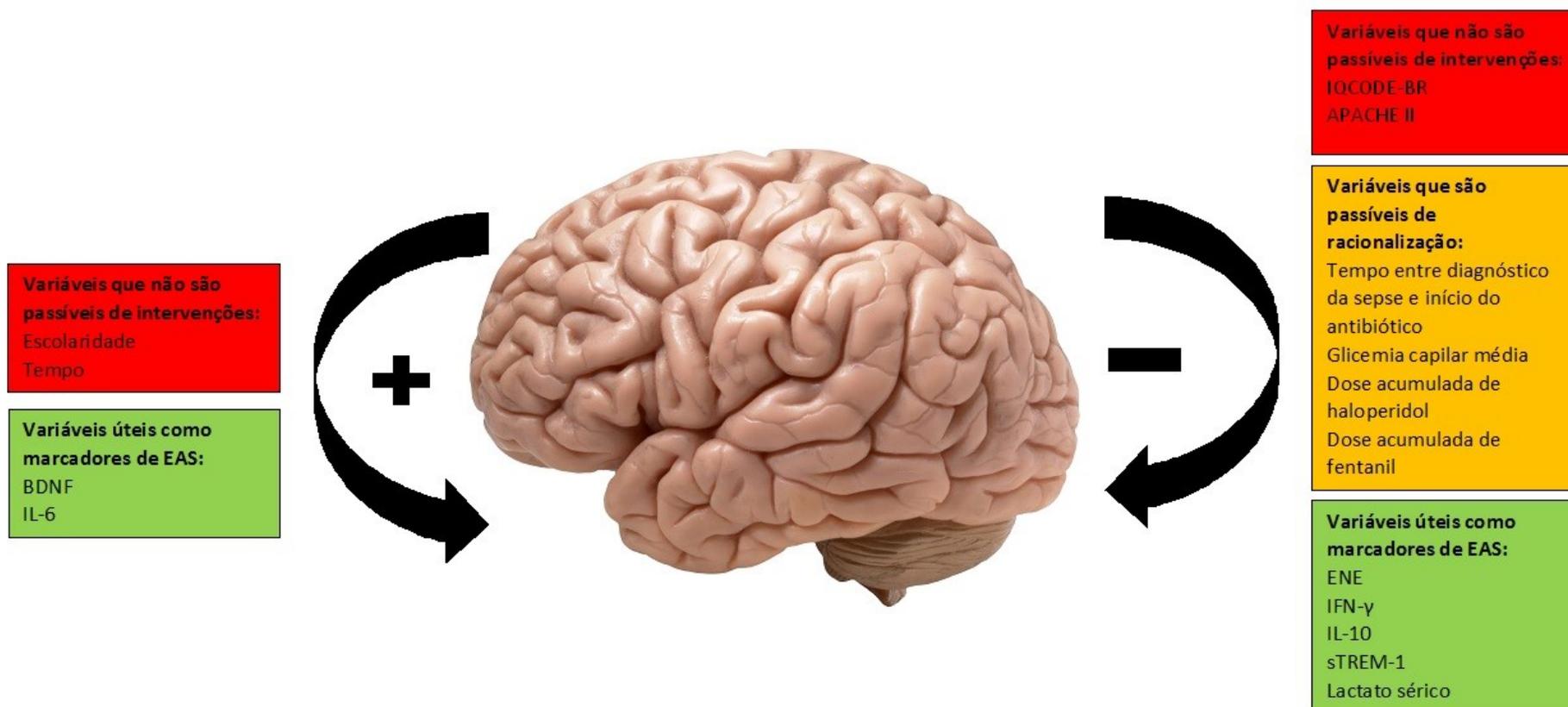
A intrincada relação destes fatores reforça a natureza complexa e multifatorial da EAS. Mais estudos devem ser realizados na tentativa de avaliar o impacto do controle de determinados fatores de risco identificados no desfecho cognitivo destes pacientes.

Figura 6 - Representação esquemática da relação entre as covariáveis e os testes cognitivos aplicados



Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 7- Relação entre as variáveis estudadas e cognição



O sinal de mais (+) representa efeito positivo sobre a cognição e sinal de menos (-) efeito negativo. Fonte: Elaborada pelo autor.

BIBLIOGRAFIA

- 1 CALSAVARA, A. C. et al. Late anxiety-like behavior and neuroinflammation in mice subjected to sublethal polymicrobial sepsis. **Neurotox Res**, v. 24, n. 2, p. 103-8, Aug 2013.
- 2 CALSAVARA, A. C. et al. TNFR1 absence protects against memory deficit induced by sepsis possibly through over-expression of hippocampal BDNF. **Metab Brain Dis**, v. 30, n. 3, p. 669-78, Jun 2015.
- 3 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Crit Care Med**, v. 20, n. 6, p. 864-74, Jun 1992.
- 4 LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Med**, v. 29, n. 4, p. 530-8, Apr 2003.
- 5 DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive Care Med**, v. 39, n. 2, p. 165-228, Feb 2013.
- 6 SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801-10, Feb 23 2016.
- 7 MARSHALL, J. C. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. **Crit Care Med**, v. 23, n. 10, p. 1638-52, Oct 1995.
- 8 LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med**, v. 31, n. 4, p. 1250-6, Apr 2003.
- 9 DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Crit Care Med**, v. 41, n. 2, p. 580-637, Feb 2013.
- 10 SEYMOUR, C. W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 762-74, Feb 23 2016.
- 11 HASSELGREN, P. O.; FISCHER, J. E. Septic encephalopathy. Etiology and management. **Intensive Care Med**, v. 12, n. 1, p. 13-6, 1986.
- 12 PAPADOPOULOS, M. C. et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. **Crit Care Med**, v. 28, n. 8, p. 3019-24, Aug 2000.
- 13 DAVIES, D. C. Blood-brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumours. **J Anat**, v. 200, n. 6, p. 639-46, Jun 2002.

- 14 DAVIES, N. W.; SHARIEF, M. K.; HOWARD, R. S. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. **J Neurol**, v. 253, n. 7, p. 833-45, Jul 2006.
- 15 STRECK, E. L. et al. The septic brain. **Neurochem Res**, v. 33, n. 11, p. 2171-7, Nov 2008.
- 16 WRATTEN, M. L. Therapeutic approaches to reduce systemic inflammation in septic-associated neurologic complications. **Eur J Anaesthesiol Suppl**, v. 42, p. 1-7, 2008.
- 17 WILSON, J. X.; YOUNG, G. B. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. **Can J Neurol Sci**, v. 30, n. 2, p. 98-105, May 2003.
- 18 CONSALES, G.; DE GAUDIO, A. R. Sepsis associated encephalopathy. **Minerva Anesthesiol**, v. 71, n. 1-2, p. 39-52, Jan-Feb 2005.
- 19 MARAMATTOM, B. V. Sepsis associated encephalopathy. **Neurol Res**, v. 29, n. 7, p. 643-6, Oct 2007.
- 20 SIAMI, S.; ANNANE, D.; SHARSHAR, T. The encephalopathy in sepsis. **Crit Care Clin**, v. 24, n. 1, p. 67-82, viii, Jan 2008.
- 21 IACOBONE, E. et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. **Crit Care Med**, v. 37, n. 10 Suppl, p. S331-6, Oct 2009.
- 22 ZAMPIERI, F. G. et al. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 66, n. 10, p. 1825-31, 2011.
- 23 GOFTON, T. E.; YOUNG, G. B. Sepsis-associated encephalopathy. **Nat Rev Neurol**, v. 8, n. 10, p. 557-66, Oct 2012.
- 24 YOUNG, G. B. Encephalopathy of infection and systemic inflammation. **J Clin Neurophysiol**, v. 30, n. 5, p. 454-61, Oct 2013.
- 25 EBERSOLDT, M.; SHARSHAR, T.; ANNANE, D. Sepsis-associated delirium. **Intensive Care Med**, v. 33, n. 6, p. 941-50, Jun 2007.
- 26 ADAM, N. et al. Sepsis-induced brain dysfunction. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 11, n. 2, p. 211-21, Feb 2013.
- 27 SCOVILLE, W. B.; MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 12, n. 1, p. 103-13, Winter 2000.
- 28 BADDELEY, A. D. E. H., G. **Working memory**. In: G.H. Bower (Ed.), **The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory**. New York: 1974.

- 29 GIL, R. **Neuropsicologia**. Segunda Edição. São Paulo: 2003. 314
- 30 TEIXEIRA, A. L., CARAMELLI, P. **Neurologia cognitiva e do comportamento**. Rio de Janeiro: Revinter, 2012. 484
- 31 FILLENBAUM, G. G. et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. **Alzheimers Dement**, v. 4, n. 2, p. 96-109, Mar 2008.
- 32 MORRIS, J. C. et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. **Neurology**, v. 39, n. 9, p. 1159-65, Sep 1989.
- 33 JONES, S. N.; AYERS, C. R. Psychometric properties and factor structure of an expanded CERAD neuropsychological battery in an elderly VA sample. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 21, n. 4, p. 359-65, May 2006.
- 34 ROSSI, A. et al. Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. **Anesth Analg**, v. 119, n. 4, p. 947-55, Oct 2014.
- 35 RITA CARDOSO, B. et al. Effects of Brazil nut consumption on selenium status and cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. **Eur J Nutr**, Jan 8 2015.
- 36 HAANPAA, R. M. et al. The CERAD Neuropsychological Battery in Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration. **Dement Geriatr Cogn Dis Extra**, v. 5, n. 1, p. 147-54, Jan-Apr 2015.
- 37 MANNIKKO, R. et al. The Nordic diet and cognition--The DR's EXTRA Study. **Br J Nutr**, v. 114, n. 2, p. 231-9, Jul 2015.
- 38 MCGURK, S. R. et al. The longitudinal relationship of clinical symptoms, cognitive functioning, and adaptive life in geriatric schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 42, n. 1, p. 47-55, Mar 16 2000.
- 39 LORENZ, R. et al. Nicotinic alpha4beta2 acetylcholine receptors and cognitive function in Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, v. 130, n. 3, p. 164-71, Sep 2014.
- 40 KARRASCH, M. et al. CERAD test performance and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, v. 128, n. 6, p. 409-13, Dec 2013.
- 41 TULVING, E. **Elements of episodic memory**. Oxford Oxfordshire New York: Clarendon Press ; Oxford University Press, 1983. xi, 351 p.
- 42 BOFF, C. **Uma revisão de literatura acerca do teste de retenção visual de Benton (BVRT) e habilidades neuropsicológicas avaliadas**. 2011. 17 (Especialização em Neuropsicologia). Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

- 43 SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care**, v. 8, n. 4, p. R251-60, Aug 2004.
- 44 TANIGUCHI, L. U. et al. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. **Crit Care**, v. 18, n. 6, p. 608, Nov 5 2014.
- 45 SOGAYAR, A. M. et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 5, p. 425-34, 2008.
- 46 PANDHARIPANDE, P. P.; GIRARD, T. D.; ELY, E. W. Long-term cognitive impairment after critical illness. **N Engl J Med**, v. 370, n. 2, p. 185-6, Jan 9 2014.
- 47 NCI Dictionary of Cancer Terms. Disponível em: <
<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?CdrID=45618>>.
Acesso em: 25 outubro de 2015.
- 48 KOTHUR, K. et al. CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: A systematic review. **Cytokine**, Oct 10 2015.
- 49 AKDIS, M. et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. **J Allergy Clin Immunol**, v. 127, n. 3, p. 701-21 e1-70, Mar 2011.
- 50 HORIUCHI, T. et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. **Rheumatology (Oxford)**, v. 49, n. 7, p. 1215-28, Jul 2010.
- 51 ASEVEDO, E. et al. Peripheral interleukin-2 level is associated with negative symptoms and cognitive performance in schizophrenia. **Physiol Behav**, v. 129, p. 194-8, Apr 22 2014.
- 52 CARACENI, A. et al. Neuropsychological and neurophysiological assessment of the central effects of interleukin-2 administration. **Eur J Cancer**, v. 29A, n. 9, p. 1266-9, 1993.
- 53 DENICOFF, K. D. et al. The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. **Ann Intern Med**, v. 107, n. 3, p. 293-300, Sep 1987.
- 54 CHEUNG, Y. T. et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. **Ann Oncol**, v. 26, n. 7, p. 1446-51, Jul 2015.
- 55 ANDREOTTI, C. et al. The Association of Cytokine Levels With Cognitive Function in Children With Sickle Cell Disease and Normal MRI Studies of the Brain. **J Child Neurol**, v. 30, n. 10, p. 1349-53, Sep 2015.

- 56 VASUNILASHORN, S. M. et al. Cytokines and Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 70, n. 10, p. 1289-95, Oct 2015.
- 57 LEKANDER, M. et al. Cytokines and memory across the mature life span of women. **Scand J Psychol**, v. 52, n. 3, p. 229-35, Jun 2011.
- 58 WIKBY, A. et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 60, n. 5, p. 556-65, May 2005.
- 59 KRABBE, K. S. et al. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. **Brain Behav Immun**, v. 19, n. 5, p. 453-60, Sep 2005.
- 60 REICHENBERG, A. et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. **Arch Gen Psychiatry**, v. 58, n. 5, p. 445-52, May 2001.
- 61 XIU, M. H. et al. Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naive schizophrenia: relationship to psychopathology. **Schizophr Res**, v. 156, n. 1, p. 9-14, Jun 2014.
- 62 LEUNG, R. et al. Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e64971, 2013.
- 63 VAN DEN BOOGAARD, M. et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. **Crit Care**, v. 15, n. 6, p. R297, 2011.
- 64 BELOOSESKY, Y. et al. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 62, n. 4, p. 420-6, Apr 2007.
- 65 ZHANG, X. Y. et al. Interaction of BDNF with cytokines in chronic schizophrenia. **Brain Behav Immun**, Sep 25 2015.
- 66 PATEL, S. K. et al. Inflammatory Biomarkers, Comorbidity, and Neurocognition in Women With Newly Diagnosed Breast Cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 107, n. 8, Aug 2015.
- 67 MENZA, M. et al. The role of inflammatory cytokines in cognition and other non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Psychosomatics**, v. 51, n. 6, p. 474-9, Nov-Dec 2010.
- 68 LV, M. H. et al. Decreased serum TNF-alpha levels in chronic schizophrenia patients on long-term antipsychotics: correlation with psychopathology and cognition. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 232, n. 1, p. 165-72, Jan 2015.
- 69 ADAMIS, D. et al. Cytokines and IGF-I in delirious and non-delirious acutely ill older medical inpatients. **Age Ageing**, v. 38, n. 3, p. 326-32; discussion 251, May 2009.

- 70 SWARDFAGER, W. et al. Poststroke neuropsychiatric symptoms: relationships with IL-17 and oxidative stress. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 245210, 2014.
- 71 BENARROCH, E. E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. **Neurology**, v. 84, n. 16, p. 1693-704, Apr 21 2015.
- 72 EGAN, M. F. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**, v. 112, n. 2, p. 257-69, Jan 24 2003.
- 73 DEMPSTER, E. et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 134B, n. 1, p. 73-5, Apr 5 2005.
- 74 MIYAJIMA, F. et al. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. **Genes Brain Behav**, v. 7, n. 4, p. 411-7, Jun 2008.
- 75 BIFF, D. et al. Correlation of acute phase inflammatory and oxidative markers with long-term cognitive impairment in sepsis survivors rats. **Shock**, v. 40, n. 1, p. 45-8, Jul 2013.
- 76 WU, J. et al. Class I histone deacetylase inhibitor valproic acid reverses cognitive deficits in a mouse model of septic encephalopathy. **Neurochem Res**, v. 38, n. 11, p. 2440-9, Nov 2013.
- 77 BILBO, S. D. et al. Early-life infection leads to altered BDNF and IL-1beta mRNA expression in rat hippocampus following learning in adulthood. **Brain Behav Immun**, v. 22, n. 4, p. 451-5, May 2008.
- 78 VASCONCELOS, A. R. et al. Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment. **J Neuroinflammation**, v. 11, p. 85, 2014.
- 79 LI, R. et al. Low molecular weight heparin prevents lipopolysaccharide induced-hippocampus-dependent cognitive impairments in mice. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 8, n. 8, p. 8881-91, 2015.
- 80 BARICHELLO, T. et al. Evaluation of the brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor and memory in adult rats survivors of the neonatal meningitis by *Streptococcus agalactiae*. **Brain Res Bull**, v. 92, p. 56-9, Mar 2013.
- 81 COMIM, C. M. et al. Evaluation of NCS-1, DARPP-32, and neurotrophins in hippocampus and prefrontal cortex in rats submitted to sepsis. **Synapse**, v. 68, n. 10, p. 474-9, Oct 2014.
- 82 CASSOL-JR, O. J. et al. Acute low dose of MK-801 prevents memory deficits without altering hippocampal DARPP-32 expression and BDNF levels in sepsis survivor rats. **J Neuroimmunol**, v. 230, n. 1-2, p. 48-51, Jan 2011.

- 83 COMIM, C. M. et al. Depressive-like parameters in sepsis survivor rats. **Neurotox Res**, v. 17, n. 3, p. 279-86, Apr 2010.
- 84 RITTER, C. et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury. **Critical Care**, v. 16, n. 6, 2012.
- 85 TOMASI, C. D. et al. Biomarkers of Delirium in a Low-Risk Community-Acquired Pneumonia-Induced Sepsis. **Mol Neurobiol**, Jan 14 2016.
- 86 MOORE, B. W.; MCGREGOR, D. Chromatographic and Electrophoretic Fractionation of Soluble Proteins of Brain and Liver. **J Biol Chem**, v. 240, p. 1647-53, Apr 1965.
- 87 Neuron-Specific Enolase (NSE), Serum. Disponível em: <
<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/80913>>. Acesso em: 21/11/015.
- 88 YAO, B. et al. Serum S100(beta) is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: A prospective and observational study. **Neurochemical Research**, v. 39, n. 7, p. 1263-1269, 2014.
- 89 HSU, A. A. et al. Neurological injury markers in children with septic shock. **Pediatr Crit Care Med**, v. 9, n. 3, p. 245-51, May 2008.
- 90 NGUYEN, D. N. et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. **Crit Care Med**, v. 34, n. 7, p. 1967-74, Jul 2006.
- 91 VAN DEN BOOGAARD, M. et al. Endotoxemia-induced inflammation and the effect on the human brain. **Crit Care**, v. 14, n. 3, p. R81, 2010.
- 92 BOUCHON, A.; DIETRICH, J.; COLONNA, M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. **J Immunol**, v. 164, n. 10, p. 4991-5, May 15 2000.
- 93 PELHAM, C. J.; PANDYA, A. N.; AGRAWAL, D. K. Triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family modulators: a patent review. **Expert Opin Ther Pat**, v. 24, n. 12, p. 1383-95, Dec 2014.
- 94 ARTS, R. J. et al. TREM-1 interaction with the LPS/TLR4 receptor complex. **Eur Cytokine Netw**, v. 22, n. 1, p. 11-4, Mar 2011.
- 95 DIMOPOULOU, I. et al. Early serum levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in septic patients: correlation with monocyte gene expression. **J Crit Care**, v. 27, n. 3, p. 294-300, Jun 2012.

- 96 SALDIR, M. et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. **Pediatr Neonatol**, v. 56, n. 6, p. 415-21, Dec 2015.
- 97 ARIZAGA-BALLESTEROS, V. et al. Can sTREM-1 predict septic shock & death in late-onset neonatal sepsis? A pilot study. **Int J Infect Dis**, v. 30, p. 27-32, Jan 2015.
- 98 GROVER, V. et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e109686, 2014.
- 99 WU, Y. et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care**, v. 16, n. 6, p. R229, 2012.
- 100 JEONG, S. J. et al. Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early goal-directed therapy and evaluation of its usefulness. **Shock**, v. 37, n. 6, p. 574-8, Jun 2012.
- 101 ZHANG, J. et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. **BMC Infect Dis**, v. 11, p. 53, 2011.
- 102 GIBOT, S. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. **N Engl J Med**, v. 350, n. 5, p. 451-8, Jan 29 2004.
- 103 MATSUNO, A. K.; CARLOTTI, A. P. Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for diagnosing ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: an observational study. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 13, p. 107, 2013.
- 104 YE, W. et al. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in lower respiratory tract infections: a meta-analysis. **Respirology**, v. 19, n. 4, p. 501-7, May 2014.
- 105 TZIVRAS, M. et al. Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 21, p. 3416-9, Jun 7 2006.
- 106 PARK, J. J. et al. Correlation of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 with clinical disease activity in inflammatory bowel disease. **Dig Dis Sci**, v. 54, n. 7, p. 1525-31, Jul 2009.
- 107 COLLINS, C. E. et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 68, n. 11, p. 1768-74, Nov 2009.
- 108 CHOI, S. T. et al. Levels of plasma-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v. 39, n. 5, p. 933-8, May 2012.

- 109 BENITEZ, B. A. et al. Missense variant in TREML2 protects against Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, v. 35, n. 6, p. 1510 e19-26, Jun 2014.
- 110 REPLOGLE, J. M. et al. A TREM1 variant alters the accumulation of Alzheimer-related amyloid pathology. **Ann Neurol**, v. 77, n. 3, p. 469-77, Mar 2015.
- 111 JIN, S. C. et al. TREM2 is associated with increased risk for Alzheimer's disease in African Americans. **Mol Neurodegener**, v. 10, p. 19, 2015.
- 112 FENOGLIO, C. et al. Absence of TREM2 polymorphisms in patients with Alzheimer's disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. **Neurosci Lett**, v. 411, n. 2, p. 133-7, Jan 10 2007.
- 113 WEIGELT, K. et al. TREM-1 and DAP12 expression in monocytes of patients with severe psychiatric disorders. EGR3, ATF3 and PU.1 as important transcription factors. **Brain Behav Immun**, v. 25, n. 6, p. 1162-9, Aug 2011.
- 114 HUANG, K. C. et al. Analysis of schizophrenia and hepatocellular carcinoma genetic network with corresponding modularity and pathways: novel insights to the immune system. **BMC Genomics**, v. 14 Suppl 5, p. S10, 2013.
- 115 KNAUS, W. A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med**, v. 13, n. 10, p. 818-29, Oct 1985.
- 116 VINCENT, J. L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Med**, v. 22, n. 7, p. 707-10, Jul 1996.
- 117 BRUCKI, S. M. et al. [Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 55, n. 1, p. 56-61, Mar 1997.
- 118 BERTOLUCCI, P. H. et al. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, n. 3-A, p. 532-6, Sep 2001.
- 119 NITRINI, R. et al. [Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 3A, p. 720-7, Sep 2005.
- 120 MANSUR, L. L. et al. [Boston Naming Test: performance of Brazilian population from Sao Paulo]. **Pro Fono**, v. 18, n. 1, p. 13-20, Jan-Apr 2006.
- 121 FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189-98, Nov 1975.
- 122 ALMEIDA, O. P. [Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 56, n. 3B, p. 605-12, Sep 1998.

- 123 BERTOLUCCI, P. H. et al. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 1, p. 1-7, Mar 1994.
- 124 BRUCKI, S. M. et al. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-81, Sep 2003.
- 125 PAULO HENRIQUE FERREIRA BERTOLUCCI, I. H. O., JOÃO TONIOLO NETO, LUÍS ROBERTO RAMOS, SONIA MARIA DOZZI BRUCKI. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). **Rev. Psiq. Clin.**, v. 25, n. 2, p. 80-83, 1998.
- 126 BADDELEY, A. Is Working Memory Still Working? **European Psychologist**, v. 7, n. 2, p. 85-97, 2002.
- 127 TOMBAUGH, T. N. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 19, n. 2, p. 203-14, Mar 2004.
- 128 CAMPANHOLO, K. R., ROMAO, M. A., MACHADO, M. A. R., SERRAO, V. T., COUTINHO, D. G. C., BENUTE, G. R., MIOTTO, E. C., LUCIA, M. C. S. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test **Dement Neuropsychol**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014.
- 129 BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **J Consult Clin Psychol**, v. 56, n. 6, p. 893-7, Dec 1988.
- 130 BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 4, p. 561-71, Jun 1961.
- 131 GORESTEIN, C., ANDRADE, L., GUERRA, L. H. S. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicometricas da versão em português. **Rev Psiquiatr Clin**, v. 25, n. 5, p. 245-250, 1998.
- 132 QUINTÃO, S., DELGADO, A. R., PRIETO, G. Validity Study of the Beck Anxiety Inventory (Portuguese version) by the Rasch Rating Scale Model. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 26, n. 2, p. 305-310, 2013.
- 133 BERGER, W., MENDLOWICZ, M. V., SOUZA, W. F, FIGUEIRA, I. Equivalência semântica da versão em português da Post-Traumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version (PCL-C) para rastreamento do transtorno de estresse pós-traumático. **R. Psiquiatr. RS**, v. 26, n. 2, p. 167-175, 2004.
- 134 SAMPAIO, S. G. S. M., SANCHEZ, M. A., LOURENÇO, R. A. **Avaliação do Declínio Cognitivo com Base no Relato do Informante**. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro: 57-67 p. 2008.

- 135 SANCHEZ, M. A.; LOURENCO, R. A. [Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): cross-cultural adaptation for use in Brazil]. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 7, p. 1455-65, Jul 2009.
- 136 JORM, A. F.; KORTEN, A. E. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. **Br J Psychiatry**, v. 152, p. 209-13, Feb 1988.
- 137 CUMMINGS, J. L. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. **Neurology**, v. 44, n. 12, p. 2308-14, Dec 1994.
- 138 CAMOZZATO, A. L. et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. **Int Psychogeriatr**, v. 20, n. 2, p. 383-93, Apr 2008.
- 139 HAIR, J. F. **Multivariate data analysis**. 7th. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2010. xxviii, 785 p.
- 140 FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. **Applied Longitudinal Analysis**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011.
- 141 RABINOWITZ, P. *Mathematical Methods for Digital Computers*. Anthony Ralston and Herbert S. Wilf, Eds. Wiley, New York, 1960. xi + 293 pp. Illus. \$9. **Science**, v. 132, n. 3434, p. 1143-1144, 1960.
- 142 LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. **Longitudinal Data Analysis using generalized linear models**. *Biometrika* 1986.
- 143 MCCULLAGH P. AND NELDER, J. A. **Generalized Linear Models**. . London: Chapman and Hall, 1989.
- 144 O'BRIEN, R. M. A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. **Quality & Quantity**, v. 41, n. 5, p. 673-690, 2007.
- 145 ZHENG, B. Summarizing the goodness of fit of generalized linear models for longitudinal data. **Stat Med**, v. 19, n. 10, p. 1265-75, May 30 2000.
- 146 PAAJANEN, T. et al. CERAD neuropsychological battery total score in multinational mild cognitive impairment and control populations: the AddNeuroMed study. **J Alzheimers Dis**, v. 22, n. 4, p. 1089-97, 2010.
- 147 AZABOU, E. et al. Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0139969, 2015.
- 148 PIERRAKOS, C. et al. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients. **BMC Anesthesiology**, v. 14, 2014.

- 149 LAHARIYA, S. et al. Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: Incidence, prevalence, risk factor and outcome. **General Hospital Psychiatry**, v. 36, n. 2, p. 156-164, 2014.
- 150 MERLI, M. et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. **Journal of Hepatology**, v. 59, n. 2, p. 243-250, 2013.
- 151 ARINZON, Z. et al. Delirium in long-term care setting: Indicator to severe morbidity. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 52, n. 3, p. 270-275, 2011.
- 152 REGAZZONI, C. J. et al. Hospital and 1-year outcomes of septic syndromes in older people: A cohort study. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 63, n. 2, p. 210-212, 2008.
- 153 IWASHYNA, T. J. et al. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in Older Americans. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 6, p. 1070-1077, 2012.
- 154 DAVYDOW, D. S. et al. Presepsis depressive symptoms are associated with incident cognitive impairment in survivors of severe sepsis: A prospective cohort study of older Americans. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 12, p. 2290-2296, 2012.
- 155 SEMMLER, A. et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 84, n. 1, p. 62-70, 2013.
- 156 BENROS, M. E. et al. The Association between Infections and General Cognitive Ability in Young Men - A Nationwide Study. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. e0124005, 2015.
- 157 COLLIE, A. et al. Norms and the effects of demographic variables on a neuropsychological battery for use in healthy ageing Australian populations. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 33, n. 4, p. 568-75, Aug 1999.
- 158 FILLENBAUM, G. G. et al. Performance on the CERAD neuropsychology battery of two samples of Japanese-American elders: norms for persons with and without dementia. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 11, n. 2, p. 192-201, Mar 2005.
- 159 FILLENBAUM, G. G. et al. Progression of Alzheimer's disease in black and white patients: the CERAD experience, part XVI. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. **Neurology**, v. 51, n. 1, p. 154-8, Jul 1998.
- 160 KARRASCH, M. et al. CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Acta Neurol Scand**, v. 111, n. 3, p. 172-9, Mar 2005.
- 161 UNVERZAGT, F. W. et al. Clinical utility of CERAD neuropsychological battery in elderly Jamaicans. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 5, n. 3, p. 255-9, Mar 1999.

- 162 LICHTENBERG, P. A. **Handbook of assessment in clinical gerontology**. New York: Wiley, 1999. ix, 662 p.
- 163 DAMÁSIO, B. F. Uso da análise fatorial exploratória em psicologia. **Avaliação Psicológica**, v. 11, p. 213-228, 2012.
- 164 STRAUSS, M. E.; FRITSCH, T. Factor structure of the CERAD neuropsychological battery. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 10, n. 4, p. 559-65, Jul 2004.
- 165 CHANDLER, M. J. et al. A total score for the CERAD neuropsychological battery. **Neurology**, v. 65, n. 1, p. 102-6, Jul 12 2005.
- 166 KARRASCH, M. et al. Education-corrected CERAD identifies MCI and dementia in Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, v. 131, n. 4, p. 219-24, Apr 2015.
- 167 HELLWIG, S. et al. Neural correlates of cognitive dysfunction in Lewy body diseases and tauopathies: combined assessment with FDG-PET and the CERAD test battery. **Brain Lang**, v. 127, n. 2, p. 307-14, Nov 2013.
- 168 SANCHEZ-CUBILLO, I. et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 15, n. 3, p. 438-50, May 2009.
- 169 ASHENDORF, L. et al. Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 23, n. 2, p. 129-37, Mar 2008.
- 170 HAMDAN, A. C.; HAMDAN, E. M. L. R. Effects of age and education level on the Trail Making Test in A healthy Brazilian sample. **Psychology & Neuroscience**, v. 2, p. 199-203, 2009.
- 171 WILLIAMS, S. T. Pathophysiology of encephalopathy and delirium. **J Clin Neurophysiol**, v. 30, n. 5, p. 435-7, Oct 2013.
- 172 DENG, Y. Y. et al. Role of microglia in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 12, n. 6, p. 720-5, Sep 2013.
- 173 BRUMMEL, N. E. et al. Understanding and reducing disability in older adults following critical illness. **Crit Care Med**, v. 43, n. 6, p. 1265-75, Jun 2015.
- 174 WILCOX, M. E. et al. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. **Crit Care Med**, v. 41, n. 9 Suppl 1, p. S81-98, Sep 2013.
- 175 RYU, J. A. et al. Predictors of neurological outcomes after successful extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. **BMC Anesthesiol**, v. 15, p. 26, 2015.
- 176 SHAH, M. K.; AL-ADAWI, S.; BURKE, D. T. Age as a predictor of functional outcome in anoxic brain injury. **Journal of Applied Research**, v. 4, n. 3, p. 380-384, 2004.

- 177 CROWE, J. P. et al. AGE does not predict breast cancer outcome. **Archives of Surgery**, v. 129, n. 5, p. 483-488, 1994.
- 178 LAN, W.-R. et al. Age Alone May Not Predict Immediate Survival Outcome in Sudden and Unexpected In-hospital Cardiac Arrest. **International Journal of Gerontology**, v. 6, n. 3, p. 196-200, 9// 2012.
- 179 FRATIGLIONI, L.; WANG, H. X. Brain reserve hypothesis in dementia. **J Alzheimers Dis**, v. 12, n. 1, p. 11-22, Aug 2007.
- 180 MENG, X.; D'ARCY, C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, p. e38268, 06/04 02/06/received 05/06/accepted 2012.
- 181 JONES, C. et al. Significant cognitive dysfunction in non-delirious patients identified during and persisting following critical illness. **Intensive Care Med**, v. 32, n. 6, p. 923-6, Jun 2006.
- 182 ZAAL, I. J. et al. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. **Crit Care Med**, v. 43, n. 1, p. 40-7, Jan 2015.
- 183 HUAI, J.; YE, X. A meta-analysis of critically ill patients reveals several potential risk factors for delirium. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 36, n. 5, p. 488-96, Sep-Oct 2014.
- 184 WATKINS, T. J. et al. Evaluation of postprocedure cognitive function using 3 distinct standard sedation regimens for endoscopic procedures. **AANA J**, v. 82, n. 2, p. 133-9, Apr 2014.
- 185 TSE, L. et al. Pharmacological risk factors for delirium after cardiac surgery: a review. **Curr Neuropharmacol**, v. 10, n. 3, p. 181-96, Sep 2012.
- 186 PANDHARIPANDE, M. D. M. S. C. I. P. et al. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. **Anesthesiology**, v. 104, n. 1, p. 21-26, 2006.
- 187 AGARWAL, V. et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. **J Burn Care Res**, v. 31, n. 5, p. 706-15, Sep-Oct 2010.
- 188 PANDHARIPANDE, P. et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. **J Trauma**, v. 65, n. 1, p. 34-41, Jul 2008.
- 189 SVENNINGSEN, H.; TONNESEN, E. Delirium incidents in three Danish intensive care units. **Nurs Crit Care**, v. 16, n. 4, p. 186-92, Jul-Aug 2011.
- 190 LOPEZ-GIMENEZ, J. F.; VILARÓ, M. T.; MILLIGAN, G. Morphine Desensitization, Internalization, and Down-Regulation of the μ Opioid Receptor Is Facilitated by

- Serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Coactivation. **Molecular Pharmacology**, v. 74, n. 5, p. 1278-1291, November 1, 2008 2008.
- 191 SBRENNNA, S. et al. Modulation of 5-hydroxytryptamine efflux from rat cortical synaptosomes by opioids and nociceptin. **Br J Pharmacol**, v. 130, n. 2, p. 425-33, May 2000.
- 192 TAO, R.; AUERBACH, S. B. Involvement of the dorsal raphe but not median raphe nucleus in morphine-induced increases in serotonin release in the rat forebrain. **Neuroscience**, v. 68, n. 2, p. 553-561, 9// 1995.
- 193 GIANNOPOULOS, P.; PAPTAEODOROPOULOS, C. Effects of mu-opioid receptor modulation on the hippocampal network activity of sharp wave and ripples. **Br J Pharmacol**, v. 168, n. 5, p. 1146-64, Mar 2013.
- 194 TUOMINEN, L. et al. Mapping neurotransmitter networks with PET: an example on serotonin and opioid systems. **Hum Brain Mapp**, v. 35, n. 5, p. 1875-84, May 2014.
- 195 ECKENHOFF, R. G. et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. **Anesthesiology**, v. 101, n. 3, p. 703-9, Sep 2004.
- 196 RUN, X. et al. Anesthesia induces phosphorylation of tau. **J Alzheimers Dis**, v. 16, n. 3, p. 619-26, 2009.
- 197 TANG, J. X. et al. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. **Anesthesiology**, v. 115, n. 4, p. 727-32, Oct 2011.
- 198 YAMAMOTO, N. et al. Midazolam inhibits the formation of amyloid fibrils and GM1 ganglioside-rich microdomains in presynaptic membranes through the gamma-aminobutyric acid A receptor. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 457, n. 4, p. 547-553, 2/20/ 2015.
- 199 BALAKRISHNAN, S.; PEARCE, R. A. Midazolam and atropine alter theta oscillations in the hippocampal CA1 region by modulating both the somatic and distal dendritic dipoles. **Hippocampus**, v. 24, n. 10, p. 1212-31, Oct 2014.
- 200 BESSIERE, B. et al. A high-dose of fentanyl induced delayed anxiety-like behavior in rats. Prevention by a NMDA receptor antagonist and nitrous oxide (N₂O). **Pharmacol Biochem Behav**, v. 102, n. 4, p. 562-8, Oct 2012.
- 201 LIU, J. et al. Effects of fentanyl dose and exposure duration on the affective and somatic signs of fentanyl withdrawal in rats. **Neuropharmacology**, v. 55, n. 5, p. 812-8, Oct 2008.
- 202 SALLUH, J. I. et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 350, p. h2538, 2015.
- 203 KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Crit Care Med**, v. 34, n. 6, p. 1589-96, Jun 2006.

- 204 DE GROOT, B. et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. **Crit Care**, v. 19, p. 194, 2015.
- 205 PUSKARICH, M. A. et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. **Crit Care Med**, v. 39, n. 9, p. 2066-71, Sep 2011.
- 206 COMMITTEE, S. E. Surviving Sepsis Campaign Bundles 2015. Disponível em: < <http://www.survivingsepsis.org/bundles/Pages/default.aspx> >. Acesso em: 14/02/2016.
- 207 WEISS, S. L. et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. **Crit Care Med**, v. 42, n. 11, p. 2409-17, Nov 2014.
- 208 GRILLO, C. A. et al. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. **Diabetes**, v. 64, n. 11, p. 3927-36, Nov 2015.
- 209 LEHTISALO, J. et al. Diabetes, glycaemia, and cognition-a secondary analysis of the Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 32, n. 1, p. 102-10, Jan 2016.
- 210 GALIOTO, R. et al. Glucose regulation and cognitive function after bariatric surgery. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 37, n. 4, p. 402-13, 2015.
- 211 FERREIRA, M. C. et al. [Reduction of functional mobility and cognitive capacity in type 2 diabetes mellitus]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 58, n. 9, p. 946-52, Dec 2014.
- 212 LIMBERS, C. A. et al. Cognitive functioning, metabolic control, and treatment type in youth with type 1 diabetes. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 28, n. 3-4, p. 353-5, Mar 2015.
- 213 LITMANOVITCH, E.; GEVA, R.; RACHMIEL, M. Short and long term neuro-behavioral alterations in type 1 diabetes mellitus pediatric population. **World J Diabetes**, v. 6, n. 2, p. 259-70, Mar 15 2015.
- 214 SEETHARAMAN, S. et al. Blood glucose, diet-based glycemic load and cognitive aging among dementia-free older adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 70, n. 4, p. 471-9, Apr 2015.
- 215 RAVONA-SPRINGER, R. et al. Trajectories in glycemic control over time are associated with cognitive performance in elderly subjects with type 2 diabetes. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e97384, 2014.
- 216 RIZZO, M. R. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 69, n. 9, p. 1122-31, Sep 2014.

- 217 GROBER, E. et al. Memory Impairment and Executive Dysfunction are Associated with Inadequately Controlled Diabetes in Older Adults. **J Prim Care Community Health**, v. 2, n. 4, p. 229-33, Oct 1 2011.
- 218 LY, T. T. et al. Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. **Diabetes Care**, v. 34, n. 10, p. 2192-7, Oct 2011.
- 219 SKINNER, J. S. et al. Associations between Markers of Glucose and Insulin Function and Cognitive Function in Healthy African American Elders. **J Gerontol Geriatr Res**, v. 4, n. 4, Aug 2015.
- 220 CUKIERMAN-YAFFE, T. et al. Dysglycemia and Cognitive Dysfunction and Ill Health in People With High CV Risk: Results From the ONTARGET/TRANSCEND Studies. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 7, p. 2682-9, Jul 2015.
- 221 SONNEVILLE, R. et al. Critical illness-induced dysglycemia and the brain. **Intensive Care Med**, v. 41, n. 2, p. 192-202, Feb 2015.
- 222 D'ELIA, R. V. et al. Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit. **Clin Vaccine Immunol**, v. 20, n. 3, p. 319-27, Mar 2013.
- 223 MEDZHITOV, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 819-26, Oct 18 2007.
- 224 BARTON, B. E.; SHORTALL, J.; JACKSON, J. V. Interleukins 6 and 11 protect mice from mortality in a staphylococcal enterotoxin-induced toxic shock model. **Infect Immun**, v. 64, n. 3, p. 714-8, Mar 1996.
- 225 LIBERT, C. et al. Response of interleukin-6-deficient mice to tumor necrosis factor-induced metabolic changes and lethality. **Eur J Immunol**, v. 24, n. 9, p. 2237-42, Sep 1994.
- 226 XING, Z. et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. **J Clin Invest**, v. 101, n. 2, p. 311-20, Jan 15 1998.
- 227 BARTON, B. E. IL-6: insights into novel biological activities. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 85, n. 1, p. 16-20, Oct 1997.
- 228 OPAL, S. M.; DEPALO, V. A. Anti-inflammatory cytokines. **Chest**, v. 117, n. 4, p. 1162-72, Apr 2000.
- 229 RENDON, J. L.; CHOUDHRY, M. A. Th17 cells: critical mediators of host responses to burn injury and sepsis. **J Leukoc Biol**, v. 92, n. 3, p. 529-38, Sep 2012.
- 230 DEITCH, E. A.; XU, D.; KAISE, V. L. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. **Front Biosci**, v. 11, p. 520-8, 2006.

- 231 DANTZER, R.; KELLEY, K. W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. **Brain Behav Immun**, v. 21, n. 2, p. 153-60, Feb 2007.
- 232 MAES, M. et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. **BMC Med**, v. 10, p. 66, 2012.
- 233 YAO, B. et al. Serum S100beta is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study. **Neurochem Res**, v. 39, n. 7, p. 1263-9, Jul 2014.
- 234 PARK, H.; POO, M. M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nat Rev Neurosci**, v. 14, n. 1, p. 7-23, Jan 2013.
- 235 BOUCHON, A. et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. **Nature**, v. 410, n. 6832, p. 1103-7, Apr 26 2001.
- 236 KNAPP, S. et al. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. **J Immunol**, v. 173, n. 12, p. 7131-4, Dec 15 2004.
- 237 NATHAN, C.; DING, A. TREM-1: a new regulator of innate immunity in sepsis syndrome. **Nat Med**, v. 7, n. 5, p. 530-2, May 2001.
- 238 COHEN, J. TREM-1 in sepsis. **Lancet**, v. 358, n. 9284, p. 776-8, Sep 8 2001.
- 239 GIBOT, S. et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. **Ann Intern Med**, v. 141, n. 1, p. 9-15, Jul 6 2004.
- 240 GIBOT, S. et al. Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis. **Scand J Infect Dis**, v. 39, n. 6-7, p. 604-8, 2007.
- 241 BOPP, C. et al. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. **Eur J Anaesthesiol**, v. 26, n. 6, p. 504-7, Jun 2009.
- 242 PRUCHA, M. et al. TREM-1 expression on monocytes is not a parameter specific for infectious etiology of systemic inflammatory response syndrome. **Prague Med Rep**, v. 112, n. 3, p. 205-15, 2011.
- 243 GAMEZ-DIAZ, L. Y. et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. **Acad Emerg Med**, v. 18, n. 8, p. 807-15, Aug 2011.
- 244 SU, L. et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. **BMC Infect Dis**, v. 12, p. 157, 2012.

- 245 GIBOT, S. et al. Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: expression patterns in murine sepsis. **Crit Care Med**, v. 33, n. 8, p. 1787-93, Aug 2005.
- 246 GIBOT, S. et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. **Crit Care Med**, v. 33, n. 4, p. 792-6, Apr 2005.
- 247 ROUTSI, C. et al. Does soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 play any role in the pathogenesis of septic shock? **Clin Exp Immunol**, v. 142, n. 1, p. 62-7, Oct 2005.
- 248 GONZALEZ-ROLDAN, N. et al. Expression of triggering receptor on myeloid cell 1 and histocompatibility complex molecules in sepsis and major abdominal surgery. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 47, p. 7473-9, Dec 21 2005.
- 249 PHUA, J. et al. How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock? **Anaesth Intensive Care**, v. 36, n. 5, p. 654-8, Sep 2008.
- 250 RAVETTI, C. G. et al. sTREM-1 predicts intensive care unit and 28-day mortality in cancer patients with severe sepsis and septic shock. **J Crit Care**, v. 30, n. 2, p. 440 e7-13, Apr 2015.
- 251 CHEN, Q. et al. Lack of association between TREM-1 gene polymorphisms and severe sepsis in a Chinese Han population. **Hum Immunol**, v. 69, n. 3, p. 220-6, Mar 2008.
- 252 SU, L. et al. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. **Inflammation**, v. 35, n. 6, p. 1833-43, Dec 2012.
- 253 OKU, R. et al. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. **Cytokine**, v. 61, n. 1, p. 112-7, Jan 2013.
- 254 LI, L. et al. Diagnostic value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically-ill, postoperative patients with suspected sepsis. **Am J Med Sci**, v. 345, n. 3, p. 178-84, Mar 2013.
- 255 ADLY, A. A. et al. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. **Cytokine**, v. 65, n. 2, p. 184-91, Feb 2014.
- 256 TAO, F. et al. Association of serum myeloid cells of soluble triggering receptor-1 level with myocardial dysfunction in patients with severe sepsis. **Mediators Inflamm**, v. 2013, p. 819246, 2013.
- 257 CHAN, G. et al. CD33 modulates TREM2: convergence of Alzheimer loci. **Nat Neurosci**, v. 18, n. 11, p. 1556-8, Nov 2015.

- 258 LIU, G. No association of TREM1 rs6910730 and TREM2 rs7759295 with Alzheimer disease. **Ann Neurol**, v. 78, n. 4, p. 659, Oct 2015.
- 259 GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. **Intensive Care Med**, v. 32, n. 2, p. 237-43, Feb 2006.
- 260 HEATON, R. K. et al. Detecting change:: A comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 16, n. 1, p. 75-91, 1// 2001.
- 261 CALLAHAN, C. M.; HENDRIE, H. C.; TIERNEY, W. M. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. **Ann Intern Med**, v. 122, n. 6, p. 422-9, Mar 15 1995.
- 262 WILKES, M. M.; NAVICKIS, R. J. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. **Ann Intern Med**, v. 135, n. 3, p. 149-64, Aug 7 2001.
- 263 HOPKINS, R. O. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 171, n. 4, p. 340-7, Feb 15 2005.
- 264 VAN DIXHOORN, J. et al. Physical training and relaxation therapy in cardiac rehabilitation assessed through a composite criterion for training outcome. **Am Heart J**, v. 118, n. 3, p. 545-52, Sep 1989.
- 265 SHEPHARD, R. J.; FRANKLIN, B. Changes in the quality of life: a major goal of cardiac rehabilitation. **J Cardiopulm Rehabil**, v. 21, n. 4, p. 189-200, Jul-Aug 2001.
- 266 RIES, A. L. et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Ann Intern Med**, v. 122, n. 11, p. 823-32, Jun 1 1995.
- 267 JONES, C. et al. Rehabilitation after critical illness: a randomized, controlled trial. **Crit Care Med**, v. 31, n. 10, p. 2456-61, Oct 2003.

ANEXOS

ANEXO A – Tabela com valores médios e DP do escore total dos Teste de Trilhas na Forma A e B

	Idade (anos)	Educação (anos)											
		0-4			5-8			9-12			>13		
		N	M	DP	N	M	DP	N	M	SD	N	M	DP
TTA	18-29	40	38.06	20.9	49	37.73	15.2	61	34.57	9.1	170	29.63	9.1
	30-39	22	49.96	12.0	36	40.25	16.1	60	35.36	10.7	129	30.92	11.6
	40-49	11	62.65	20.4	33	54.16	23.9	52	34.71	11.8	69	30.81	9.6
	50-59	10	52.40	36.8	19	43.54	19.0	41	37.00	10.1	48	37.46	11.0
	60-69	31	63.42	26.9	22	54.84	16.1	25	44.20	13.9	29	40.59	11.8
	>70	35	75.66	30.9	18	55.78	9.2	11	59.09	16.8	8	44.75	12.8
TTB	18-29	40	98.06	50.8	48	83.44	39.3	58	70.90	27.5	170	56.97	20.8
	30-39	19	125.68	45.9	35	113.57	37.3	59	69.58	26.3	127	55.49	18.1
	40-49	10	149.30	66.2	29	105.48	52.3	51	73.76	32.5	67	64.42	21.6
	50-59	9	88.67	48.4	18	86.35	34.9	41	79.69	26.2	48	76.58	24.0
	60-69	31	173.03	67.3	21	138.14	51.2	25	100.84	43.7	29	91.14	30.0
	>70	34	191.65	57.0	17	143.18	53.0	10	130.30	41.3	8	94.50	18.1

Valores apresentados em segundos. Abreviaturas: TTA: Teste de Trilhas na Forma A, TTB: Teste de Trilhas na Forma B, N: número de indivíduos, M: média, DP: desvio padrão. Fonte: Adaptada de Campanholo *et al.* 2014¹²⁸

ANEXO B - Parecer do COEP/UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0319.0.203.000-11

**Interessado(a): Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

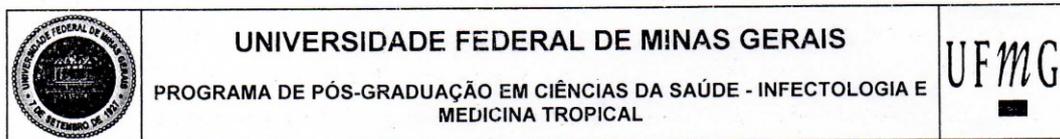
O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 03 de setembro de 2012, as alterações, abaixo relacionadas, no projeto de pesquisa intitulado **"Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica"**:

- Inclusão de avaliações clínicas e laboratoriais que visam investigar a ocorrência de alterações neuropsiquiátricas dos pacientes;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido relacionado.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Marla Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO C – Ata da defesa



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO ALLAN JEFFERSON CRUZ CALSAVARA

Realizou-se, no dia 04 de maio de 2016, às 14:00 horas, Sala de Teleconferência - 1º andar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a 143ª defesa de tese, intitulada "*Estudo prospectivo das alterações cognitivas e seus marcadores séricos em pacientes com sepse grave e choque séptico*", apresentada por ALLAN JEFFERSON CRUZ CALSAVARA, número de registro 2012656751, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador (UFMG), Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior – coorientador (UFMG), Prof. Leonardo Cruz de Souza (UFMG), Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade (UFMG), Prof. Fernando Augusto Bozza (IPEC), Profa. Carolina Coimbra Marinho (UFOP).

A Comissão considerou a tese:

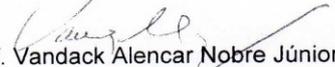
Aprovada

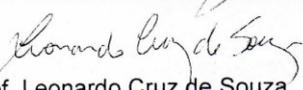
Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

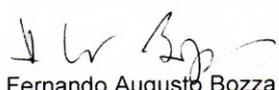
Belo Horizonte, 04 de maio de 2016.

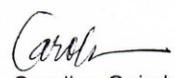

Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior


Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

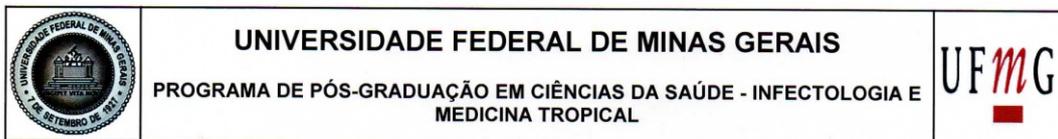

Prof. Leonardo Cruz de Souza


Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade


Prof. Fernando Augusto Bozza


Profa. Carolina Coimbra Marinho

ANEXO D – Folha de aprovação



FOLHA DE APROVAÇÃO

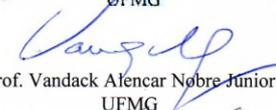
**"Estudo prospectivo das alterações cognitivas e seus marcadores séricos em
pacientes com sepse grave e choque séptico"**

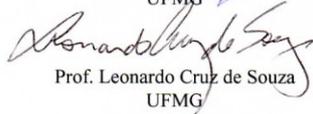
ALLAN JEFFERSON CRUZ CALSAVARA

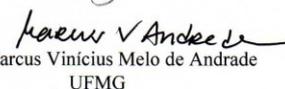
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

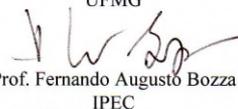
Aprovada em 04 de maio de 2016, pela banca constituída pelos membros:

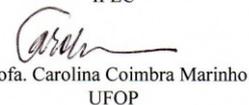

 Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador
 UFMG


 Prof. Vandack Alencar Nobre Junior
 UFMG


 Prof. Leonardo Cruz de Souza
 UFMG


 Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade
 UFMG


 Prof. Fernando Augusto Bozza
 IPEC


 Prof. Carolina Coimbra Marinho
 UFOP

Belo Horizonte, 4 de maio de 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o Paciente

Projeto de pesquisa: Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica

Pesquisador responsável: Vandack Alencar Nobre Jr

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

A Universidade Federal de Minas Gerais convida o Sr. / a Sra. a participar de uma pesquisa sobre infecções graves (septicemia) causadas por bactérias. Muitas questões sobre esse tipo de doença permanecem desconhecidas pelos médicos. As infecções graves são motivo de diversas pesquisas no mundo todo. Os pesquisadores do Hospital das Clínicas da UFMG estão propondo uma pesquisa sobre essa doença. Trata-se de um projeto para conhecer melhor o problema e tentar descobrir formas de diagnosticá-lo mais rapidamente e tratar melhor os pacientes.

Sabe-se que nos pacientes com septicemia ocorre uma significativa inflamação. Vários exames realizados no sangue podem ajudar a descobrir se esta inflamação está muito intensa e se terá maiores consequências. Além disso, o funcionamento de vários órgãos fica prejudicado quando o paciente tem uma infecção grave. Os pesquisadores da UFMG querem estudar o funcionamento do coração, dos vasos sanguíneos e do sistema neurológico nesses pacientes, utilizando exames que são feitos por cima da pele, e não doem, coleta de sangue para exames e avaliação clínica padronizada realizada por profissional capacitado. Este profissional aplicará alguns questionários e testes para investigar a presença de alterações da força muscular, da capacidade de raciocínio, da memória, da atenção e do comportamento. Não haverá nenhuma mudança no seu tratamento se você participar da pesquisa. Além disso, não se prevê benefícios diretos para você, caso você participe.

Se você aceitar participar, serão coletadas amostras de seu sangue diariamente, juntamente com a coleta realizada todos os dias para exames de rotina. O sangue será enviado para o Laboratório do Hospital das Clínicas, onde serão realizadas dosagens de várias substâncias. Essas substâncias poderão ajudar a entender melhor o funcionamento do corpo

nas infecções graves. O sangue dos pacientes não será utilizado para outros fins e será descartado após os exames da pesquisa.

Os procedimentos propostos nesta pesquisa e os seus respectivos riscos são os seguintes:

1. Coleta de sangue: procedimento feito rotineiramente nos pacientes internados no CTI.

A coleta de sangue apresenta riscos mínimos e pode causar:

- hematomas no local de coleta
- infecção no local de coleta

2. Eletrocardiografia / Holter: procedimento realizado frequentemente em pacientes internados e que não trazem risco algum para o paciente.

3. Ultrassonografia para avaliação do diâmetro de veia cava inferior: exame não invasivo e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes precisa ficar deitado de lado.

4. Ecocardiograma bidimensional: também frequentemente realizado em pacientes internados. Trata-se de exame não invasivo e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes deve ficar deitado de lado.

5. Teste de hiperemia reativa: assemelha-se a uma medida de pressão arterial. No entanto, o manguito fica insuflado por 5 (cinco) minutos, o que pode gerar algum desconforto, mas não implica em riscos para o paciente.

6. Aplicação de questionários e testes: sua aplicação não traz constrangimentos ao paciente e o único incômodo refere-se ao tempo de duração da entrevista, que pode durar aproximadamente 60 minutos. Esses testes só serão realizados a partir do momento em que o paciente apresente condições clínicas gerais melhores, para não deixá-lo fadigado.

Os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa.

Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Eu tenho o direito de recusar ou cancelar o meu consentimento de participação a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar a minha decisão aos organizadores da pesquisa.

EU, _____, ENTENDI O QUE ME FOI PROPOSTO E TIVE OPORTUNIDADE DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS. ESTOU CIENTE E CONSINTO QUE SE REALIZE COLETA DE SANGUE (50 ML DE SANGUE AO TODO). SEI QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER INFORMADOS SOMENTE A MINHA PESSOA. ESTOU CIENTE DE QUE OS RESULTADOS SERÃO PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, ___/___/_____

Assinatura

Impressão digital (se analfabeto – nesse caso ler o consentimento em voz alta após explicá-lo)

Pesquisador responsável

Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos:

Pesquisadores:

1-Dr. Vandack Alencar Nobre Jr (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9436 / 9831-0004

2-Dra. Luisa Caldeira Brant (Hospital das Clínicas): (31) 34099436

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

Comitês de Ética em Pesquisa:

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Familiar ou Responsável

Projeto de pesquisa: Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica

Pesquisador responsável: Vandack Alencar Nobre Jr

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

A Universidade Federal de Minas Gerais convida o seu familiar / amigo a participar de uma pesquisa sobre infecções graves (septicemia) causadas por bactérias. Muitas questões sobre esse tipo de doença permanecem desconhecidas pelos médicos. As infecções graves são motivo de diversas pesquisas no mundo todo. Os pesquisadores do Hospital das Clínicas da UFMG estão propondo uma pesquisa sobre essa doença. Trata-se de um projeto para conhecer melhor o problema e tentar descobrir formas de diagnosticá-lo mais rapidamente e tratar melhor os pacientes.

Sabe-se que nos pacientes com septicemia ocorre uma significativa inflamação. Vários exames realizados no sangue podem ajudar a descobrir se esta inflamação está muito intensa e se terá maiores consequências. Além disso, o funcionamento de vários órgãos fica prejudicado quando o paciente tem uma infecção grave. Os pesquisadores da UFMG querem estudar o funcionamento do coração, dos vasos sanguíneos e do sistema neurológico nesses pacientes utilizando exames que são feitos por cima da pele, e não doem, coleta de sangue para exames e avaliação clínica padronizada realizada por profissional capacitado. Este profissional aplicará alguns questionários e testes para investigar a presença de alterações da força muscular, da capacidade de raciocínio, da memória, da atenção e do comportamento. Não haverá nenhuma mudança no tratamento dos pacientes que participarem da pesquisa. Além disso, não se prevê benefícios diretos para os pacientes, caso eles participem.

Se o paciente aceitar participar da pesquisa, serão coletadas amostras de seu sangue diariamente, juntamente com a coleta realizada todos os dias para exames de rotina. O sangue será enviado para o Laboratório do Hospital das Clínicas, onde serão realizadas dosagens de várias substâncias. Essas substâncias poderão ajudar a entender melhor o funcionamento do

corpo nas infecções graves. O sangue dos pacientes não será utilizado para outros fins e será descartado após os exames da pesquisa.

Os procedimentos propostos nesta pesquisa e os seus respectivos riscos são os seguintes:

1. Coleta de sangue: procedimento feito rotineiramente nos pacientes internados no CTI.

A coleta de sangue apresenta riscos mínimos e pode causar:

- hematomas no local de coleta
- infecção no local de coleta

2. Eletrocardiografia / Holter: procedimento realizado frequentemente em pacientes internados e que não trazem risco algum para o paciente.

3. Ultrassonografia para avaliação do diâmetro de veia cava inferior: exame não invasivo e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes precisa ficar deitado de lado.

4. Ecocardiograma bidimensional: também frequentemente realizado em pacientes internados. Trata-se de exame não invasivo e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes deve ficar deitado de lado.

5. Teste de hiperemia reativa: assemelha-se a uma medida de pressão arterial. No entanto, o manguito fica insuflado por 5 (cinco) minutos, o que pode gerar algum desconforto, mas não implica em riscos para o paciente.

6. Aplicação e questionários e testes: sua aplicação não traz constrangimentos ao paciente e o único incômodo refere-se ao tempo de duração da entrevista, que pode durar aproximadamente 60 minutos. Esses testes só serão realizados a partir do momento em que o paciente apresente condições clínicas gerais melhores, para não deixá-lo fadigado.

Os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa.

Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Eu tenho o direito de recusar ou cancelar o seu consentimento de participação a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar a sua decisão aos organizadores da pesquisa.

EU, _____ (..... do paciente), ENTENDI O QUE ME FOI PROPOSTO E TIVE OPORTUNIDADE DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS. ESTOU CIENTE E CONSINTO QUE SE REALIZE COLETA DE SANGUE (50 ML DE SANGUE AO TODO) DO MEU FAMILIAR / AMIGO. SEI QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER INFORMADOS SOMENTE A MINHA PESSOA. ESTOU CIENTE DE QUE OS RESULTADOS SERÃO PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, ___/___/_____

Assinatura

Impressão digital (se analfabeto – nesse caso ler o consentimento em voz alta após explicá-lo)

Pesquisador responsável

Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos:

Pesquisadores:

1-Dr. Vandack Alencar Nobre Jr (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9436 / 9831-0004

2-Dra. Luisa Caldeira Brant (Hospital das Clínicas): (31) 34099436

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

Comitês de Ética em Pesquisa:

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

APÊNDICE C

Tabela 20 - Regressões Marginais Log-Lineares Univariadas para a bateria CERAD Total

Variáveis	β	E.P. (β)	OR	I.C. 95%	Valor-P
BDNF na alta/100000	0,196	0,053	1,22	[1,10 - 1,35]	0,000
ENE na alta/10	0,058	0,031	1,06	[1,00 - 1,13]	0,064
sTREM-1 na alta/1000	-0,071	0,044	0,93	[0,85 - 1,02]	0,109
IL-2 na alta	-0,046	0,104	0,95	[0,78 - 1,17]	0,654
IL-4 na alta	-0,167	0,128	0,85	[0,66 - 1,09]	0,190
IL-6 na alta/100	0,026	0,047	1,03	[0,94 - 1,12]	0,571
IL-10 na alta	0,008	0,032	1,01	[0,95 - 1,07]	0,804
TNF na alta	-0,155	0,147	0,86	[0,64 - 1,14]	0,292
IFN- γ na alta/10	-0,450	0,043	0,64	[0,59 - 0,69]	0,000
IL-17A na alta/10	0,039	0,046	1,04	[0,95 - 1,14]	0,396
Idade a inclusão/10	-0,081	0,022	0,92	[0,88 - 0,96]	0,000
Anos de estudo/10	0,166	0,041	1,18	[1,09 - 1,28]	0,000
Tempo de permanência na UTI	-0,013	0,005	0,99	[0,98 - 1,00]	0,008
APACHE II	-0,013	0,005	0,99	[0,98 - 1,00]	0,006
SOFA	0,008	0,011	1,01	[0,99 - 1,03]	0,495
Tempo entre diagnóstico e início do ATB	-0,058	0,044	0,94	[0,87 - 1,03]	0,186
Midazolam/1000	0,005	0,044	1,01	[0,92 - 1,10]	0,907
Fentanil/1000	0,000	0,003	1,00	[0,99 - 1,01]	0,951
Noradrenalina/100	-0,020	0,017	0,98	[0,95 - 1,01]	0,230
Dobutamina/1000	0,006	0,022	1,01	[0,96 - 1,05]	0,803
Haloperidol/10	-0,013	0,008	0,99	[0,97 - 1,00]	0,096
Glicemia capilar média /10	-0,027	0,011	0,97	[0,95 - 0,99]	0,015
Lactato	0,023	0,013	1,02	[1,00 - 1,05]	0,087
PCR/100	-0,430	0,280	0,65	[0,38 - 1,13]	0,124
IQCODE-BR	-0,136	0,094	0,87	[0,73 - 1,05]	0,150
Uso de corticoide nas primeiras 72h	-0,075	0,140	0,93	[0,71 - 1,22]	0,592
VM nas primeiras 72h	-0,025	0,077	0,98	[0,84 - 1,13]	0,748
Hemodiálise nas primeiras 72h	0,057	0,120	1,06	[0,84 - 1,34]	0,633
Reavaliação	0,216	0,051	1,24	[1,12 - 1,37]	0,000

Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

APÊNDICE D

Tabela 21 - Regressões Marginais Logísticas Univariadas para bateria CERAD Categórica

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
BDNF na alta/100000 (pg/dL)	-4,574	1,843	0,01	[0,00 - 0,38]	0,013
ENE na alta/10 (pg/dL)	-0,269	0,367	0,76	[0,37 - 1,57]	0,464
sTREM-1 na alta/1000 (pg/dL)	0,505	0,470	1,66	[0,66 - 4,16]	0,283
IL-2 na alta (pg/dL)	0,160	0,804	1,17	[0,24 - 5,67]	0,843
IL -4 na alta (pg/dL)	1,590	1,875	4,90	[0,12 - 193,37]	0,397
IL-6 na alta/100 (pg/dL)	-0,011	0,548	0,99	[0,34 - 2,90]	0,984
IL-10 na alta (pg/dL)	0,014	0,313	1,01	[0,55 - 1,87]	0,964
TNF na alta (pg/dL)	0,843	1,748	2,32	[0,08 - 71,4]	0,629
IFN- γ na alta/10 (pg/dL)	1,968	1,488	7,16	[0,39 - 132,13]	0,186
IL-17A na alta/10 (pg/dL)	-0,549	0,495	0,58	[0,22 - 1,53]	0,268
Idade a inclusão/10	0,506	0,217	1,66	[1,08 - 2,54]	0,020
Anos de estudo/10	-1,335	0,762	0,26	[0,06 - 1,17]	0,080
Tempo de permanência na UTI (dias)	0,073	0,040	1,08	[0,99 - 1,16]	0,073
APACHE II	0,109	0,044	1,12	[1,02 - 1,22]	0,013
SOFA	-0,070	0,102	0,93	[0,76 - 1,14]	0,492
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	0,948	0,367	2,58	[1,26 - 5,30]	0,010
Midazolam/1000 (mg)	-0,234	0,286	0,79	[0,45 - 1,39]	0,413
Fentanil/1000 (μ g)	-0,019	0,025	0,98	[0,93 - 1,03]	0,447
Noradrenalina/100 (mg)	0,535	0,336	1,71	[0,88 - 3,30]	0,112
Dobutamina/1000 (mg)	-0,092	0,302	0,91	[0,51 - 1,65]	0,762
Haloperidol/10 (mg)	0,096	0,093	1,10	[0,92 - 1,32]	0,303
Glicemia capilar média /10 (mg/dL)	0,213	0,105	1,24	[1,01 - 1,52]	0,043
Lactato (mmol/L)	-0,085	0,150	0,92	[0,68 - 1,23]	0,571
PCR/100 (mg/dL)	0,355	0,234	1,43	[0,90 - 2,25]	0,128
IQCODE-BR	0,355	0,778	1,43	[0,31 - 6,55]	0,648
Uso de corticoide nas primeiras 72h	-0,635	0,894	0,53	[0,09 - 3,06]	0,478
VM nas primeiras 72h	-0,288	0,609	0,75	[0,23 - 2,47]	0,636
Hemodiálise nas primeiras 72h	-0,342	0,995	0,71	[0,10 - 4,99]	0,731
Reavaliação	-1,714	0,561	0,18	[0,06 - 0,54]	0,002

Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

APÊNDICE E

Tabela 22 - Regressões Marginais Log-Lineares Univariadas para o MEEM.

Variáveis	β	E.P. (β)	OR)	I.C. 95%	Valor-P
BDNF na alta/100000 (pg/dL)	0,107	0,051	1,11	[1,01 - 1,23]	0,034
ENE na alta/10 (pg/dL)	0,032	0,023	1,03	[0,99 - 1,08]	0,155
sTREM-1 na alta/1000 (pg/dL)	-0,072	0,031	0,93	[0,88 - 0,99]	0,019
IL-2 na alta (pg/dL)	0,008	0,079	1,01	[0,86 - 1,18]	0,920
IL -4 na alta (pg/dL)	-0,056	0,097	0,95	[0,78 - 1,14]	0,565
IL-6 na alta/100 (pg/dL)	0,053	0,018	1,05	[1,02 - 1,09]	0,002
IL-10 na alta (pg/dL)	-0,012	0,037	0,99	[0,92 - 1,06]	0,750
TNF na alta (pg/dL)	-0,010	0,085	0,99	[0,84 - 1,17]	0,904
IFN- γ na alta/10 (pg/dL)	-0,106	0,025	0,90	[0,86 - 0,95]	0,000
IL-17A na alta/10 (pg/dL)	-0,024	0,060	0,98	[0,87 - 1,10]	0,695
Idade a inclusão/10	-0,046	0,013	0,96	[0,93 - 0,98]	0,001
Anos de estudo/10	0,080	0,024	1,08	[1,03 - 1,13]	0,001
Tempo de permanência na UTI (dias)	-0,009	0,003	0,99	[0,99 - 1,00]	0,003
APACHE II	-0,008	0,004	0,99	[0,98 - 1,00]	0,086
SOFA	0,007	0,008	1,01	[0,99 - 1,02]	0,377
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	-0,052	0,014	0,95	[0,92 - 0,98]	0,000
Midazolam/1000 (mg)	-0,058	0,046	0,94	[0,86 - 1,03]	0,209
Fentanil/1000 (μ g)	-0,003	0,004	1,00	[0,99 - 1,00]	0,452
Noradrenalina/100 (mg)	-0,037	0,009	0,96	[0,95 - 0,98]	0,000
Dobutamina/1000 (mg)	-0,033	0,025	0,97	[0,92 - 1,02]	0,181
Haloperidol/10 (mg)	-0,030	0,014	0,97	[0,94 - 1,00]	0,038
Glicemia capilar média /10 (mg/dL)	-0,017	0,007	0,98	[0,97 - 1,00]	0,013
Lactato (mmol/L)	0,019	0,007	1,02	[1,00 - 1,03]	0,010
PCR/100 (mg/dL)	-0,252	0,176	0,78	[0,55 - 1,10]	0,153
IQCODE-BR	-0,055	0,080	0,95	[0,81 - 1,11]	0,494
Uso de corticoide nas primeiras 72h	-0,071	0,083	0,93	[0,79 - 1,10]	0,396
VM nas primeiras 72h	-0,036	0,052	0,96	[0,87 - 1,07]	0,493
Hemodiálise nas primeiras 72h	0,043	0,065	1,04	[0,92 - 1,19]	0,505
Reavaliação	0,169	0,043	1,18	[1,09 - 1,29]	0,000

Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

APÊNDICE F

Tabela 23 - Regressões Marginais Logísticas Univariadas para TT forma A

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
BDNF na alta/100000 (pg/dL)	1,844	1,159	6,32	[0,65 - 61,28]	0,112
ENE na alta/10 (pg/dL)	-0,079	0,354	0,92	[0,46 - 1,85]	0,824
sTREM-1 na alta/1000 (pg/dL)	0,354	0,553	1,42	[0,48 - 4,21]	0,522
IL-2 na alta (pg/dL)	-0,433	0,737	0,65	[0,15 - 2,75]	0,556
IL -4 na alta (pg/dL)	-0,840	1,031	0,43	[0,06 - 3,26]	0,415
IL-6 na alta/100 (pg/dL)	0,264	0,392	1,30	[0,60 - 2,81]	0,501
IL-10 na alta (pg/dL)	0,011	0,269	1,01	[0,69 - 1,71]	0,969
TNF na alta (pg/dL)	1,025	0,801	2,79	[0,58 - 13,4]	0,201
IFN- γ na alta/10 (pg/dL)	-2,154	0,787	0,12	[0,02 - 0,54]	0,006
IL-17A na alta/10 (pg/dL)	0,450	0,637	1,57	[0,45 - 5,46]	0,479
Idade a inclusão/10	-0,253	0,264	0,78	[0,46 - 1,30]	0,338
Anos de estudo/10	2,295	1,129	9,92	[1,09 - 90,65]	0,042
Tempo de permanência na UTI (dias)	-0,130	0,049	0,88	[0,80 - 0,97]	0,008
APACHE II	-0,042	0,045	0,96	[0,88 - 1,05]	0,352
SOFA	-0,028	0,088	0,97	[0,82 - 1,16]	0,749
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	-1,017	0,502	0,36	[0,14 - 0,97]	0,043
Midazolam/1000 (mg)	-0,306	0,348	0,74	[0,37 - 1,46]	0,379
Fentanil/1000 (μ g)	-0,024	0,026	0,98	[0,93 - 1,03]	0,340
Noradrenalina/100 (mg)	-1,119	0,539	0,33	[0,11 - 0,94]	0,038
Dobutamina/1000 (mg)	-0,259	0,344	0,77	[0,39 - 1,51]	0,451
Haloperidol/10 (mg)	0,081	0,093	1,08	[0,90 - 1,30]	0,384
Glicemia capilar média /10 (mg/dL)	-0,160	0,093	0,85	[0,71 - 1,02]	0,085
Lactato (mmol/L)	0,096	0,175	1,10	[0,78 - 1,55]	0,584
PCR/100 (mg/dL)	-4,930	2,601	0,01	[0,00 - 1,18]	0,058
IQCODE-BR	0,362	0,738	1,44	[0,34 - 6,10]	0,624
Uso de corticoide nas primeiras 72h	-0,747	0,905	0,47	[0,08 - 2,79]	0,409
VM nas primeiras 72h	-0,611	0,703	0,54	[0,14 - 2,15]	0,385
Hemodiálise nas primeiras 72h	-0,124	0,713	0,88	[0,22 - 3,57]	0,862
Reavaliação	0,924	0,662	2,52	[0,69 - 9,22]	0,163

Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

APÊNDICE G**Tabela 24 - Regressão Marginal Logística Backward TT forma A.**

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Intercepto	1,428	0,387	-	-	0,000
Dose acumulada de noradrenalina/100 (mg)	-1,119	0,539	0,33	[0,11 - 0,94]	0,038

$R^2 = 15,9\%$. Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

APÊNDICE H

Tabela 25 - Regressões Marginais Logísticas Univariadas para TT forma B

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
BDNF na alta/100000 (pg/dL)	-0,565	0,989	0,57	[0,08 - 3,95]	0,568
ENE na alta/10 (pg/dL)	0,433	0,323	1,54	[0,82 - 2,90]	0,179
sTREM-1 na alta/1000 (pg/dL)	0,437	0,639	1,55	[0,44 - 5,42]	0,494
IL-2 na alta (pg/dL)	0,459	0,765	1,58	[0,35 - 7,09]	0,549
IL -4 na alta (pg/dL)	0,058	1,229	1,06	[0,10 - 11,79]	0,962
IL-6 na alta/100 (pg/dL)	-1,491	1,159	0,23	[0,02 - 2,18]	0,198
IL-10 na alta (pg/dL)	-1,095	0,662	0,33	[0,09 - 1,22]	0,098
TNF na alta (pg/dL)	1,041	1,132	2,83	[0,31 - 26,02]	0,358
IFN- γ na alta/10 (pg/dL)	-1,891	2,201	0,15	[0,00 - 11,29]	0,390
IL-17A na alta/10 (pg/dL)	1,033	0,528	2,81	[1,00 - 7,91]	0,050
Idade a inclusão/10	-0,171	0,201	0,84	[0,57 - 1,25]	0,396
Anos de estudo/10	1,563	0,647	4,77	[1,34 - 16,97]	0,016
Tempo de permanência na UTI (dias)	-0,094	0,052	0,91	[0,82 - 1,01]	0,072
APACHE II	-0,016	0,043	0,98	[0,91 - 1,07]	0,716
SOFA	-0,100	0,098	0,91	[0,75 - 1,10]	0,307
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	-0,428	0,166	0,65	[0,47 - 0,90]	0,010
Midazolam/1000 (mg)	-0,044	0,548	0,96	[0,33 - 2,80]	0,937
Fentanil/1000 (μ g)	-0,012	0,041	0,99	[0,91 - 1,07]	0,769
Noradrenalina/100 (mg)	-0,971	0,744	0,38	[0,09 - 1,63]	0,192
Dobutamina/1000 (mg)	-0,676	0,473	0,51	[0,20 - 1,29]	0,153
Haloperidol/10 (mg)	0,147	0,098	1,16	[0,96 - 1,40]	0,133
Glicemia capilar média /10 (mg/dL)	-0,007	0,089	0,99	[0,83 - 1,18]	0,934
Lactato (mmol/L)	0,254	0,143	1,29	[0,97 - 1,71]	0,077
PCR/100 (mg/dL)	-9,261	3,403	0,00	[0,00 - 0,07]	0,007
IQCODE-BR	-0,362	0,647	0,70	[0,20 - 2,47]	0,576
Uso de corticoide nas primeiras 72h	-0,938	1,157	0,39	[0,04 - 3,78]	0,418
VM nas primeiras 72h	-0,421	0,676	0,66	[0,17 - 2,47]	0,533
Hemodiálise nas primeiras 72h	0,250	1,272	1,28	[0,11 - 15,54]	0,844
Reavaliação	0,217	0,601	1,24	[0,38 - 4,04]	0,718

Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

APÊNDICE I**Tabela 26 - Regressão Marginal Logística Backward para TT forma B.**

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Intercepto	-0,745	1,036	-	-	0,472
IL-17A na alta/10 (pg/dL)	1,957	0,562	7,08	[2,35 - 21,30]	0,000
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	-0,591	0,221	0,55	[0,36 - 0,85]	0,008
Lactato (mmol/dL)	0,233	0,119	1,26	[1,00 - 1,59]	0,049
PCR/100 (mg/dL)	-1,154	0,376	0,32	[0,15 - 0,66]	0,002

$R^2 = 33,8\%$; Maior VIF = 1,24. Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

APÊNDICE J

Tabela 27 - Regressões Marginais Log-Lineares Univariadas para o Inventário de Ansiedade de Becker

Variáveis	β	E.P. (β)	OR	I.C. 95%	Valor-P
BDNF na alta/100000 (pg/dL)	-0,163	0,221	0,85	[0,55 - 1,31]	0,459
ENE na alta/10 (pg/dL)	-0,311	0,137	0,73	[0,56 - 0,96]	0,023
sTREM-1 na alta/1000 (pg/dL)	0,349	0,167	1,42	[1,02 - 1,97]	0,037
IL-2 na alta (pg/dL)	-0,274	0,225	0,76	[0,49 - 1,18]	0,224
IL-4 na alta (pg/dL)	0,101	0,361	1,11	[0,55 - 2,24]	0,780
IL-6 na alta/100 (pg/dL)	0,111	0,075	1,12	[0,97 - 1,29]	0,135
IL-10 na alta (pg/dL)	0,145	0,065	1,16	[1,02 - 1,31]	0,024
TNF na alta (pg/dL)	0,335	0,346	1,40	[0,71 - 2,76]	0,333
IFN- γ na alta/10 (pg/dL)	0,486	0,074	1,63	[1,41 - 1,88]	0,000
IL-17A na alta/10 (pg/dL)	-0,147	0,237	0,86	[0,54 - 1,37]	0,535
Idade a inclusão/10	0,088	0,082	1,09	[0,93 - 1,28]	0,283
Anos de estudo/10	0,086	0,307	1,09	[0,60 - 1,99]	0,780
Tempo de permanência na UTI (dias)	0,019	0,014	1,02	[0,99 - 1,05]	0,165
APACHE II	0,010	0,016	1,01	[0,98 - 1,04]	0,557
SOFA	0,010	0,031	1,01	[0,95 - 1,07]	0,750
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	-0,051	0,168	0,95	[0,68 - 1,32]	0,760
Midazolam/1000 (mg)	0,130	0,121	1,14	[0,90 - 1,44]	0,281
Fentanil/1000 (μ g)	0,019	0,006	1,02	[1,01 - 1,03]	0,001
Noradrenalina/100 (mg)	-0,227	0,095	0,80	[0,66 - 0,96]	0,017
Dobutamina/1000 (mg)	-0,071	0,136	0,93	[0,71 - 1,22]	0,602
Haloperidol/10 (mg)	0,038	0,026	1,04	[0,99 - 1,09]	0,152
Glicemia capilar média /10 (mg/dL)	0,022	0,032	1,02	[0,96 - 1,09]	0,492
Lactato (mmol/L)	0,076	0,045	1,08	[0,99 - 1,18]	0,091
PCR/100 (mg/dL)	0,178	0,834	1,19	[0,23 - 6,13]	0,831
IQCODE-BR	0,757	0,241	2,13	[1,33 - 3,42]	0,002
Uso de corticoide nas primeiras 72h	0,112	0,208	1,12	[0,74 - 1,68]	0,591
VM nas primeiras 72h	-0,212	0,229	0,81	[0,52 - 1,27]	0,354
Hemodiálise nas primeiras 72h	0,029	0,339	1,03	[0,53 - 2,00]	0,932
Reavaliação	-0,709	0,196	0,49	[0,33 - 0,72]	0,000

Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.

APÊNDICE K

Tabela 28 - Regressões Marginais Logísticas Univariadas para o Inventário de Ansiedade de Becker categórico.

Variáveis	β	E.P. (β)	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
BDNF na alta/100000 (pg/dL)	1,167	0,917	3,21	[0,53 - 19,36]	0,203
ENE na alta/10 (pg/dL)	-0,944	0,461	0,39	[0,16 - 0,96]	0,041
sTREM-1 na alta/1000 (pg/dL)	1,638	0,645	5,14	[1,45 - 18,2]	0,011
IL-2 na alta (pg/dL)	-0,286	0,745	0,75	[0,17 - 3,23]	0,701
IL -4 na alta (pg/dL)	0,528	1,301	1,69	[0,13 - 21,71]	0,685
IL-6 na alta/100 (pg/dL)	0,600	0,577	1,82	[0,59 - 5,65]	0,299
IL-10 na alta (pg/dL)	0,326	0,394	1,38	[0,64 - 3,00]	0,409
TNF na alta (pg/dL)	0,494	1,321	1,64	[0,12 - 21,82]	0,709
IFN- γ na alta/10 (pg/dL)	0,301	0,467	1,35	[0,54 - 3,37]	0,520
IL-17A na alta/10 (pg/dL)	-0,507	0,498	0,60	[0,23 - 1,60]	0,309
Idade a inclusão/10	0,185	0,207	1,20	[0,80 - 1,81]	0,371
Anos de estudo/10	-0,191	0,669	0,83	[0,22 - 3,07]	0,776
Tempo de permanência na UTI (dias)	0,046	0,048	1,05	[0,95 - 1,15]	0,338
APACHE II	0,055	0,047	1,06	[0,96 - 1,16]	0,245
SOFA	0,075	0,085	1,08	[0,91 - 1,27]	0,376
Tempo entre diagnóstico e início do ATB (h)	-0,130	0,463	0,88	[0,35 - 2,17]	0,778
Midazolam/1000 (mg)	0,325	0,419	1,38	[0,61 - 3,15]	0,439
Fentanil/1000 (μ g)	0,080	0,031	1,08	[1,02 - 1,15]	0,010
Noradrenalina/100 (mg)	-0,377	0,236	0,69	[0,43 - 1,09]	0,110
Dobutamina/1000 (mg)	-0,032	0,318	0,97	[0,52 - 1,81]	0,921
Haloperidol/10 (mg)	2,744	1,226	15,55	[1,41 - 171,91]	0,025
Glicemia capilar média /10 (mg/dL)	0,066	0,085	1,07	[0,90 - 1,26]	0,438
Lactato (mmol/L)	0,049	0,156	1,05	[0,77 - 1,43]	0,752
PCR/100 (mg/dL)	0,846	2,639	2,33	[0,01 - 410,82]	0,748
IQCODE-BR	2,029	0,764	7,60	[1,70 - 33,98]	0,008
Uso de corticoide nas primeiras 72h	1,563	1,148	4,78	[0,50 - 45,32]	0,173
VM nas primeiras 72h	0,132	0,607	1,14	[0,35 - 3,75]	0,828
Hemodiálise nas primeiras 72h	-0,447	0,996	0,64	[0,09 - 4,50]	0,653
Reavaliação	-0,915	0,587	0,40	[0,13 - 1,27]	0,119

Abreviaturas: E.P.: erro padrão, OR: odds ratio, I.C. intervalo de confiança.