

Franciani Rodrigues da Rocha<sup>1</sup>, Renata Casagrande Gonçalves<sup>2</sup>, Gabriele da Silveira Prestes<sup>1</sup>, Danusa Damásio<sup>3</sup>, Amanda Indalécio Goulart<sup>2</sup>, Andrielle Aparecida da Silva Vieira<sup>2</sup>, Monique Michels<sup>2</sup>, Maria Inês da Rosa<sup>1</sup>, Cristiane Ritter<sup>2</sup>, Felipe Dal-Pizzol<sup>1</sup>

1. Laboratório de Biomedicina Translacional, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.

2. Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.

3. Centro de Pesquisa, Hospital São José - Criciúma (SC), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 15 de dezembro de 2022

Aceito em 16 de março de 2023

**Autor correspondente:**

Felipe Dal-Pizzol

Universidade do Extremo Sul Catarinense

Avenida Universitária, 1105

CEP: 88801-460 - Criciúma (SC), Brasil

E-mail: fdpizzol@gmail.com

**Editor responsável:** Viviane Cordeiro Veiga

**DOI:** 10.5935/2965-2774.20230422-pt

# Biomarcadores de disfunção neuropsiquiátrica em sobreviventes de unidades de terapia intensiva: um estudo de coorte prospectivo

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os fatores associados aos desfechos neuropsiquiátricos de longo prazo, incluindo biomarcadores, medidos após a alta da unidade de terapia intensiva.

**Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com 65 sobreviventes de unidades de terapia intensiva. A avaliação cognitiva foi realizada por meio do Miniexame do Estado Mental; os sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados por meio da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, e o transtorno de estresse pós-traumático foi avaliado pela Escala de Impacto do Evento-6. Os níveis plasmáticos de beta amiloide (1-42), beta amiloide (1-40), interleucina 10, interleucina 6, interleucina 33, interleucina 4, interleucina 5, fator de necrose tumoral alfa, proteína C-reativa e fator neurotrófico derivado do cérebro foram medidos na alta da unidade de terapia intensiva.

**Resultados:** Das variáveis associadas à terapia intensiva, apenas o *delirium* foi relacionado de forma independente

à ocorrência de comprometimento cognitivo de longo prazo. Além disso, níveis mais altos de interleucina 10 e interleucina 6 foram associados à disfunção cognitiva. Apenas a interleucina 6 foi associada de forma independente à depressão. A ventilação mecânica, os níveis de interleucina 33 e os níveis de proteína C-reativa foram associados de forma independente à ansiedade. Nenhuma variável foi associada de forma independente ao transtorno de estresse pós-traumático.

**Conclusão:** A disfunção cognitiva, bem como os sintomas de depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático, estão presentes em pacientes que sobrevivem a uma doença grave, e alguns desses desfechos estão associados aos níveis de biomarcadores inflamatórios medidos na alta da unidade de terapia intensiva.

**Descritores:** Estado terminal; Resultados de cuidados críticos; Disfunção cognitiva; Ansiedade; Depressão; Delírio; Alta do paciente; Biomarcadores; Unidades de terapia intensiva

## INTRODUÇÃO

Com o avanço da assistência a pacientes graves, houve redução da mortalidade, o que levou à necessidade de analisar o impacto da terapia intensiva nos desfechos de longo prazo.<sup>(1-5)</sup> Os sobreviventes de doenças graves podem desenvolver a síndrome pós-cuidados intensivos (PICS - *post-intensive care syndrome*), um espectro de condições que incluem disfunção cognitiva persistente, fraqueza adquirida e distúrbios psiquiátricos,<sup>(6)</sup> resultando em perda da qualidade de vida.<sup>(7-9)</sup> A PICS pode ser definida como um comprometimento novo ou agravado no estado de saúde física, cognitiva ou mental, que surge e persiste após a hospitalização por doença grave,<sup>(10)</sup> e os estudos globais se concentram em um ou dois parâmetros de PICS.<sup>(6-9)</sup> Essas deficiências físicas, cognitivas e psicológicas persistentes vivenciadas por sobreviventes de unidades de terapia intensiva (UTI) constituem problemas relevantes de saúde pública.<sup>(11)</sup>

Há relatos de que o comprometimento de inúmeros domínios neuropsiquiátricos, que podem afetar direta e negativamente a função do paciente, é observado após a alta da UTI.<sup>(11)</sup> Depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e deficiências cognitivas resultam em danos físicos, psicológicos e, às vezes, financeiros aos pacientes, deteriorando sua qualidade de vida.<sup>(12-14)</sup>

Metanálise recente identificou 60 fatores de risco ao desenvolvimento de PICS, dos quais 33 foram categorizados como pessoais e 27 como relacionados à UTI.<sup>(15)</sup> É interessante notar que a maioria dos fatores de risco a deficiências neuropsiquiátricas não estava relacionada aos cuidados na UTI em si, mas às características pré-mórbidas do paciente.<sup>(11)</sup> Além disso, alguns dos mecanismos propostos para as PICS coincidem com outras doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, depressão e demência e, a partir dessa perspectiva, a inflamação, os fatores neurotróficos e a beta amiloide (A $\beta$ ) podem ser os principais candidatos a biomarcadores das PICS.<sup>(16-18)</sup>

Como a origem das PICS é multifatorial, a análise de biomarcadores pode fornecer informações valiosas sobre os mecanismos subjacentes.<sup>(18)</sup> Pesquisas anteriores associaram a inflamação ao desenvolvimento de disfunção cerebral aguda.<sup>(19-21)</sup> Com foco nas PICS, alguns estudos coletaram biomarcadores na admissão à UTI e os associaram a desfechos de longo prazo.<sup>(22-24)</sup> Há poucos relatos associando biomarcadores após a resolução da doença aguda, ou seja, após a alta da UTI ou do hospital,<sup>(25,26)</sup> e desfechos de longo prazo. A inflamação na alta da UTI pode estar independentemente associada à mortalidade em 1 ano em pacientes com sepse.<sup>(26)</sup> Além disso, demonstramos, em um estudo retrospectivo, que concentrações elevadas de interleucina (IL)-6 e IL-10 circulantes na alta hospitalar estavam associadas à disfunção cognitiva de longo prazo em sobreviventes de UTI.<sup>(25)</sup>

Este estudo teve como objetivo avaliar os fatores associados a desfechos neuropsiquiátricos de longo prazo, incluindo biomarcadores medidos após a alta da UTI. Nossa hipótese é a de que, mesmo após a alta da UTI, a inflamação, os fatores neurotróficos e a A $\beta$  ainda têm impacto sobre os desfechos neuropsiquiátricos de longo prazo.

## MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte prospectivo em um único centro, aprovado pelos Conselhos de Revisão Institucional de nossa universidade (protocolo 1.993.271) e hospital (protocolo 1.824.369). Todos os pacientes ou seus substitutos forneceram consentimento por escrito antes da inclusão no estudo.

## Cenário e pacientes

A amostra do presente estudo consistiu em todos os pacientes que foram admitidos em uma UTI de 20 leitos de um hospital universitário de atendimento terciário no sul do estado de Santa Catarina, de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2017. Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes com idade > 18 anos internados na UTI por  $\geq$  72 horas (internações médicas ou cirúrgicas urgentes) ou  $\geq$  120 horas (internações cirúrgicas eletivas), hospitalizados entre 24 e 120 horas após a alta da UTI e aqueles que forneceram consentimento para participar do estudo. Os critérios de exclusão foram os seguintes: pacientes transferidos de outra UTI, alta da UTI para casa ou outro hospital, internados na UTI devido a cuidados paliativos exclusivos ou causas neurológicas e doença neurodegenerativa prévia.

## Procedimentos

Todos os pacientes que receberam alta da UTI foram examinados diariamente, e aqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram considerados qualificados. O paciente foi convidado a participar do estudo entre 24 e 120 horas após a alta da UTI. Nesse momento, foram coletados dados sobre características sociodemográficas, admissão à UTI e intervenção na UTI. A gravidade da doença foi avaliada pelo *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) 3. A disfunção orgânica foi avaliada pelo escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). As comorbidades foram integradas ao índice de comorbidade de Charlson, que incluiu 19 comorbidades em um índice ponderado, que prevê o risco de morte em 1 ano de hospitalização. O *delirium* foi medido usando o Método de Avaliação da Confusão Mental na UTI (CAM-ICU - *Confusion Assessment Method for ICU*) como parte dos cuidados habituais do paciente. Além disso, foram coletados o diagnóstico referido de ansiedade e depressão e o índice de Barthel antes da admissão à UTI. Foram também coletados 5mL de sangue para a medição de biomarcadores.

Quatro meses após a alta hospitalar, a cognição e os sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados no ambulatório da universidade.

## Avaliação cognitiva

O Miniexame do Estado Mental (MEEM) foi realizado para avaliar a função cognitiva. Os seguintes escores de corte foram usados para classificar os pacientes como portadores de deficiência cognitiva: < 24 com ensino superior; < 23 com 6 a 12 anos de estudo; < 22 com menos de 6 anos de estudo; e < 21 para analfabetos.<sup>(27)</sup>

## Sintomas de ansiedade e depressão

Os sintomas foram avaliados por meio da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS - *Hospital Anxiety and Depression Scale*).<sup>(28,29)</sup> Foram considerados os seguintes escores de corte para a subescala de ansiedade (HADS-A) e a subescala de depressão (HADS-D): zero a 7 pontos, ansiedade ou depressão improvável; 8 a 11 pontos, possível ansiedade ou depressão; 12 a 21 pontos, provável ansiedade ou depressão. Assim, depressão e ansiedade foram definidas como HADS  $\geq$  8 pontos.

## Transtorno de estresse pós-traumático

O TEPT foi avaliado usando a Escala de Impacto do Evento-6 (IES-6 - *Impact of Event Scale-6*), com pontuação de corte de 1,75.<sup>(30)</sup>

## Determinação de biomarcadores

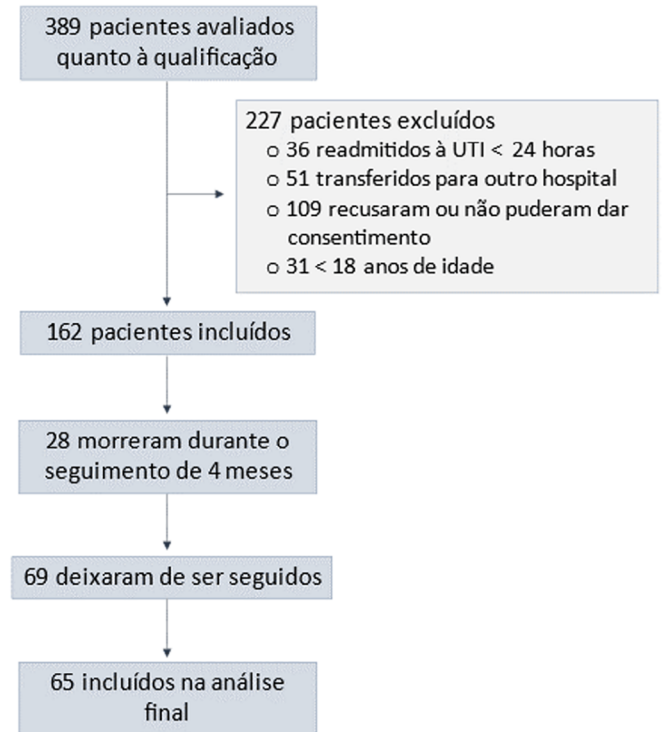
Os níveis plasmáticos de  $A\beta$  (1-42),  $A\beta$  (1-40), IL-10, IL-6, IL-33, IL-4, IL-5, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$  - *tumor necrosis factor alpha*), proteína C-reativa (PCR) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF - *brain-derived neurotrophic factor*) foram avaliados usando kits de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) de R&D. Todos os marcadores, exceto a PCR, foram expressos em pg/mL. A PCR foi expressa em ng/mL.

## Análise estatística

A análise inferencial dos dados foi realizada com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. As variáveis contínuas são resumidas como média  $\pm$  desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQ). A homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene. As variáveis categóricas são apresentadas como números e porcentagens e foram comparadas por meio de testes do qui-quadrado. A regressão binária foi usada para avaliar os fatores de risco independentes de desfechos. Na análise univariada, o modelo incluiu apenas variáveis com valor de  $p < 0,25$ . Como a ventilação mecânica, o uso de sedação e o *delirium* tinham associação clinicamente relevante (estatística V de Cramer 0,83;  $p < 0,00001$  entre ventilação mecânica e sedação, 0,50;  $p = 0,001$  entre ventilação mecânica e *delirium* e 0,38;  $p = 0,012$  entre sedação e *delirium*), a variável com valor de  $p$  mais baixo para cada resultado na análise univariada foi incluída no modelo final. Os resultados da análise univariada são apresentados como valores de  $p$  e os da regressão binária, como riscos relativos e intervalos de confiança de 95%. Em todas as análises, valor de  $p < 0,05$  foi considerado como indicador de significância estatística.

## RESULTADOS

De janeiro a dezembro de 2017, 389 pacientes foram examinados após receberem alta da UTI (Figura 1). Desses, 227 pacientes foram excluídos: 36 foram readmitidos à UTI dentro de 24 horas, 31 tinham idade  $< 18$  anos, 51 receberam alta para outro hospital dentro de 24 horas, e 109 não puderam ou se recusaram a dar consentimento. Dos 162 pacientes restantes, 28 morreram durante o seguimento de 4 meses, e outros 69 pacientes deixaram de ser seguidos. Assim, ao fim do seguimento de 4 meses, 65 pacientes foram incluídos na análise de disfunção cognitiva, depressão, ansiedade e TEPT. As características gerais de toda a amostra são apresentadas na tabela 1. Ao comparar as características basais dos 69 pacientes que deixaram de ser seguidos com as dos 65 pacientes incluídos, não foi encontrada diferença significativa (dados não apresentados).



**Figura 1** - Fluxograma dos pacientes incluídos. UTI - unidade de terapia intensiva.

O primeiro desfecho avaliado foi a presença de disfunção cognitiva, sendo que 23 (35%) pacientes a apresentaram (Tabela 2). Entre as variáveis associadas à terapia intensiva, apenas o *delirium* foi significativamente relacionado à ocorrência de disfunção cognitiva de longo prazo ( $p = 0,034$ ). Além disso, níveis elevados de IL-10 ( $p = 0,007$ ) e IL-5 ( $p = 0,044$ ) foram associados à disfunção cognitiva na análise univariada. Na análise de regressão, a única variável clínica associada de

**Tabela 1** - Características gerais dos pacientes incluídos

Características	
Idade (anos)	53 ± 17
Sexo masculino	40 (62)
Índice de comorbidade de Charlson	1,94 ± 1,7
Tipo de admissão	
Clínica	38 (58)
Cirúrgica, planejada	1 (1,5)
Cirúrgica, não planejada	26 (40)
SAPS 3	59 ± 13
SOFA	3,5 ± 2,6
Vasopressor, sim	34 (52)
Sedação, sim	19 (29)
Ventilação mecânica, sim	28 (43)
Delirium, sim	9 (14)
Infecção nosocomial, sim	16 (25)
Duração da internação na UTI	5 (3 - 10)
Diagnóstico prévio de ansiedade	15 (23)
Diagnóstico prévio de depressão	19 (29)
Índice de Barthel	91 ± 15

UTI - unidade de terapia intensiva; SAPS - *Simplified Acute Physiologic Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. Resultados expressos como média ± desvio-padrão, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

forma independente à disfunção cognitiva foi a presença de *delirium* durante a internação na UTI. Três marcadores inflamatórios diferentes foram associados de forma independente à disfunção cognitiva de longo prazo: IL-6, IL-10 e IL-5.

Dos 65 pacientes, 40 (62%) apresentaram depressão 4 meses após a alta. Nenhuma variável relacionada aos cuidados e apenas um biomarcador (IL-6) foram associados à depressão na análise univariada (Tabela 3). É interessante notar que apenas os níveis de IL-6 foram independentemente associados à depressão em nossa amostra. Além disso, 37 (57%) pacientes apresentaram ansiedade, e somente a ventilação mecânica e os níveis de IL-33 e PCR foram significativamente associados a esse desfecho na análise univariada (Tabela 4). Entretanto, nenhuma das variáveis foi associada de forma independente à ansiedade nessa amostra.

Apresentaram sintomas de TEPT 13 (20%) sobreviventes; no entanto, nenhuma variável medida foi associada ao TEPT nas análises uni ou multivariada (Tabela 5).

**Tabela 2** - Preditores independentes de disfunção cognitiva após 4 meses da alta da unidade de terapia intensiva

	Disfunção cognitiva		Valor de p*	RR (IC95%)†
	Não n = 42	Sim n = 23		
Idade (anos)	56 ± 16	48 ± 17	0,09	0,98 (0,94 - 1,02)
Sexo masculino	26 (62)	14 (61)	0,93	
Índice de comorbidade de Charlson	2,05 ± 1,79	1,74 ± 1,54	0,49	
SAPS 3	59 ± 12	58 ± 16	0,97	
SOFA	3,8 ± 2,7	3,1 ± 2,2	0,32	
Vasopressor, sim	23 (55)	11 (48)	0,59	
Sedação, sim	10 (24)	9 (39)	0,19	
Ventilação mecânica, sim	15 (36)	13 (57)	0,10	
Delirium, sim	3 (7)	6 (26)	0,034	9,1 (1,5 - 54)
Infecção nosocomial, sim	9 (21)	7 (30)	0,42	
Diagnóstico prévio de ansiedade, sim	11 (26)	4 (17)	0,42	
Diagnóstico prévio de depressão, sim	12 (28)	7 (30)	0,87	
Índice de Barthel anterior	92 ± 14	90 ± 16	0,75	
Aβ 1-42	49 ± 61	46 ± 41	0,79	
Aβ 1-40	12 ± 17	16 ± 31	0,53	
IL-10	28 ± 8	43 ± 33	0,007	1,07 (1,02 - 1,13)
IL-6	1.653 ± 1.278	2.387 ± 1.933	0,07	1 (1 - 1,001)
IL-33	84 ± 3,5	85 ± 5,9	0,44	
TNF	8,5 ± 6,3	7 ± 1,7	0,28	
IL-4	70 ± 65	85 ± 53	0,35	
IL-5	10 ± 7,3	16 ± 13	0,044	1,07 (1 - 1,16)
PCR	47 ± 64	32 ± 28	0,31	
BDNF	109 ± 39	110 ± 39	0,87	

RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; SAPS - *Simplified Acute Physiologic Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; Aβ - beta amiloide; IL - interleucina; TNF - fator de necrose tumoral; PCR - proteína C-reativa; BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro. \* Baseado em uma análise univariada; † baseado em um modelo de regressão binária que incluiu idade, *delirium*, interleucinas 10, 6 e 5. Resultados expressos como média ± desvio-padrão e n (%).

**Tabela 3** - Preditores independentes de depressão 4 meses após a alta da unidade de terapia intensiva

	Depressão		Valor de p*	RR (IC95%)†
	Não n = 25	Sim n = 40		
Idade (anos)	54 ± 17	53 ± 17	0,76	
Sexo masculino	16 (64)	24 (60)	0,74	
Índice de comorbidade de Charlson	1,88 ± 1,87	1,98 ± 1,6	0,82	
SAPS	58 ± 15	59 ± 12	0,75	
SOFA	3,7 ± 2,6	3,3 ± 2,5	0,59	
Vasopressor, sim	10 (40)	24 (60)	0,11	0,42 (0,13 - 1,36)
Sedação, sim	8 (32)	10 (25)	0,69	
Ventilação mecânica, sim	11 (44)	17 (42)	0,90	
Delirium, sim	2 (8)	7 (18)	0,28	
Infecção nosocomial, sim	9 (36)	7 (17)	0,09	2,6 (0,75 - 9)
Diagnóstico prévio de ansiedade, sim	4 (16)	11 (28)	0,28	
Diagnóstico prévio de depressão, sim	7 (28)	12 (30)	0,86	
Índice de Barthel anterior	90 ± 17	93 ± 10	0,38	
Aβ 1-42	48 ± 39	48 ± 63	0,96	
Aβ 1-40	12 ± 25	14 ± 21	0,70	
IL-10	35 ± 27	32 ± 18	0,62	
IL-6	1.583 ± 1.263	2.440 ± 1.868	0,031	1 (1 - 1,001)
IL-3	84 ± 5,1	84 ± 4,1	0,89	
TNF	7,2 ± 1,9	8,4 ± 6,4	0,36	
IL-4	88 ± 78	67 ± 47	0,24	1,00 (0,99 - 1,01)
IL-5	12 ± 8,4	12 ± 10	0,81	
PCR	29 ± 21	50 ± 66	0,07	0,99 (0,97 - 1,01)
BDNF	106 ± 28	111 ± 44	0,59	

RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; SAPS - *Simplified Acute Physiologic Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; Aβ - beta amiloide; IL - interleucina; TNF - fator de necrose tumoral; PCR - proteína C-reativa; BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro. \* Baseado em uma análise univariada; † baseado em um modelo de regressão binária que incluiu vasopressor, infecção nosocomial, interleucinas 4 e 6 e proteína C-reativa. Resultados expressos como média ± desvio-padrão e n (%).

**Tabela 4** - Preditores independentes de ansiedade após 4 meses da alta da unidade de terapia intensiva

	Ansiedade		Valor de p*	RR (IC95%)†
	Não n = 28	Sim n = 37		
Idade (anos)	52 ± 18	54 ± 16	0,54	
Sexo masculino	16 (57)	24 (65)	0,52	
Índice de comorbidade de Charlson	1,68 ± 1,54	2,14 ± 1,8	0,28	
SAPS	60 ± 14	58 ± 13	0,53	
SOFA	3,6 ± 2,5	3,4 ± 2,6	0,68	
Vasopressor, sim	14 (50)	20 (54)	0,74	
Sedação, sim	6 (21)	13 (35)	0,22	
Ventilação mecânica, sim	16 (57)	12 (32)	0,046	3,1 (0,95 - 10)
Delirium, sim	3 (10)	6 (16)	0,52	
Infecção nosocomial, sim	5 (18)	11 (30)	0,27	
Diagnóstico prévio de ansiedade, sim	6 (21)	9 (24)	0,78	
Diagnóstico prévio de depressão, sim	7 (25)	12 (32)	0,51	
Índice de Barthel anterior	92 ± 17	91 ± 12	0,64	
Aβ 1-42	44 ± 43	51 ± 63	0,60	
Aβ 1-40	13 ± 18	14 ± 26	0,95	
IL-10	34 ± 25	33 ± 19	0,89	
IL-6	1.605 ± 1.233	2.145 ± 1.760	0,17	1,00 (0,99 - 1,00)
IL-33	83 ± 3,3	85 ± 5,1	0,043	0,86 (0,74 - 1,01)

Continua...

...continuação

	Ansiedade		Valor de p*	RR (IC95%)†
	Não n = 28	Sim n = 37		
TNF	6,9 ± 1,4	8,8 ± 6,7	0,096	0,87 (0,68 - 1,01)
IL-4	78 ± 69	74 ± 55	0,8	
IL-5	12 ± 8,9	12 ± 10	0,88	
PCR	28 ± 23	52 ± 68	0,049	0,98 (0,96 - 1,0)
BDNF	115 ± 53	104 ± 23	0,31	

RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; SAPS - *Simplified Acute Physiologic Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; A $\beta$  - beta amiloide; IL - interleucina; TNF - fator de necrose tumoral; PCR - proteína C-reativa; BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro. \* Baseado em uma análise univariada; † baseado em um modelo de regressão binária, que incluiu ventilação mecânica, interleucinas 6 e 33, fator de necrose tumoral e proteína C-reativa. Resultados expressos como média  $\pm$  desvio-padrão e n (%).

**Tabela 5 - Preditores independentes de transtorno de estresse pós-traumático 4 meses após a alta da unidade de terapia intensiva**

	Transtorno de estresse pós-traumático		Valor de p*	RR (IC95%)†
	Não n = 52	Sim n = 13		
Idade (anos)	55 ± 17)	47 ± 15	0,15	0,98 (0,94 - 1,02)
Sexo masculino	32 (62)	8 (62)	1,0	
Índice de comorbidade de Charlson	1,96 ± 1,83)	1,85 ± 1,06	0,82	
SAPS	59 ± 14)	55 ± 9	0,18	0,98 (0,93 - 1,03)
SOFA	3,3 ± 2,1)	4,3 ± 3,9	0,38	
Vasopressor, sim	28 (54)	6 (46)	0,61	
Sedação, sim	15 (29)	4 (31)	0,89	
Ventilação mecânica, sim	22 (42)	6 (46)	0,80	
Delirium, sim	8 (15)	1 (8)	0,47	
Infecção nosocomial, sim	14 (27)	2 (15)	0,38	
Diagnóstico prévio de ansiedade, sim	11 (21)	4 (30)	0,46	
Diagnóstico prévio de depressão, sim	16 (31)	3 (23)	0,58	
Índice de Barthel anterior	93 ± 14	85 ± 18	0,20	0,97 (0,94 - 1,01)
A $\beta$ 1-42	46 ± 58	55 ± 42	0,63	
A $\beta$ 1-40	14 ± 25	12 ± 12	0,83	
IL-10	32 ± 17	40 ± 35	0,24	1,01 (0,98 - 1,03)
IL-6	1.512 ± 817	2.013 ± 1.695	0,30	
IL-33	84 ± 4,6	84 ± 4,0	0,57	
TNF	7,9 ± 5,7	8,1 ± 1,7	0,95	
IL-4	75 ± 64	76 ± 49	0,99	
IL-5	13 ± 10	11 ± 7,7	0,50	
PCR	46 ± 59	26 ± 24	0,25	
BDNF	110 ± 42	106 ± 16	0,75	

RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; SAPS - *Simplified Acute Physiologic Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; A $\beta$  - beta amiloide; IL - interleucina; TNF - fator de necrose tumoral; PCR - proteína C-reativa; BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro. \* Baseado em uma análise univariada; † baseado em um modelo de regressão binária que incluiu idade, SAPS e índice de Barthel prévio. Resultados expressos como média  $\pm$  desvio-padrão e n (%).

## DISCUSSÃO

Demonstramos aqui que, além das variáveis relacionadas à doença grave, os biomarcadores inflamatórios também estavam relacionados a esses desfechos de longo prazo, mesmo quando coletados após a alta da UTI. Esse resultado é diferente de estudos anteriores, em que o sangue foi coletado nos primeiros dias de internação na UTI e poderia fornecer novos entendimentos sobre como a inflamação persistente de baixo grau observada em sobreviventes afetaria os desfechos de longo prazo,<sup>(9)</sup> o que ajudaria a entender melhor e a projetar estudos destinados a prevenir ou tratar as PICS.<sup>(31,32)</sup>

Os mecanismos envolvidos nas alterações neurocognitivas tardias incluem inflamação e apoptose neuronal, que consequentemente causam atrofia cerebral.<sup>(33,34)</sup> Acredita-se que os insultos sistêmicos de doenças críticas podem levar a danos à barreira hematoencefálica, resultando, consequentemente, em neuroinflamação e lesão neuronal aguda.<sup>(35)</sup> As evidências apontam para a associação de biomarcadores plasmáticos de inflamação, disfunção endotelial, danos à barreira hematoencefálica e danos neuronais com a presença de *delirium*,<sup>(36-38)</sup> o qual foi recentemente associado a desfechos de longo prazo.<sup>(39,40)</sup> Demonstramos aqui que três diferentes

marcadores inflamatórios foram independentemente associados ao comprometimento cognitivo de longo prazo (IL-6, IL-10 e IL-5). A IL-6 e a IL-10 estão frequentemente relacionadas a desfechos de longo prazo em pacientes graves, incluindo mortalidade,<sup>(41)</sup> doença cardiovascular<sup>(42)</sup> e comprometimento cognitivo.<sup>(25)</sup> Não era esperado que os níveis de IL-5 estivessem associados à disfunção cognitiva. A IL-5 é uma citocina prototípica de células T *helper* tipo 2 (Th2), e acredita-se que a IL-33 tenha um efeito protetor sobre a inflamação cerebral e o declínio cognitivo.<sup>(43)</sup> Outro fator intrigante é que A $\beta$  (1-40) e A $\beta$  (1-42) não estão relacionados ao comprometimento cognitivo de longo prazo. Esperava-se, a partir de modelos animais, que um aumento nesses marcadores estivesse relacionado à função cognitiva de longo prazo.<sup>(44,45)</sup> A inflamação e a formação de A $\beta$  é um fenômeno bem conhecido; no entanto, não pudemos observar isso em nossa coorte, sendo que os níveis de A $\beta$  (1-40) e A $\beta$  (1-41) foram associados ao risco de demência.<sup>(46)</sup>

A morbidade psicológica é persistente, e os sintomas observados de depressão e ansiedade nesses pacientes podem afetar negativamente sua qualidade de vida. A IL-6 foi independentemente associada à depressão; entretanto, a ansiedade foi associada aos níveis de IL-33 e PCR. Além disso, nenhum biomarcador foi associado ao TEPT. Pelo menos em modelos animais, a ansiedade e a depressão são eventos fortemente associados.<sup>(47)</sup> O estresse crônico leve causa ansiedade e depressão, está associado à disfunção cognitiva de longo prazo e potencializa a disfunção observada em sobreviventes da sepse.<sup>(48,49)</sup> Acredita-se que o estresse crônico e a inflamação se combinam para comprometer a função vascular e cerebral. Os aumentos resultantes nas citocinas pró-inflamatórias e na ativação microglial impulsionam a patologia cerebral, levando à depressão e ao comprometimento cognitivo leve.<sup>(50)</sup> Infelizmente, não conseguimos determinar uma relação clara entre as citocinas e os estados depressivos e ansiosos 4 meses após a alta hospitalar. Isso indica que essas disfunções não estão relacionadas nessa população ou indica apenas uma limitação do nosso estudo e deve ser avaliado com mais detalhes.

Alguns aspectos de nosso estudo devem ser observados. Em primeiro lugar, observaram-se aproximadamente 50% de abandono do seguimento durante o período de seguimento de 4 meses, e é provável que tenhamos deixado de seguir mais pacientes com deficiência que não puderam comparecer ao nosso ambulatório. No entanto, as características basais foram semelhantes quando comparamos esses dois grupos de pacientes. Em segundo lugar, foi decidido que o sangue deveria ser coletado após a alta da UTI; assim, os biomarcadores medidos não refletem

a resposta inflamatória aguda relacionada à doença crítica, mas provavelmente são um indicador da inflamação crônica de baixo grau observada em sobreviventes, resultando em diferentes implicações fisiopatológicas quando comparados com os resultados de outros estudos. Em condições ideais, a coleta de sangue na admissão à UTI, na alta da UTI, na alta hospitalar e na avaliação ambulatorial proporcionaria uma compreensão mais abrangente do impacto dos biomarcadores sobre os resultados neuropsicológicos de longo prazo e, para isso, um esforço multicêntrico é altamente relevante. Em terceiro lugar, os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) podem refletir melhor as modificações específicas do cérebro que poderiam gerar resultados neuropsiquiátricos. No entanto, a obtenção do LCR não é rotineiramente empregada no tratamento de pacientes graves. Nesse contexto, o uso de biomarcadores plasmáticos é mais relevante do ponto de vista clínico, apesar do fato de que ele pode perder algumas informações fornecidas apenas pelos biomarcadores do LCR. Em quarto lugar, a avaliação inicial do estado cognitivo do paciente e dos sintomas de ansiedade, depressão ou TEPT não foi possível devido à natureza das condições da UTI. Assim, analisamos os sintomas prevalentes e não os incidentes. Essa é uma limitação intrínseca a quase todos os estudos nesse campo. Em quinto lugar, devido ao pequeno número de eventos em função do tamanho limitado da amostra, a análise de regressão pode ser de baixa potência; portanto, é importante ter essa limitação em mente ao interpretar os resultados aqui apresentados.

## CONCLUSÃO

A disfunção cognitiva, bem como os sintomas de depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático, estão presentes em pacientes que sobrevivem a uma doença grave. Entretanto, embora a inflamação tenha sido um caminho comum entre todos os resultados medidos, não houve um único biomarcador comum que previsse as disfunções cerebrais medidas neste estudo.

## AGRADECIMENTOS

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina/Ministério da Saúde/Departamento de Ciência e Tecnologia/ Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/ Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina - Programa de Pesquisa para o SUS (FAPESC/MS-DECIT/CNPq/ SES-SC – PPSUS - 2016TR2201); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 306383/2018-7).

## REFERÊNCIAS

1. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Bienvenu OJ, Needham DM. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):796-809.
2. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med.* 2011;39(2):371-9.
3. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive care syndrome: an overview. *J Transl Int Med.* 2017;5(2):90-2.
4. Paul N, Ribet Buse E, Knauth AC, Nothacker M, Weiss B, Spies CD. Effect of ICU care bundles on long-term patient-relevant outcomes: a scoping review. *BMJ Open.* 2023;13(2):e070962.
5. Loss SH, Nunes DS, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SR. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(1):87-95.
6. Pereira S, Cavaco S, Fernandes J, Moreira I, Almeida E, Seabra-Pereira F, et al. Long-term psychological outcome after discharge from intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30(1):28-34.
7. Wintermann GB, Petrowski K, Weidner K, Strauß B, Rosendahl J. Impact of post-traumatic stress symptoms on the health-related quality of life in a cohort study with chronically critically ill patients and their partners: age matters. *Crit Care.* 2019;23(1):39.
8. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, Haneuse SJ, Carson SS, Curtis JR, et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA.* 2010;303(8):763-70.
9. Barichello T, Sayana P, Giridharan VV, Arumanayagam AS, Narendran B, Della Giustina A, et al. Long-term cognitive outcomes after sepsis: a translational systematic review. *Mol Neurobiol.* 2019;56(1):186-251.
10. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012;40(2):502-9.
11. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787-94.
12. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, et al. Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med.* 2017;45(3):446-53.
13. Brück E, Schandl A, Bottai M, Sackey P. The impact of sepsis, delirium, and psychological distress on self-rated cognitive function in ICU survivors—a prospective cohort study. *J Intensive Care.* 2018;6:2.
14. Brown SM, Bose S, Banner-Goodspeed V, Dinglas VD, Hopkins RO, Jackson JC, Mir-Kasimov M, Needham DM, Sevin CM; Addressing Post Intensive Care Syndrome 01 (APICS-01) study team. Approaches to addressing post-intensive care syndrome among intensive care unit (ICU) survivors: a narrative review. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(8):947-56.
15. Lee M, Kang J, Jeong YJ. Risk factors for post-intensive care syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care.* 2020;33(3):287-94.
16. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol.* 2015;14(8):823-32.
17. Michels M, Michelon C, Damásio D, Vitali AM, Ritter C, Dal-Pizzol F. Biomarker predictors of delirium in acutely ill patients: a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2019;32(3):119-36.
18. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, 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.* 2011;15(6):R297.
19. MacLulich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res.* 2008;65(3):229-38.
20. Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, Pinto BB, Dyson A, de Miranda AS, et al. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(3):R106.
21. van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, De Rooij SE. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(9):1704-9.
22. Hughes CG, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, McNeil JB, Pandharipande PP, et al. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. *Intensive Care Med.* 2018;44(3):345-55.
23. Darden DB, Brakenridge SC, Efron PA, Ghita GL, Fenner BP, Kelly LS, et al. Biomarker evidence of the persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) in chronic critical illness (CCI) after surgical sepsis. *Ann Surg.* 2021;274(4):664-73.
24. Mankowski RT, Anton SD, Ghita GL, Brumback B, Darden DB, Bihorac A, et al. Older adults demonstrate biomarker evidence of the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS) after sepsis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77(1):188-96.
25. Maciel M, Benedet SR, Lunardelli EB, Delziovo H, Domingues RL, Vuolo F, et al. Predicting long-term cognitive dysfunction in survivors of critical illness with plasma inflammatory markers: a retrospective cohort study. *Mol Neurobiol.* 2019;56(1):763-7.
26. Soussi S, Sharma D, Jüni P, Lebovic G, Brochard L, Marshall JC, Lawler PR, Herridge M, Ferguson N, Del Sorbo L, Feliot E, Mebazaa A, Acton E, Kennedy JN, Xu W, Gayat E, Dos Santos CC; FROG-ICU; CCCTBG trans-trial group study for InFACT - the International Forum for Acute Care Trialists. Identifying clinical subtypes in sepsis-survivors with different one-year outcomes: a secondary latent class analysis of the FROG-ICU cohort. *Crit Care.* 2022;26(1):114.
27. Rosa RG, Kochhann R, Berto P, Biason L, Maccari JG, De Leon P, et al. More than the tip of the iceberg: association between disabilities and inability to attend a clinic-based post-ICU follow-up and how it may impact on health inequalities. *Intensive Care Med.* 2018;44(8):1352-4.
28. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression measurement scale HAD]. *Rev Saúde Publica.* 1995;29(5):355-63. Portuguese.
29. Marcolino JA, Mathias LA, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Allli LA. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. *Rev Bras Anestesiol.* 2007;57(1):52-62.
30. Hosey MM, Leoutsakos JS, Li X, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Parker AM, et al. Screening for posttraumatic stress disorder in ARDS survivors: validation of the Impact of Event Scale-6 (IES-6). *Crit Care.* 2019;23(1):276.
31. Dong CH, Gao CN, An XH, Li N, Yang L, Li DC, et al. Nocturnal dexmedetomidine alleviates post-intensive care syndrome following cardiac surgery: a prospective randomized controlled clinical trial. *BMC Med.* 2021;19(1):306.
32. Wang S, Hammes J, Khan S, Gao S, Harrawood A, Martinez S, et al. Improving Recovery and Outcomes Every Day after the ICU (IMPROVE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):196.
33. Cunningham C. Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(4):945-53.
34. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1306-16.
35. Mazeraud A, Rigny C, Bouchereau E, Benhanem S, Bozza FA, Sharshar T. Septic associated encephalopathy: a comprehensive review. *Neurotherapeutics.* 2020;17(2):392-403.
36. Hayhurst CJ, Patel MB, McNeil JB, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, et al. Association of neuronal repair biomarkers with delirium among survivors of critical illness. *J Crit Care.* 2020;56:94-9.
37. Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195659.



38. Tomasi CD, Vuolo F, Generoso J, Soares M, Barichello T, Quevedo J, et al. Biomarkers of delirium in a low-risk community-acquired pneumonia-induced sepsis. *Mol Neurobiol.* 2017;54(1):722-6.
39. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, et al. Association of hypoactive and hyperactive delirium with cognitive function after critical illness. *Crit Care Med.* 2020;48(6):e480-8.
40. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):213-22.
41. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1242-7.
42. Menéndez R, Méndez R, Aldás I, Reyes S, Gonzalez-Jimenez P, España PP, et al. Community-acquired pneumonia patients at risk for early and long-term cardiovascular events are identified by cardiac biomarkers. *Chest.* 2019;156(6):1080-91.
43. Fung IT, Sankar P, Zhang Y, Robison LS, Zhao X, D'Souza SS, et al. Activation of group 2 innate lymphoid cells alleviates aging-associated cognitive decline. *J Exp Med.* 2020;217(4):e20190915.
44. Gasparotto J, Girardi CS, Somensi N, Ribeiro CT, Moreira JCF, Michels M, et al. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid- $\beta$  accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment. *J Biol Chem.* 2018;293(1):226-44.
45. Michelon C, Michels M, Abatti M, Vieira A, Borges H, Domingui D, et al. The role of secretase pathway in long-term brain inflammation and cognitive impairment in an animal model of severe sepsis. *Mol Neurobiol.* 2020;57(2):1159-69.
46. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol.* 2006;5(8):655-60.
47. Dal-Pizzol F, de Medeiros GF, Michels M, Mazeraud A, Bozza FA, Ritter C, et al. What animal models can tell us about long-term psychiatric symptoms in sepsis survivors: a systematic review. *Neurotherapeutics.* 2021;18(2):1393-413.
48. Steckert AV, Domingui D, Michels M, Abelaira HM, Tomaz DB, Sonai B, et al. The impact of chronic mild stress on long-term depressive behavior in rats which have survived sepsis. *J Psychiatr Res.* 2017;94:47-53.
49. Savi FF, de Oliveira A, de Medeiros GF, Bozza FA, Michels M, Sharshar T, et al. What animal models can tell us about long-term cognitive dysfunction following sepsis: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;124:386-404.
50. Hayley S, Hakim AM, Albert PR. Depression, dementia and immune dysregulation. *Brain.* 2021;144(3):746-60.