

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO *STRICTO SENSU* EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

ALINE REIS DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO CEREBRAL EM PACIENTES COM SEPSE
GRAVE: ESTUDO OBSERVACIONAL E ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE
MEDICAMENTOS E DISFUNÇÃO CEREBRAL AGUDA EM PACIENTES
SÉPTICOS.**

Rio de Janeiro

2017

ALINE REIS DA SILVA

AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO CEREBRAL EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE: ESTUDO OBSERVACIONAL E ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS E DISFUNÇÃO CEREBRAL AGUDA EM PACIENTES SÉPTICOS.

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr Fernando Augusto Bozza e Prof^a. Dra Lusiele Guaraldo

Rio de Janeiro

2017

Silva, Aline Reis da .

Avaliação da disfunção cerebral em pacientes com sepse grave: estudo observacional - Associação entre o uso de medicamentos e disfunção cerebral aguda em pacientes sépticos. / Aline Reis da Silva. - Rio de Janeiro, 2017.
87 f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2017.

Orientador: Fernando Augusto Bozza.

Co-orientadora: Lusiele Guaraldo.

Bibliografia: f. 34-39

1. Delirium. 2. Encefalopatia associada à sepse. 3. Antidepressivos. 4. Uso de medicamentos. I. Título.

ALINE REIS DA SILVA

AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO CEREBRAL EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE: ESTUDO OBSERVACIONAL E ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS E DISFUNÇÃO CEREBRAL AGUDA EM PACIENTES SÉPTICOS.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza

Prof^a. Dra. Lusiele Guaraldo

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Cássia Righy
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/FIOCRUZ

Prof^a. Dra. Rosane Vianna Jorge
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof. Dr. Pedro Martins Pereira Kurtz
Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer - IEC

Aos meus amados pais e tia M^a Efigênia (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

À Deus por me dar fé, sabedoria e esperança a cada dia.

Aos meus pais Anivaldo e M^a do Carmo pelo amor e apoio incondicional. Por serem exemplos de coragem e bondade.

Ao meu noivo Luiz Felipe por todo amor, paciência e companheirismo.

Aos meus familiares por sempre me apoiarem e em especial minha tia M^a Efigênia (*in memorian*) por todo cuidado.

À amiga Grazielle por sempre estar ao meu lado.

Aos meus amigos, por compreenderem minha ausência nesse período.

Aos colegas de classe pelos momentos de descontração e ajuda mútua.

Ao Jorge Salluh por todo suporte e aprendizado.

Ao Pedro Kurtz por toda ajuda e atenção nas análises.

A Lígia Rabello e a Cássia Righy por toda disponibilidade que sempre tiveram comigo.

Aos meus orientadores, Fernando Bozza e Lusiele Guaraldo, por acreditarem na minha capacidade, pelo incentivo e por todo ensinamento.

Silva. A. L. **Avaliação da disfunção cerebral em pacientes com sepse grave: estudo observacional E Associação entre o uso de medicamentos e disfunção cerebral aguda em pacientes sépticos.** Rio de Janeiro, 2017. 88f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

Resumo

Introdução: A disfunção cerebral associada à sepse é uma alteração neurológica aguda da consciência, que inclui *delirium* e coma, e normalmente ocorre de forma precoce no curso da sepse, além de ser um preditor de mortalidade. A disfunção cerebral associada à sepse é uma complicação ainda pouco estudada, mas frequente em pacientes sob cuidados intensivos. O uso de algumas classes de medicamentos, tais como os psicofármacos, pode estar associado a uma maior frequência de disfunção cerebral aguda nesse grupo de pacientes. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo descrever o uso prévio de medicamentos e avaliar sua associação com o desenvolvimento de disfunção cerebral aguda em pacientes com sepse adquirida na comunidade. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo envolvendo duas unidades de terapia intensiva, no qual foram incluídos pacientes com sepse adquirida na comunidade, com idade \geq 18 anos. Foi aplicado questionário para registrar o uso de medicamentos de modo contínuo ou esporádico nos 15 dias anteriores à internação na UTI. O acompanhamento dos pacientes foi limitado aos primeiros 14 dias de internação ou até alta/óbito da UTI. A disfunção cerebral aguda foi definida pela presença de *delirium* ou coma. A ferramenta utilizada para o diagnóstico de *delirium* foi o CAM-ICU. Coma foi avaliado através da aplicação do RASS (\leq -4) para pacientes sedados e pela escala de Glasgow (m 7) para pacientes não sedados. **Resultados:** Foram incluídos 110 pacientes. A prevalência de disfunção cerebral aguda foi de 27,3%, com taxa de mortalidade hospitalar de 53,3% entre os pacientes com disfunção cerebral. O uso contínuo de medicamentos previamente à internação foi relatado por 90,6% dos participantes, sendo mais frequentes o uso dos medicamentos que atuam no aparelho cardiovascular (60%), aparelho digestivo e metabolismo (52,7%) e sistema nervoso (38,2%). Os antidepressivos foram os psicofármacos mais utilizados, sendo o seu uso prévio associado ao desenvolvimento da disfunção cerebral. **Conclusão:** Foi observada associação entre o uso prévio de antidepressivos e a disfunção cerebral aguda em pacientes sépticos. Apesar de esperada, a associação entre o uso de benzodiazepínico e a disfunção cerebral aguda não foi demonstrada neste estudo.

Palavras-chave: *Delirium*, Encefalopatia associada à sepse, antidepressivos, uso de medicamentos.

Silva. A. L. **Avaliação da disfunção cerebral em pacientes com sepse grave: estudo observacional É Associação entre o uso de medicamentos e disfunção cerebral aguda em pacientes sépticos.** Rio de Janeiro, 2017. 88f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

Abstract

Introduction: Brain dysfunction associated with sepsis is an acute neurological alteration of consciousness, which includes delirium and coma, and usually occurs precociously in the course of sepsis, in addition to being a predictor of mortality. Brain dysfunction associated with sepsis is a complication that has not yet been studied, but is frequent in patients under intensive care. The use of some classes of medications, such as psychoactive drugs, may be associated with a higher frequency of acute brain dysfunction in this group of patients. **Objectives:** The present study aims to describe the prior use of drugs and to evaluate their association with the development of acute brain dysfunction in patients with community acquired sepsis. **Methods:** This is a prospective cohort study involving two intensive care units, which included patients with community acquired sepsis, aged \geq 18 years. A questionnaire was applied to register the use of medications continuously or sporadically in the 15 days prior to admission to the ICU. Patient follow-up was limited to the first 14 days of hospitalization or until ICU discharge / death. Acute brain dysfunction was defined as the presence of delirium or coma. The tool used for the diagnosis of delirium was the CAM ICU. Coma was assessed by applying the RASS (\leq -4) for sedated patients and by the Glasgow scale (\leq 7) for non-sedated patients. **RESULTS:** A total of 110 patients were included. The prevalence of acute brain dysfunction was 27.3%, with a hospital mortality rate of 53.3% among patients with brain dysfunction. The continuous use of medications prior to hospitalization was reported by 90.6% of the participants, being more frequent the use of drugs that work in the cardiovascular (60%), digestive and metabolic (52.7%) and nervous (2%). Antidepressants were the most commonly used psychotropic drugs, and their prior use was associated with the development of brain dysfunction. **Conclusion:** An association between the prior use of antidepressants and acute brain dysfunction was observed in septic patients. Although expected, the association between benzodiazepine use and acute brain dysfunction has not been demonstrated in this study.

Keywords: Delirium, Sepsis-Associated encephalopathy, antidepressive agents, drug utilization

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP	American College of Chest Physicians
ATC	The Anatomical Therapeutic Chemical
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CAM-ICU	Confusion Assessment Method in a Intensive Care Unit
DAS	Delirium Associado à Sepse
DEX	Dexmedetomidina
EAS	Encefalopatia Associada à Sepse
EUA	Estados Unidos da America
HPP	História Patológica Progressa
ILAS	Instituto Latino Americano de Sepse
JAMA	Journal of the American Medical Association
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica
SOFA	Sepsis-Related Organ Failure Assessment
SPREAD	Sepsis Prevalence Assessment Database
SAPS III	Simplified Acute Physiology Score
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de inclusão de pacientes incluídos no estudo SAE, 2015 a 2016.....	16
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios para diagnóstico de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), Sepses, Sepses Grave e Choque Séptico propostos pela ACCP, 1991.....	3
---	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais dos pacientes com sepse grave ou choque séptico incluídos no estudo durante o período de 2015 a 2016 (N=110).....	17
Tabela 2: Dados clínicos dos pacientes que desenvolveram Disfunção Cerebral Aguda (N=110).....	19
Tabela 3: Dados clínicos dos pacientes que desenvolveram <i>delirium</i> ou coma.....	20
Tabela 4: Uso prévio de medicamentos em pacientes com sepse grave e choque séptico incluídos no estudo durante o período de 2015 a 2016 (N=106).....	21
Tabela 5: Prevalência de uso prévio à internação de fármacos pelos pacientes incluídos no estudo no período de 2015 a 2016, de acordo com a classificação ATC (WHO, 2016) (N=110).....	22
Tabela 6: Uso prévio à internação de psicofármacos pelos participantes incluídos no estudo no período de 2015 a 2016 (N=42).....	24
Tabela 7: Uso de medicamentos contínuos por participantes segundo o desenvolvimento de disfunção cerebral (N=106).....	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia da Sepsis	1
1.2 Definição de Sepsis.....	2
1.3 Disfunção Cerebral Associada à Sepsis.....	4
1.4 Medicamentos Associados ao Desenvolvimento de <i>Delirium</i>	7
2 JUSTIFICATIVA	10
3 OBJETIVOS	11
3.1 Objetivo Geral.....	11
3.2 Objetivos Específicos.....	11
4 MÉTODOS	11
4.1 Desenho do Estudo	11
4.2 Aspectos Éticos	11
4.3 População.....	11
4.4 Coleta de Dados	12
4.4.1 Avaliação Neurológica	14
4.4.2 Uso de Medicamentos e História Patológica	14
4.5 Análise de Dados.....	15
5 RESULTADOS	15
6 DISCUSSÃO	26
7 CONCLUSÃO.....	33
8 REFERÊNCIAS.....	34
ANEXO I . APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA	44
ANEXO II . CHECKLIST DE INCLUSÃO.....	45
ANEXO III . FICHA DE COLETA DE DADOS	57
ANEXO IV - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	71

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da Sepses

A sepsis representa um problema clínico de alta relevância, devido seu alto custo e frequente letalidade (ANGUS; van der POLL, 2013), tornando-se um desafio global do cuidado médico (SINGER et al., 2016). Estima-se que em todo o mundo mais de 20 milhões de pessoas sejam afetadas anualmente. Os custos econômicos diretos ligados à sepsis nos Estados Unidos da América (EUA) variam de US\$17 a 24 bilhões por ano (LAGU et al, 2012). Quase um terço dos sobreviventes de sepsis é readmitido em hospitais após 30 dias de alta (ORTEGO et al., 2015).

Sepsis e sepsis grave são as principais causas de morte entre pacientes críticos, em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) não coronariana (MAYR et al., 2014). Apesar dos avanços obtidos na terapêutica de suporte e na terapia antimicrobiana, sua mortalidade continua sendo extremamente elevada, tornando-se um sério problema de saúde pública (ILAS, 2016).

Nos EUA, a sepsis grave é responsável por 2% das admissões hospitalares, sendo metade dos casos tratados em unidades de terapia intensiva, o que corresponde a 10% das admissões nestes setores (ANGUS; van der POLL, 2013). Entre os anos 1979 e 2000, Martin et al (2003) analisaram 750 milhões de internações hospitalares nos EUA, identificando mais de 10 milhões de casos de sepsis. A idade média dos pacientes foi de 60 anos, no entanto essa idade vem aumentando à medida que a população envelhece.

Recente estudo observacional conduzido na Austrália e Nova Zelândia avaliou, retrospectivamente, a mortalidade de pacientes com sepsis grave e choque séptico no período de 2000 a 2012. Dentre os mais de 100 mil pacientes com sepsis grave incluídos, observou-se uma redução da mortalidade de 35% para 18,4% com uma redução anual absoluta de 1,3% no período (KAUKONEN et al, 2014).

No Brasil alguns estudos multicêntricos mostram o impacto da sepsis no tempo de permanência na UTI e mortalidade hospitalar. No estudo BASES (SILVA et al., 2004), realizado em 5 unidades de terapia intensiva de São Paulo e Santa Catarina, com pacientes de idade média de 65,2 anos, a taxa de mortalidade foi de 33,9% para sepsis, 46,9% para sepsis grave e 52,2% para choque séptico. A taxa de

mortalidade global em 28 dias foi de 21,8% e o tempo médio de permanência na UTI foi de 2 dias. Comparando os dados brasileiros com de outros países de variados níveis de desenvolvimento, o estudo Progress (BEALE et al., 2009) realizado com mais de 12.000 pacientes com sepse grave de 276 UTIs de 37 países, mostrou que a mortalidade hospitalar nas UTIs brasileiras foi de 67,4% enquanto que a taxa global observada no estudo foi de 49,6%. O Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS) concluiu recentemente um estudo (ainda não publicado), que ajuda a dar a dimensão do problema no Brasil. Denominado SPREAD (Sepsis Prevalence Assessment Database), o estudo consistiu na avaliação, em um único dia, de 229 UTI de vários estados, abrangendo 794 pacientes. Foi constatado uma prevalência de 29,6%, ou seja, 1/3 dos leitos de UTI do país estavam ocupados por pacientes com sepse grave e choque séptico. A letalidade global foi de 55%. A mortalidade na região Sudeste foi de 51,2%, menor do que a das demais regiões (Centro-Oeste: 70%, Nordeste: 58,3%, Sul: 57,8% e Norte: 57,4%) (ILAS, 2016). Os custos médios associados à sepse foram avaliados no estudo COSTS (SOGAYAR et al., 2008), que incluiu 21 UTIs brasileiras, e estimou custos de 9.632 dólares por paciente, sendo o custo médio da diária de UTI de 934 dólares por paciente.

1.2 Definição de Sepse

Em 1991, o American College of Chest Physicians (ACCP) e a Society of Critical Care Medicine (SCCM), se reuniram com objetivo de estabelecer as definições para síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave, e choque séptico (quadro 1). O uso dessas definições visa ajudar clínicos e pesquisadores que trabalham com sepse (BONE et al., 1992).

Em 2001 foi realizada uma nova conferência para rever as definições estabelecidas em 1992. Essa nova conferência tinha como objetivo identificar pontos fortes e fracos das definições propostas anteriormente e identificar formas de melhorar a precisão, a confiabilidade e a utilidade do diagnóstico clínico de sepse, ou seja, aumentar a especificidade das definições até então vigentes. Concluiu-se, então, que os conceitos da conferência anterior eram apropriados e úteis, e que não existiam evidências que justificassem mudanças nas definições propostas pela ACCP/SCCM. No entanto, essa nova conferência colaborou para o entendimento de

diversos outros aspectos ligados às manifestações da resposta inflamatória, como a presença do edema e do balanço hídrico positivo, decorrentes do aumento da permeabilidade capilar e a hiperglicemia. Em termos práticos, entretanto, a antiga classificação ainda é a mais utilizada. (LEVY et al., 2003).

Quadro 1. Critérios para diagnóstico de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), Sepse, Sepse Grave e Choque Séptico propostos pela ACCP, 1991	
Termo	Critério
SIRS	2 ou mais dos critérios a seguir:
	Temperatura > 38°C ou < 36°C
	Frequência Cardíaca > 90/min
	Frequência respiratória > 20 movimentos/ minutos (alternativamente PaCO ₂ < 32 mmHg ou paciente sob ventilação mecânica);
	Número de leucócitos no sangue periférico > 12.000/mm ³ ou < 4.000/mm ³ .
Sepse	Critérios de SIRS com infecção presumida ou infecção diagnosticada
Sepse Grave	Sepse associada a disfunção orgânica
Choque Séptico	Hipotensão associada à sepse que não responde a reposição volêmica adequada.

BONE et al., 1992.

Em 2016 o *Journal of the American Medical Association* (JAMA), publicou atualizações da definição para sepse e choque séptico. Uma força-tarefa foi composta por grandes nomes da terapia intensiva (SINGER et al., 2016), para que a nova definição fosse submetida a várias sociedades ao redor do mundo para validação (SEYMOUR et al., 2016). A justificativa para a necessidade de uma nova definição de sepse se baseou nos avanços do conhecimento fisiopatológico da doença, assim como ao maior número de recursos de suporte de vida disponíveis nas UTI, principalmente em países desenvolvidos, além de a definição antiga ter uma elevada sensibilidade e relativa inespecificidade para os critérios de diagnóstico (ABRAHAM et al., 2016).

De acordo com as novas definições, sepse é uma disfunção orgânica com perigo à vida causada por uma resposta desregulada à infecção e os critérios clínicos para o diagnóstico se baseiam em infecção documentada ou suspeita,

acompanhada de um aumento de 2 ou mais pontos no escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Esse parâmetro está relacionado com uma mortalidade hospitalar superior a 10%. O choque séptico foi definido como sepse associada a importantes anormalidades circulatórias, metabólicas e celulares, capazes de aumentar substancialmente a mortalidade. Os pacientes com choque séptico podem ser clinicamente identificados pela necessidade de tratamento com vasopressor para manutenção da pressão arterial média maior ou igual a 65mmHg e lactato maior que 2mmol/L, mesmo após adequada reposição volêmica. Esta combinação é associada a taxas de mortalidade hospitalares maiores do que 40% (SINGER et al., 2016). Como uma forma de melhorar a triagem de pacientes sépticos em locais que não dispõem de recursos para realizar exames laboratoriais rapidamente e assim otimizar seu tratamento, a força-tarefa sugeriu a criação de um escore de triagem denominada quickSOFA (qSOFA). Basicamente, o qSOFA seria um identificador de pacientes com alto risco de óbito ou de permanecer na UTI por mais de três dias baseado apenas em dados clínicos sem necessidade de coleta de exames adicionais. Os critérios usados são: pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg, frequência respiratória maior que 22 por minuto e alteração do estado mental (índice de glasgow < 15). Cada variável conta um ponto no escore, portanto ele vai de 0 a 3. Uma pontuação igual ou maior a 2 indica maior risco de mortalidade ou permanência prolongada na UTI (SINGER et al., 2016).

1.3 Disfunção Cerebral Associada à Sepse

Os pacientes com sepse grave e choque séptico estão predispostos a desenvolverem múltiplas disfunções orgânicas. Recentemente, foi evidenciada a importância do comprometimento cerebral no paciente com sepse, suas relações com outras disfunções orgânicas e seu peso no prognóstico (EBERSOLDT; SHARSHAR; ANNANE, 2007). A disfunção cerebral associada à sepse é uma alteração neurológica aguda da consciência, que inclui *delirium* e coma, e normalmente ocorre de forma precoce no curso da sepse (IWASHYNA et al., 2010).

É bem aceito que o cérebro pode ser acometido durante a sepse e o choque séptico. A encefalopatia associada à sepse (EAS) ou *delirium* associado à sepse (DAS) é uma das primeiras disfunções orgânicas a se estabelecer, é frequente, mas

pouco reconhecida (EBERSOLDT; SHARSHAR; ANNANE, 2007). A disfunção cerebral é caracterizada por um início agudo com comprometimento da função cognitiva que pode variar entre lentidão do pensamento, falta de atenção, desorientação, agitação, até torpor e coma (SONNEVILLE et al., 2013).

Uma encefalopatia de gravidade variada, com um espectro de gravidade variando entre confusão intermitente ao coma profundo tem sido relatada entre 9 a 70% dos pacientes com sepse (EBERSOLDT; SHARSHAR; ANNANE, 2007). As consequências desta disfunção cerebral ainda estão sendo estabelecidas, no entanto há evidências crescentes que a presença de uma disfunção autonômica central contribua para as alterações hemodinâmicas encontradas nos pacientes com choque séptico e a presença de disfunção cerebral parece ser um determinante independente de mau prognóstico em pacientes com sepse (SHARSHAR et al., 2003). Alguns estudos sugerem a associação entre disfunção cerebral e aumento da morbidade e mortalidade em pacientes com sepse grave (SHARSHAR et al., 2004; NGUYEN et al, 2006). Salluh et al (2015), em revisão sistemática, observou que o *delírium* foi detectado em quase um terço dos pacientes críticos, e está fortemente associado com o aumento da mortalidade hospitalar, mesmo após o ajuste para gravidade da doença. Estima-se que pacientes que evoluem com disfunção cerebral tenham 49% de probabilidade a mais de morrer em comparação a indivíduos com sepse sem alteração neurológica (ELY et al., 2004). O delirium também está associado a um maior tempo sob ventilação mecânica. (SALLUH, et al, 2015).

A hospitalização na terapia intensiva tem sido relacionada à disfunção cognitiva tardia, incluindo perda substancial de coeficiente de inteligência, (HOPKINS; JACKSON, 2006; WINTERS et al., 2010) alterações na memória, atenção, concentração, além de perda de qualidade de vida (HOPKINS et al 2004; IWASHYNA et al., 2010). A redução significativa nas taxas de mortalidade de pacientes com sepse grave e choque séptico nos últimos anos, resultou em uma crescente população de sobreviventes (KAUKONEN et al., 2014) que frequentemente evoluem com um declínio significativo na capacidade funcional e na qualidade de vida, que pode persistir por anos (SINGER et al., 2016). Consequências cognitivas e neuropsicológicas da sepse contribuem diretamente para este cenário (IWASHYNA et al., 2010). Outras linhas de evidências têm demonstrado que a disfunção cerebral aguda não está ligada apenas à perda

cognitiva e de qualidade de vida, mas também é um fator independente de mortalidade na terapia intensiva (RUSSELL et al., 2000).

O comprometimento cognitivo em longo prazo tem sido observado tanto em pacientes mais idosos quanto em pacientes mais jovens. No entanto, os pacientes mais idosos, especialmente os com distúrbios neurológicos pré-existentes, parecem ser mais suscetíveis a um declínio rápido e permanente (LEMAY et al., 2014).

Iwashyna et al. (2010) estudaram o efeito da sepse sobre o declínio cognitivo em uma coorte de 27.000 idosos acompanhados por 8 anos. Estes autores observaram que após um episódio de sepse houve um aumento significativo na probabilidade de desenvolvimento de disfunção cognitiva que persistiu ao longo dos 8 anos de seguimento. Após um episódio de sepse, o risco de comprometimento cognitivo moderado a grave aumentou em 3 vezes, de 6,1 para 16,7% entre aqueles que tiveram sepse. Extrapolando os dados, os autores estimaram que a sepse pode contribuir para 20.000 novos casos de comprometimento cognitivo moderado ou grave nos Estados Unidos a cada ano.

O desenvolvimento de *delirium* em pacientes críticos está associado a um risco de morte e disfunção cognitiva três vezes superior aos que não desenvolvem *delirium*. Esses dados mostram que o *delirium* não é um simples estado de transição entre o coma e estado normal de vigília, uma vez que ocorre igualmente naqueles que desenvolvem coma quanto nos que não desenvolvem (ELY et al., 2004). O *delirium* persistente, com duração de 2 dias ou mais, tem pior prognóstico e maior mortalidade atribuída em relação ao *delirium* rapidamente reversível em pacientes críticos (PATEL et al, 2014). Outra estratificação de gravidade do *delirium* que vem sendo estudada é o *delirium* subsindrômico. Quando o paciente apresenta alguma pontuação no CAM-ICU (*Confusion Assessment Method in a Intensive Care Unit*), mas sem critérios definidos de *delirium*, configura-se o *delirium* subsindrômico. Esses pacientes apresentam mortalidade aumentada em relação àqueles sem alteração neurológica, mas inferior àqueles com critérios definidos de *delirium* (OUIMET et al., 2007).

É necessário associar a monitorização da sedação e do *delirium*, através do método de duas etapas para avaliação da consciência. O primeiro passo se refere à avaliação da sedação, que é quantificada pela escala de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS), cuja pontuação varia de -5 (paciente incapaz de ser

despertado) até +4 (paciente agressivo, violento, levando a perigo imediato da equipe de saúde), se a pontuação for maior ou igual a -3, deve-se então seguir para o segundo passo, que é a avaliação do *delirium*, através da aplicação do CAM-ICU (ELY, 2014).

A detecção da disfunção cerebral aguda em UTI é baseada na avaliação neurológica diária. Temos à disposição instrumentos clínicos para o diagnóstico de disfunção cerebral de pacientes críticos, como o CAM-ICU. Neste teste, cinco critérios são utilizados para o diagnóstico de *delirium*: a instalação aguda, a característica flutuante, a falta de atenção, o pensamento desorganizado e o nível de consciência alterado (SONNEVILLE et al., 2013).

1.4 Medicamentos Associados ao Desenvolvimento de *Delirium*

Medicamentos sedativos e analgésicos frequentemente usados para alcançar o conforto do paciente na UTI têm sido associados ao desenvolvimento do *delirium*. Seu uso pode resultar em uma maior duração da permanência na UTI, maior custo dos cuidados, além do *delirium* ser um preditor de morte.

Os sedativos podem ser utilizados para uma sedação leve (paciente responsivo a comandos) à profunda (não responsivo ao estímulo doloroso). Múltiplos estudos demonstraram consequências negativas da sedação profunda e prolongada *versus* benefícios da sedação leve. O uso de escalas de sedação, protocolos para minimizar o consumo de sedativos, o uso de medicamentos não benzodiazepínicos parece estar associado a menor tempo de ventilação mecânica, menores incidências de *delirium* e de disfunção cognitiva tardia (BARR et al., 2013). Dentre os sedativos, a classe mais frequentemente associada à ocorrência de disfunção cerebral aguda é a dos benzodiazepínicos (PANDHARIPANDE et al, 2008).

A administração de benzodiazepínicos, especialmente por infusão contínua, em pacientes despertos e sem *delirium*, aumenta o risco de *delirium* em adultos criticamente doentes e deve, por conseguinte, ser usado com cautela (ZAAL et al., 2015). O uso de midazolam, por exemplo, comumente presente em protocolos de sedação na UTI, foi considerado fator de risco independente para a transição para o *delirium* [Odds ratio (OR) 2,75 (CI 1,43-5,26, p = 0,002)] (PANDHARIPANDE et al., 2008).

Outras classes de medicamentos também administrados frequentemente em pacientes críticos parecem induzir ao *delirium*, como anticolinérgicos, anti-histamínicos, antibióticos e corticosteróides. (PANDHARIPANDE et al., 2008). Entretanto, uma revisão sistemática mostrou que os opióides, os benzodiazepínicos e os anti-histamínicos estão associados a um risco maior para *delirium*. As evidências para associação de corticosteroides, antiparkinsonianos, anti-histamínicos H₂, antidepressivos tricíclicos e oxibutinina ainda são poucas e portanto os riscos associados ao *delirium* são incertos, porém não podem ser excluídos (CLEGG; YOUNG et al., 2011).

Recentemente foi demonstrado que a hipoatividade colinérgica crônica representa um fator importante de disfunção cerebral aguda em pacientes com sepse (SONNEVILLE et al, 2013). Medicamentos anticolinérgicos e seus metabólitos podem induzir *delirium* através de antagonismo competitivo aos receptores muscarínicos pós-sinápticos amplamente distribuídos na região do prosencéfalo basal (SONNEVILLE et al., 2013; AGS, 2015). De acordo com revisão sistemática, o aumento da carga anti-colinérgica pode estar associado a uma redução da função cognitiva (FOX et al, 2014).

Modificações na neurotransmissão noradrenérgica também podem estar presentes na EAS. Estudo realizado por Pandharipande et al. (2010) mostrou que a utilização de dexmedetomidina (DEX), um agonista seletivo dos receptores adrenérgicos alfa-2, está associado a menor disfunção cerebral e melhores desfechos em pacientes sépticos comparados a benzodiazepínicos como o midazolam. Nesse estudo observou-se que pacientes sépticos tratados com DEX tiveram menor duração de disfunção cerebral aguda, menor probabilidade diária de desenvolver delirium, menor tempo de ventilação mecânica e melhora na sobrevivência em 28 dias em comparação com pacientes tratados com benzodiazepínicos (Pandharipande et al, 2010). Mais recentemente, uma metáanálise realizada com ensaios clínicos randomizados controlados, mostrou que o uso de DEX está associado a redução na incidência de delirium em pacientes críticos na UTI (PASIN et al, 2014). Em outra metáanálise de ensaios randomizados em cirurgia não cardíaca em paciente crítico, ventilados mecanicamente, reforça que os benzodiazepínicos estão associados a um tempo de permanência na UTI mais prolongado e à dependência prolongada da ventilação mecânica quando comparados com

alternativas não-benzodiazepínicas (propofol e dexmedetomidina) (FRASER et al., 2013).

Os pacientes idosos são especialmente suscetíveis ao desenvolvimento de *delirium* por determinadas classes de medicamentos. Isto se deve às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias do envelhecimento consequentes às alterações na composição corporal e nas funções renais e hepáticas, bem como à frequente utilização de medicamentos por esse grupo etário. Os fármacos ansiolíticos benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos, os opióides, sedativos, anti-histamínicos H2, corticosteróides e aqueles com fortes propriedades anticolinérgicas (antidepressivos, os antimuscarínicos, os anti-histamínicos H1 de primeira geração, alguns antikarpinsonianos, antipsicóticos, antiarrítmicos e antiespasmódicos) são listados no método de Beers (que tem sua última versão publicada em 2015 pela Sociedade Americana de Geriatria (AGS, 2015) e no método STOPP/START desenvolvido na Europa por Gallagher et al (2008) entre os potencialmente inapropriados para idosos.

A maioria dos estudos recomenda que se evite o uso prolongado de benzodiazepínicos pelo idoso (COOK et al, 2007), pois entre outras consequências, o uso prolongado tem sido associado a algum tipo de disfunção cognitiva (BILLIOTI de GATE et al, 2012) .Os idosos podem ser especialmente suscetíveis a esse efeito, já que o medicamento pode intensificar patologias preexistentes que envolvam a cognição (BERNIK, 2010). Contudo, apesar das recomendações, a utilização crônica de benzodiazepínicos entre idosos permanece muito elevada e tende a aumentar com a idade (PRÉVILLE et al, 2012)

Na perspectiva de desenvolvimento de estratégias terapêuticas de prevenção e tratamento do *delirium*, é importante mencionar os estudos com as estatinas. Utilizadas como agentes hipolipemiantes, as estatinas são consideradas medicamentos potencialmente úteis na prevenção e tratamento de *delirium* (MORANDI et al., 2014) por meio de seus efeitos antiinflamatórios capazes de modular as vias moleculares da inflamação e ativação da micróglia, mecanismos chave na patogênese do delirium (MORANDI et al., 2011). Estudo de coorte prospectivo realizado em um hospital do Reino Unido, que incluiu 470 pacientes, mostrou que após ajuste para idade, sexo e gravidade diária da doença, a terapia com estatina foi associada a um menor risco de delirium, sugerindo que o uso

contínuo de estatinas poderia reduzir a disfunção cerebral (PAGE et al., 2014). No mesmo sentido, estudo multicêntrico envolvendo 763 pacientes nos EUA, mostrou que o uso de estatinas na UTI foi associado a menor incidência do delirium precocemente em pacientes sépticos, e tardiamente quando o paciente não era séptico. Além disso, a interrupção do uso pré-hospitalar de estatinas durante a permanência na UTI foi associada a um aumento do delirium (MORANDI et al., 2014). O papel das estatinas na prevenção do *delirium* ainda está em avaliação e mais estudos prospectivos também são necessários (SERAFIM et al, 2015).

Apesar dos estudos mostrarem associação entre o uso de determinados medicamentos e *delirium*, o uso prévio como papel de risco para o desenvolvimento de *delirium* é escasso na literatura.

2 JUSTIFICATIVA

O presente estudo se insere no projeto "Avaliação da disfunção cerebral em pacientes com sepse grave: Estudo observacional", realizado com 300 pacientes de duas unidades de terapia intensiva no Brasil, que tem como objetivos definir a prevalência, prognóstico e fatores de risco associados à presença de disfunção cerebral aguda e disfunção neuropsicológica a longo prazo em pacientes com sepse admitidos na UTI.

A disfunção cerebral associada à sepse é uma complicação ainda pouco estudada, mas prevalente em pacientes sob cuidados intensivos. O uso de algumas classes de medicamentos como os psicofármacos, pode estar associado a uma maior frequência de disfunção cerebral aguda nesse grupo de pacientes. Contudo, os estudos farmacoepidemiológicos com esta população são escassos.

Desta forma, a avaliação da associação do uso de medicamentos prévio a internação e a disfunção cerebral em pacientes sépticos, pode contribuir para a compreensão deste problema bem como para implementação de estratégias preventivas, voltadas ao uso mais racional de medicamentos e redução da morbimortalidade hospitalar.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o uso de medicamentos previamente à internação na UTI e sua associação com a disfunção cerebral aguda em pacientes com sepse internados em cuidados intensivos.

3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever os medicamentos utilizados previamente à internação em UTI.
2. Estimar a associação entre uso prévio de classes específicas de fármacos e a ocorrência da disfunção cerebral.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, envolvendo duas unidades de terapia intensiva no Brasil: Hospital Copa D ϕ r e Hospital Quinta D ϕ r.

O estudo foi realizado em duas fases: Fase I . Foram coletados dados de base no momento da admissão, com intuito de caracterizar a população de pacientes do ponto de vista sócio-demográfico, clínico e neurológico, assim como uso de medicamentos; Fase II . Acompanhamento dos pacientes durante a internação.

4.2 Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/Copa D ϕ r, sob CAAE nº 45035015.3.1001.5249 (Anexo 1) e cadastrado junto à Coordenação de Pesquisa do INI sob nº 1132.

4.3 População

A população de estudo foi composta por pacientes adultos internados na unidade de terapia intensiva com sepse grave ou choque séptico por infecção

adquirida na comunidade que concordaram em participar do estudo, no período de 15/08/2015 a 15/09/2016.

Foram incluídos pacientes com idade maior que 18 anos e diagnóstico de sepse grave ou choque séptico por infecção adquirida na comunidade. Foram excluídos os pacientes com alta probabilidade de morte dentro de 48h ou cuja expectativa de permanência de UTI fosse <48h; os hospitalizados há mais de 48 horas antes da inclusão no estudo ou transferidos de outra unidade com mais de 48 horas da internação, os pacientes em *home care* ou história de afasia; com diagnóstico prévio de esquizofrenia, transtorno bipolar ou etilismo; os que não falam português ou apresentam surdez e aqueles com diagnóstico prévio de demência.

4.4 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada através da aplicação de questionários e fichas pré-testados (Anexos 2 e 3). Os dados foram inseridos na base de dados RedCap para posterior análise.

Diariamente, o médico plantonista ou médico coordenador local realizava uma primeira triagem através de busca dos pacientes internados na UTI que preenchessem os critérios de inclusão e que tivessem até 48 horas de internação. Posteriormente, uma enfermeira previamente treinada abordava o familiar ou acompanhante para aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 4).

Após ser consentida a participação do paciente no estudo uma segunda triagem foi realizada, utilizando a escala de Lawton (LAWTON; BRODY, 1969), com o objetivo de avaliar o estado funcional do paciente, atividades básicas (como comer, realizar higiene pessoal sozinho e etc.) e atividades que envolvem a capacidade cognitiva (como fazer compras, lidar com dinheiro, cozinhar, tratar da lida da casa e telefonar). Esta avaliação define até que ponto as pessoas podem manter uma vida independente no dia-a-dia, o que depende de funções cognitivas tais como a memória e atenção, por exemplo. A finalidade da triagem dos pacientes com essa escala foi a detecção de pacientes com demência não diagnosticados previamente e pacientes muito dependentes.

Na fase I foram coletados dados para caracterizar a população do ponto de vista clínico, neurológico e sócio-demográfico, além do histórico de uso de medicamentos. Os dados basais coletados incluem informações clínicas e laboratoriais referentes à história clínica pregressa e atual, uso prévio de medicamentos, dados sócio-demográficos e avaliação neurofisiológica estão enumerados abaixo:

- Número do prontuário
- Data de nascimento
- Sexo
- Principal categoria diagnóstica que motivou a internação na UTI (sepse grave ou choque séptico)
- Dados relacionados ao uso de álcool e drogas
- Uso de medicamentos
- Comorbidades

Os dados da fase II foram coletados por médicos intensivistas treinados por um médico coordenador local. Nessa fase foi realizado o acompanhamento dos pacientes através da coleta de dados de seguimento clínico e laboratoriais, limitados aos primeiros 14 dias de internação ou até alta/óbito da UTI. Durante a visita de alta foi coletado o status vital e a data da alta da UTI.

Para todos os pacientes foram realizadas as seguintes avaliações:

- Classificação de gravidade de sepse (sepse grave e choque séptico)
- SAPS III (Simplified Acute Physiology Score) (Dia da internação)
- SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) (Dia da Internação)
- RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) (Diário . 14 dias)
- CAM-ICU (Diário . 14 dias)
- Exame Neurológico (Diário . 14 dias)
- Medicamentos psicoativos e antibióticos administrados durante a internação. (Diário . 14 dias)

4.4.1 Avaliação Neurológica

A disfunção cerebral aguda foi definida pela presença de delirium ou coma. A ferramenta utilizada para o diagnóstico de *delirium* foi o CAM-ICU, ferramenta amplamente utilizada em UTIs, que tem a vantagem de permitir a avaliação do *delirium* em pacientes sob ventilação mecânica. Coma foi avaliado através da aplicação do RASS (≤ -4) para pacientes sedados e pela escala de Glasgow (m8) para pacientes não sedados (ELY et al., 2004).

A avaliação neurológica foi realizada diariamente até o 14º dia ou até a alta da UTI se esta ocorreu antes dos 14 dias, a fim de detectar coma, delirium, movimentos anormais, síndromes extrapiramidais e sinais neurológicos focais.

A escolha de 14 dias de acompanhamento foi baseada no fato de que o *delirium* ocorre dentro das primeiras 2 semanas em 80% dos casos (incluindo 30% nos primeiros 3 dias de admissão) e tem a duração de cerca de 3 dias, em média, e a sepse dura menos de 2 semanas na maioria dos casos. Tipo e dose de sedativos, escala de sedação (RASS), nível de sedação alvo e interrupção da sedação foram avaliados diariamente pelo médico intensivista.

Os pacientes que desenvolveram *delirium* e coma durante a internação, foram classificados com a forma mais grave de disfunção cerebral, neste caso o coma.

4.4.2 Uso de Medicamentos e História Patológica

Na fase I foram coletados dados referentes à história patológica pregressa (HPP) bem como o uso de medicamentos de modo contínuo ou esporádico nos 15 dias anteriores à internação na UTI, utilizando um questionário estruturado e pré-testado. O questionário foi respondido por entrevista com o paciente ou o responsável legal.

Classificação de Medicamentos Contínuo e Esporádicos:

- Uso contínuo . uso diário, de forma crônica.

- Uso esporádico . quando o paciente faz uso de vez em quando. Considerando também medicamento que tenha feito uso apenas uma vez durante os últimos 15 dias

Com relação ao uso de medicamentos, esse questionário dispõe de informações referentes ao nome comercial, dose e posologia, sendo solicitado a receita ou até mesmo as caixas dos medicamentos para conferência e esclarecimento de dúvidas.

Os medicamentos foram descritos segundo classificação ATC (*The Anatomical Therapeutic Chemical*) da Organização Mundial de Saúde (ATC/DDD, 2014). Nessa classificação, os fármacos são alocados em diferentes grupos terapêuticos de acordo com seus locais de ação e suas características químicas e farmacológicas.

4.5 Análise de Dados

As informações foram extraídas da base de dados RedCap gerando planilha eletrônica para análise estatística.

Foram realizadas análises descritivas avaliando as características dos pacientes e do uso de fármacos e/ou classes de fármacos previamente à internação hospitalar. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e mínima/máxima para a idade, para as demais variáveis através da mediana e intervalo interquartil.

A comparação dos grupos segundo os perfis de utilização de medicamentos foram realizadas utilizando os testes Qui-Quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. E para os dados não paramétricos foi utilizado o teste Mann-Whitney. A associação foi considerada estatisticamente significativa quando o P-valor foi $> 0,05$.

As análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico SPSS for Windows 20.

5 RESULTADOS

Foram incluídos 110 pacientes no estudo (Figura 1), com idade variando entre 23 e 93 anos (mediana = 70 anos), com predomínio do sexo masculino (53,6%).

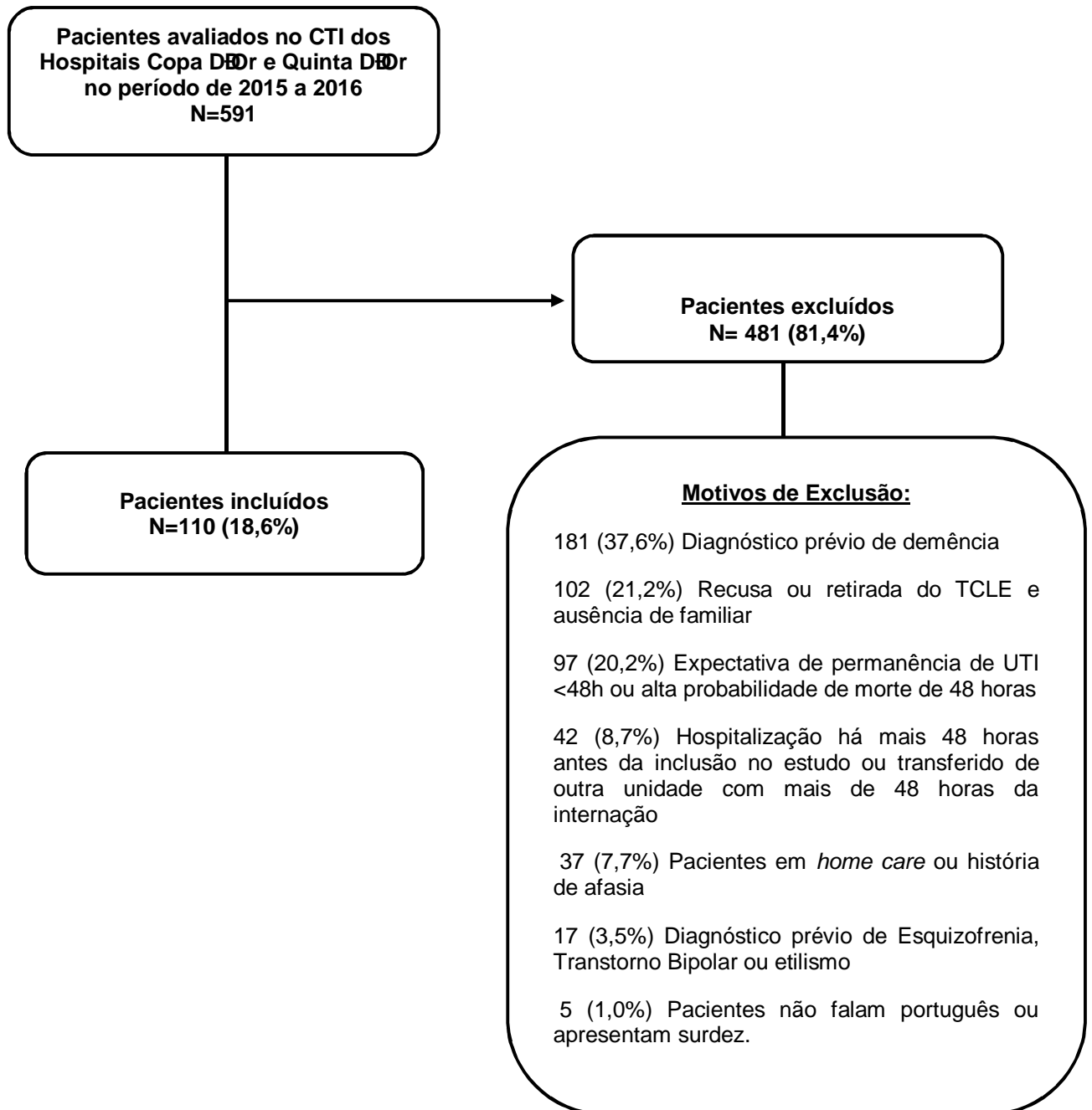


Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes incluídos no estudo SAE, 2015 a 2016.

Mais da metade dos pacientes apresentavam até 2 comorbidades, sendo as mais frequentes diabetes (21,8%), neoplasia (18,2%), doença pulmonar obstrutiva crônica (17,3%), doença renal crônica (10%) e acidente vascular cerebral (6,4%). Cinco por cento dos pacientes apresentavam outros tipos de comorbidades, como AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), insuficiência cardíaca congestiva ou doença vascular periférica. Pneumonia (46,4%) e infecção do trato urinário

(32,7%) foram as causas mais frequentes de sepse. Sepse grave esteve presente em 64,5% dos participantes. A mediana de admissão do SOFA foi de 2. A mediana de permanência na UTI foi de 5 dias, enquanto que a permanência hospitalar foi de 14 dias. Dos 110 pacientes incluídos, 27 (24,5%) necessitaram de VM. A mortalidade na UTI e hospitalar foi de 12,7% e 19,1%, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes com sepse grave ou choque séptico incluídos no estudo durante o período de 2015 a 2016 (N = 110)

Sexo Masculino, n(%)	59 (53,6)
Idade, n(%)	
18 - 59 anos	36 (32,7)
60 - 74 anos	28 (25,5)
> 75 anos	46 (41,8)
mediana (min-max)	70 (23-93)
Sítio de Infecção, n(%)	
Pulmonar	51 (46,4)
Urinário	36 (32,7)
Abdominal	13 (11,8)
Pele e partes moles	03 (2,7)
Outros*	07 (6,4)
Número de Comorbidades, n(%)	
0	43 (39,1)
1-2	63 (57,3)
3-4	04 (3,6)
Tipos de Comorbidades, n(%)	
Diabetes	24 (21,8)
Neoplasia	20(18,2)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	19 (17,3)
Doença renal crônica	11 (10)
Infarto Agudo do Miocárdio	08 (7,3)

Acidente vascular cerebral	07 (6,4)
Gravidade da sepse, n(%)	
Sepse Grave	71 (64,5)
Choque Séptico	39 (35,5)
SOFA, mediana (25-75%)	2 (0-4)
SAPS 3, mediana (25-75%)	54 (44-61)
Tempo de permanência UTI (dias), mediana (25-75%)	05 (3-10)
Tempo de permanência hospitalar (dias), mediana (25-75%)	14 (7-23)
Uso de Ventilação Mecânica, n(%)	27 (24,5)
Duração VM (dias), mediana	08
Mortalidade UTI, n (%)	14 (12,7)
Mortalidade Hospitalar, n (%)	21 (19,1)

Estratificando-se em pacientes segundo a presença de disfunção cerebral, observou-se um predomínio de pacientes do sexo masculino (73,3%). Com relação a faixa etária, apesar dos idosos apresentarem maior frequência (80%) de disfunção cerebral, não foi evidenciada associação estatisticamente significativa.

Dentre o grupo de pacientes que desenvolveram disfunção cerebral observou-se ainda um maior tempo de permanência na UTI (4 vs 13, $p < 0,001$) e hospitalar (9 vs 21, $p < 0,001$), assim como maior mortalidade tanto na UTI (36,7%, $p < 0,001$), quanto hospitalar (53,3%, $p = 0,001$). O uso de VM foi necessário em 80% destes pacientes ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Estratificando-se a disfunção cerebral, podemos observar que 09 pacientes (8,9%) desenvolveram delirium e 21 (19,1%) ficaram em coma (Tabela 3). O tempo de permanência na UTI foi maior para os pacientes em coma (mediana de 9 dias), no entanto o tempo de permanência hospitalar foi igual tanto para o coma quanto para o delirium (mediana de 21 dias). A taxa de mortalidade na UTI foi maior para pacientes em coma (tabela 3).

Tabela 2 - Dados clínicos dos pacientes que desenvolveram Disfunção Cerebral Aguda (N=110)

	Sem Disfunção Cerebral (80)	Com Disfunção Cerebral (30)	P - valor
Sexo Masculino, n(%)	37(46,3)	22 (73,3)	0,011
Idade, n(%)			
18 - 59 anos	30 (37,5)	06 (20,0)	
60 - 74 anos	21 (26,3)	07 (23,3)	0,117
> 75 anos	29 (36,3)	17 (56,7)	
mediana (mín-máx)	68 (23-92)	75 (35-93)	0,079
Gravidade, n(%)			
Sepse Grave	62 (77, 5)	09 (30)	< 0,001
Choque Séptico	18 (22,5)	21 (70)	
Tempo de permanência UTI, mediana (25-75%)	04 (2 - 7)	13 (8 - 16)	< 0,001
Tempo de permanência hospitalar, mediana (25-75%)	09 (5 - 21)	21 (14 - 29)	< 0,001
Uso de Ventilação Mecânica, n(%)	03 (3,8)	24 (80)	< 0,001
Duração VM (dias), mediana	02	08	< 0,001
Sedação, n (%)	08 (10)	26 (86,7)	< 0,001
Midazolam	0	16 (53,3)	
Fentanil	01 (1,3)	21 (70)	
Propofol	01 (1,3)	15 (50)	
Dexmedetomidina	07 (8,8)	21 (70)	
Mortalidade UTI, n(%)	03 (3,8)	11 (36,7)	< 0,001
Mortalidade Hospitalar, n(%)	05 (6,3)	16 (53,3)	<0,001

Tabela 3 - Dados clínicos dos pacientes que desenvolveram *delirium* ou coma

	Sem Disfunção Cerebral (80)	Com Disfunção Cerebral (30)	
		Delirium (09)	Coma (21)
Sexo masculino, n(%)	37(46,3)	06 (66,7)	16 (76,2)
Idade, n(%)			
18 - 59 anos	30 (37,5)	01 (11,1)	05 (23,8)
60 - 74 anos	21 (26,3)	0	07 (33,3)
> 75 anos	29 (36,3)	08 (88,9)	09 (42,9)
mediana (range)	68 (23-92)	82 (53-93)	70 (36-93)
Gravidade, n (%)			
Sepse Grave	62 (77, 5)	07 (77,8))	02 (9,5)
Choque Séptico	18 (22,5)	02 (22,2)	19 (90,5)
Tempo de permanência UTI, mediana (25%-75%)	0 4 (2 - 7)	07 (4-9)	15(12-18)
Tempo de permanência hospitalar, mediana (25%-75%)	09 (5 - 21)	21 (13-43)	21 (17- 29)
Uso de Ventilação Mecânica, n(%)	03 (3,8)	03 (33,3)	21 (100)
Duração VM (dias), mediana	02	03	08
Sedação, n(%)	08 (10)	05 (55,6)	21 (100)
Midazolam	0	01 (11,1)	15 (71,4)
Fentanil	01 (1,3)	01 (11,1)	20 (95,2)
Propofol	01 (1,3)	02 (22,2)	13 (61,9)
Dexmedetomidina	07 (8,8)	04 (44,4)	17 (80,9)
Mortalidade na UTI, n (%)	03 (3,7)	02 (22,2)	09 (42,9)
Mortalidade Hospitalar, n(%)	05 (6, 3)	05 (55,5)	11 (52,4)

O perfil geral de utilização de medicamentos pelos participantes incluídos no estudo pode ser visualizado nas Tabelas 4 e 5. O uso contínuo de medicamentos foi relatado em 90,6% dos participantes. Dentre eles, 44 (41,5%) faziam uso de 1 a 4 fármacos e 33 (31,1%) faziam uso de 5 a 9 tipos. A média de consumo foi de 5,5 medicamentos por paciente. Apenas 9,4% dos participantes relataram não usar nenhum tipo de medicamento de maneira contínua nos últimos 15 dias.

Tabela 4 - Uso prévio de medicamentos em pacientes com sepse grave e choque séptico incluídos no estudo durante o período de 2015 a 2016 (N = 106)*

Medicamentos de Uso Contínuo	
Uso Prévio a Hospitalização, n (%)	
Sim	96 (90,6)
Não	10 (9,4)
Nº de Medicamentos Utilizados, n (%)	
0	10 (9,4)
1-4	44 (41,5)
5-9	33 (31,1)
≥ 10	19 (17,9)
Medicamentos de Uso Esporádico	
Uso Prévio à Hospitalização, n(%)	
Sim	49 (46,2)
Não	57 (53,8)
Nº de Medicamentos Utilizados, n (%)	
0	57 (53,8)
1-4	43 (40,6)
5-9	06 (5,7)
≥ 10	0 (0)

* 4 pacientes sem informação de uso de medicamentos

A Tabela 5 mostra a prevalência de uso de medicamentos contínuos segundo os níveis da classificação ATC. Os grupos mais frequentemente usados foram os que atuam no aparelho cardiovascular (60%), aparelho digestivo e metabolismo (52,7%) e sistema nervoso (38,2%). Dentre os subgrupos mais utilizados estão:

fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina (38,2%) fármacos para distúrbios ácidos (32,7), agentes modificadores de lipídeos (29,1%), fármacos antitrombóticos (24,5%), fármacos diuréticos (24,5%), fármacos betabloqueadores (24,5%) e fármacos psicoanalépticos (23,6%).

Tabela 5 - Prevalência de uso prévio à internação de fármacos pelos pacientes incluídos no estudo no período de 2015 a 2016, de acordo com a classificação ATC (WHO, 2016) (N=110)

Categorias de Medicamentos (ATC)		N (%)
A	APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO	58 (52,7)
A02	Medicamentos para distúrbios ácidos	36 (32,7)
A03	Medicamentos para distúrbios gastrointestinais	14 (12,7)
A06	Medicamentos para constipação	01 (0,9)
A07	Antidiarréicos, agentes antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais	04 (3,6)
A10	Medicamentos para diabetes	23 (20,9)
A11	Vitaminas	16 (14,5)
A12	Suplementos minerais	04 (3,6)
A16	Outros medicamentos para as vias digestivas e metabolismo	01 (0,9)
B	SANGUE E ORGÃOS HEMATOPOÉTICOS	32 (29,1)
B01	Medicamentos antitrombóticos	27 (24,5)
B03	Preparados antianêmicos	10 (9,1)
C	APARELHO CARDIOVASCULAR	66 (60)
C01	Terapêutica cardíaca	10 (9,1)
C02	Antihipertensivo	08 (7,3)
C03	Diuréticos	27 (24,5)
C04	Vasodilatadores periféricos	01 (0,9)
C05	Vasoprotetores	03 (2,7)
C07	Beta bloqueador	27 (24,5)
C08	Bloqueador de canal de cálcio	21 (19,1)
C09	Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina	42 (38,2)
C10	Agente modificador de lipídio	32 (29,1)
D	MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS	02 (1,8)
D07	Corticosteróide, preparado dermatológico	01 (0,9)
D10	Antiacneico	01 (0,9)
G	APARELHO GENITO URINÁRIO E HORMÔNIOS SEXUAIS	12 (10,9)
G03	Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	02 (1,08)
G04	Medicamentos urológicos	10 (9,1)

H	PREPARADOS HORMONAIS SISTÊMICOS, EXCLUINDO HORMÔNIOS SEXUAIS	31 (28,2)
H02	Corticosteróide de uso sistêmico	14 (12,7)
H03	Terapêutica tireoidiana	22 (20)
J	ANTIINFECCIOSO DE USO SISTÊMICO	09 (8,2)
J01	Antibacteriano de uso sistêmico	05 (4,5)
J05	Antiviral de uso sistêmico	04 (3,6)
L	AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES	10 (9,1)
L01	Medicamento antineoplásico	02 (1,8)
L02	Terapêutica endócrina	03 (2,7)
L03	Imunoestimulante	01 (0,9)
L04	Imunossupressor	05 (4,5)
M	SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO	09 (8,2)
M01	Antiinflamatório e antireumático	02 (1,8)
M03	Relaxante muscular	02 (1,8)
M04	Preparados antigotosos	04 (3,6)
M05	Medicamento para tratamento de doenças ósseas	02 (1,8)
N	SISTEMA NERVOSO	42 (38,2)
N02	Analgésicos	05 (4,5)
N03	Antiepiléticos	17 (15,5)
N04	Antiparkinsonianos	03 (2,7)
N05	Psicolépticos	13 (11,8)
N06	Psicoanalépticas	26 (23,6)
N07	Outros medicamentos do sistema nervoso	01 (0,9)
P	ANTIPARASITÁRIO, INSETICIDA E REPELENTE	02 (1,8)
P01	Antiprotozoários	02 (1,8)
R	SISTEMA RESPIRATÓRIO	16 (14,5)
R03	Medicamento para doenças obstrutivas das vias respiratórias	12 (10,9)
R05	Preparados para tosse	02 (1,8)
R06	Antihistamínico de uso sistêmico	06 (5,5)
S	ÓRGÃOS SENSORIAIS	04 (3,6)
S01	Medicamentos oftalmológicos	04 (3,6)

Avaliando-se os medicamentos que atuam no sistema nervoso, podemos observar que dos 42 (38,2%) pacientes que utilizavam psicofármacos os antidepressivos foram os medicamentos mais frequentes, 24 (57,1%) faziam uso, sendo a sertralina o de maior frequência (n=5) entre os pacientes. Outra classe

muito utilizada com atuação no sistema nervoso foi a dos benzodiazepínicos e derivados (42,9%), sendo o clonazepam o de maior frequência (n=10) (tabela 6).

Tabela 6 - Uso prévio à internação de psicofármacos pelos participantes incluídos no estudo no período de 2015 a 2016 (N=42)

Classe Terapêutica	ATC	N (%)
Antidepressivos	N06AA; N06AB; N06AX	24 (57,1)
Sertralina	N06AB06	5
Citalopram	N06AB04	4
Escitalopram	N06AB10	4
Duloxetina	N06AX21	3
Fluoxetina	N06AB03	2
Mirtazapina	N06AX11	2
Bupropiona	N06AX12	2
Venlafaxina	N06AX16	2
Amitriptilina	N06AA09	1
Clomipramina	N06AA04	1
Desvenlafaxina	N06AX23	1
Paroxetina	N06AB05	1
Benzodiazepínicos e derivados	N03AE; N05BA	18 (42,9)
Clonazepam	N03AE01	10
Alprazolam	N05BA12	4
Bromazepam	N05BA08	2
Clozapolam	N05BA22	1
Diazepam	N05BA01	1
Anticonvulsivantes	N03AF; N03AG; N03AX	7 (16,7)
Ácido Valpróico	N03AG01	2
Carbamazepina	N03AF01	1
Gabapentina	N03AX12	1
Lamotrigina	N03AX09	1
Oxcarbamazepina	N03AF02	1
Pregabalina	N03AX16	1

Ansiolíticos não benzodiazepínicos	N05CF	3 (7,1)
Zolpidem	N05CF02	3
Antiparkinsonianos	N04BA; N04BC	3 (7,1)
Levodopa + Benzerazida	N04BA03	2
Carbegolina	N04BC06	1
Antipsicóticos	N05AH	2 (4,8)
Quetiapina	N05AH04	2
Ópioides	N02AX	2 (4,8)
Tramal	N02AX02	2

Avaliando-se o uso prévio de medicamentos, não foi observada associação entre o número de fármacos utilizados de forma contínua e o desenvolvimento de disfunção cerebral ($p= 0,219$). Assim como, também não encontramos associação entre o número de psicofármacos utilizados ($p= 0,294$)

Com relação ao uso de psicofármacos, observamos associação no desenvolvimento de disfunção cerebral entre os pacientes que utilizaram antidepressivos ($p=0,038$). Para as outras classes de psicofármacos apesar da frequência do uso de benzodiazepínicos (22,2%), anticonvulsivantes (7,4%), ansiolíticos não benzodiazepínicos (3,7%) e antipsicóticos (3,7%) serem ligeiramente maior no grupo que desenvolveu disfunção cerebral, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas (Tabela 7).

Tabela 7 - Uso de medicamentos contínuos por participantes segundo o desenvolvimento de disfunção cerebral (N=106)

	Sem Disfunção Cerebral (79)	Com Disfunção Cerebral (27)	P - valor
N de fármacos utilizados, n(%)			
0 - 4	43 (54,4)	11 (40,7)	0,219
> 5	36 (45,6)	16 (59,3)	
N de psicofármacos utilizados, n(%)			
0	50 (63,3)	14 (51,9)	0,294
1-3	29 (36,7)	13 (48,1)	
Classes de psicofármacos utilizados, n(%)			
Antidepressivo	14 (17,7)	10 (37)	0,038
Benzodiazepínico	12 (15,2)	6 (22,2)	0,390
Anticonvulsivante	05 (6,3)	2 (7,4)	1,000
Não benzodiazepínico,	02 (2,5)	1 (3,7)	1,000
Antiparkinsoniano	03 (3,8)	0	0,569
Antipsicótico,	01 (1,3)	1 (3,7)	0,446
Ópioides,	02 (2,5)	0	1,000
Outros psicoestimulantes	02 (2,5)	0	1,000
Uso prévio de Estatinas, n (%)	23 (29,1)	07 (25,9)	0,751

* 4 pacientes sem informação de uso de medicamentos

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a avaliar associação entre o uso prévio de medicamentos e o desenvolvimento de disfunção cerebral aguda em pacientes sépticos. Entre as disfunções orgânicas ocasionadas pela resposta inflamatória na sepse, a disfunção cerebral aguda é a que se apresenta mais precocemente e está diretamente relacionada a um pior prognóstico a curto e a longo prazo (SHARSHAR et al., 2007).

Neste estudo descrevemos os medicamentos mais utilizados previamente à internação por pacientes com sepse, e as possíveis associações do uso de psicofármacos e o desenvolvimento de disfunção cerebral aguda.

A população estudada compreendeu pacientes com sepse adquirida da comunidade com predominância do sexo masculino, e idade mediana de 70 anos. Mais de dois terços dos pacientes incluídos no estudo (67,3%) possuíam mais de 60 anos. Segundo Alves (2008), no Brasil, está ocorrendo o fenômeno conhecido como transição demográfica, resultante da diminuição na taxa de natalidade e do aumento da longevidade da população, além dos avanços tecnológicos que permitem prolongar e salvar mais vidas. O aumento do número de pacientes idosos internados nas Unidades de Terapia Intensiva pode ser um reflexo desta transição (MACHADO et al., 2009). Além do fato dos idosos serem mais propensos a desenvolver sepse (MARTIN et al., 2003). A idade e a predominância do sexo masculino são uma constante nos estudos sobre sepse, conforme podemos observar nos estudos BASES (SILVA et al., 2004) e Progress (BEALE et al., 2009). Eles incluíram não só pacientes admitidos com sepse adquirida na comunidade como também pacientes que desenvolveram sepse após internação.

No presente estudo, os sítios de infecções mais frequentes foram o pulmonar (46,4 %) e urinário (32,7%). A alta prevalência do sistema respiratório como foco primário de infecção é corroborada por outros autores (VINCENT et al, 2009; KAUKONEN et al 2014).

A taxa de mortalidade na UTI (12,7%) e hospitalar (19,1%) observada nesta população, foi inferior à encontrada, em estudo realizado em hospitais Brasileiros (56,1% e 67,4% respectivamente) (BEALE et al., 2009), porém, ficou mais próxima à de estudo realizado na Austrália e Nova Zelândia (KAUKONEN et al., 2014), em que a mortalidade na UTI foi de 16% e a mortalidade hospitalar foi de 24%, o que pode ser explicadas pelas semelhanças nas estruturas e recursos dos hospitais deste estudo , além de ser um estudo recente, enquanto que o estudo Progress é um estudo antigo. O estudo BASES, que relatou o perfil clínico dos pacientes com diagnóstico de sepse admitidos em hospitais públicos e privados, mostrou que a menor taxa de mortalidade foi observada em pacientes internados em hospitais privados, o que sugere que o acesso aos mais elevados padrões de atendimento está diretamente relacionado ao prognóstico. Segundo Kaukonen (2014), mudanças gerais na prática da UTI, e não somente na gestão da sepse, explicam a redução da taxa de mortalidade com o passar dos anos. Pacientes muito dependentes nas

atividades diárias foram excluídos através da aplicação do teste de Lawton, o que também pode ter contribuído para uma baixa mortalidade.

Com relação ao tempo de permanência na UTI e hospitalar, observamos uma mediana de 5 e 14 dias, respectivamente, assemelhando-se ao encontrado por Kaukonen (2014), em que a mediana foi de 3,2 dias na UTI e 13,5 dias de permanência hospitalar.

A disfunção cerebral aguda, definida neste estudo pela presença de coma e/ou *delirium* foi observada em 27,3% dos pacientes incluídos, a baixa prevalência possivelmente pode ter sido influenciada pela exclusão dos pacientes com doenças neurológicas e pacientes muito dependentes. Há relatos de prevalência do *delirium* em UTI que variam de 28% a 73%. Esta variação pode ser atribuída à heterogeneidade da população avaliada (por exemplo, gravidade da doença, pacientes em ventilação mecânica ou não, idosos) (JANZ et.al, 2010; MORANDI et al. 2009).

A disfunção cerebral aguda esteve mais presente em pacientes com choque séptico, conforme esperado uma vez que esses pacientes são mais graves. Assim como também há uma maior ocorrência em pacientes do sexo masculino. O desenvolvimento de disfunção cerebral aguda em pacientes sépticos durante a hospitalização na UTI é associado a desfechos negativos significativos, como maior uso e duração de ventilação mecânica, maior tempo de permanência hospitalar e maior taxa de mortalidade (SONNEVILLE et al, 2013), corroborando ao encontrado em nosso estudo, no qual identificou tempo de permanência hospitalar (mediana de 13 dias), e tempo de permanência na UTI (mediana de 21 dias) superiores aos pacientes que não desenvolveram disfunção cerebral (mediana de 04 e 09 dias respectivamente). O uso de ventilação mecânica foi maior nos pacientes com disfunção cerebral (80% vs 3,3% para pacientes sem disfunção cerebral). A taxa de mortalidade na UTI (36,7%) e hospitalar (53,3%) foi maior para os pacientes que desenvolveram disfunção cerebral comparado aos pacientes sem disfunção cerebral (3,8% e 6,3% respectivamente)

Avaliando-se os pacientes que desenvolveram *delirium* foi possível observar maior tempo de permanência na UTI e hospitalar (mediana de 7 e 21 dias respectivamente), maior uso de ventilação mecânica (33,3%), assim como maior

taxa de mortalidade na UTI (22,2%) e hospitalar (55,5%) comparados aos pacientes sem disfunção cerebral.

Os pacientes que desenvolveram coma apresentaram maior tempo de permanência na UTI (mediana de 15 dias vs mediana de 07 dias para delirium), porém o tempo de permanência hospitalar foi semelhante nos 2 grupos (mediana de 21 dias). O uso de ventilação mecânica ocorreu em todos os pacientes e a duração (mediana de 8 dias) foi maior quando comparada ao delirium (mediana de 03 dias). Estes resultados sugerem um nível de gravidade crescente, no qual podemos observar que pacientes em coma apresentam piores desfechos.

A utilização de medicamentos é um processo social controlado por numerosas forças; o desejo de um melhor cuidado com a saúde é apenas uma delas. A insatisfação com a saúde, além de determinar o uso de medicamentos por fatores farmacológicos que se relacionam a uma necessidade real de utilização, também é motivadora de fatores culturais e comportamentais que resultam em um aumento desse uso (LYRA, JR et al 2010).

Estudos populacionais sobre o consumo de medicamentos evidenciam o uso crescente com a idade. Assim como o número de indivíduos idosos vem aumentando, o consumo de medicamentos por esta população acompanha esta tendência. Os idosos são, possivelmente, o grupo etário mais medicalizado na sociedade, devido ao aumento da prevalência de doenças crônicas com a idade (FLORES et al, 2008). A prevalência de idosos fazendo uso de medicamentos encontrada por Loyola et al (2006) em Belo Horizonte foi de 72%, com número médio de medicamentos consumidos igual a 2,18. Flores et al (2008), em um estudo transversal realizado também com idosos no Rio Grande do Sul mostrou uma prevalência de 82%.

No nosso estudo, 90,6% dos pacientes incluídos fazia uso de medicamentos de maneira contínua antes da internação, com uma média de consumo de 5,5 medicamentos, semelhante ao observado por Rozenfeld et al (2008), em estudo realizado no Rio de Janeiro com idosos aposentados. No entanto, estudo realizado por Bertoldi et al (2004), em pacientes com idade igual ou superior a 20 anos observou uma prevalência menor no uso de medicamentos (65,9%), o que pode ser devido ao número de pacientes idosos em cada estudo. No nosso estudo, 67,3%

dos pacientes tinham $\bar{60}$ anos, enquanto que o estudo realizado por Bertoldi, a população de idosos era de 18,3%.

Certamente fatores sociais e psicológicos exercem impacto no padrão de uso dos medicamentos: o fato de viver sozinho, sentimentos de solidão ou sintomas de depressão têm sido associados a um consumo aumentado entre os idosos (LYRA JR et al, 2010).

Dos pacientes que faziam uso de medicamentos previamente à internação, 41,5% utilizavam 1 a 4 fármacos, enquanto que 49% utilizavam mais de 5. Esse resultado foi maior que o observado por Carvalho et al (2012), em estudo transversal realizado com pacientes idosos no Município de São Paulo, 52% faziam uso de 1 a 4 fármacos e 32,7% faziam uso de $\bar{5}$ fármacos.

Vários estudos têm mostrado associação entre o número de medicamentos utilizados e desfechos negativos de saúde. A polifarmácia, termo que expressa o uso concomitante de múltiplos medicamentos, tem sido definida, basicamente, de duas formas: a qualitativa, onde observa-se o uso de um ou mais fármacos desnecessários ao esquema terapêutico, ou seja, além do que está clinicamente indicado; e a quantitativa, onde considera apenas o número de fármacos utilizados por um determinado indivíduo, independente da necessidade clínica, variando desde o consumo de dois até cinco ou mais fármacos (FIALOVÁ et al, 2005). Os estudos brasileiros, em sua grande maioria, adotam o uso da definição quantitativa de polifarmácia como sendo o uso de cinco ou mais fármacos (ROZENFELD et al, 2008).

A classificação dos medicamentos, segundo a ATC, permite identificar que o consumo é maior entre os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular aparelho digestivo e metabolismo, e sistema nervoso, coincidindo com achados de outros estudos brasileiros realizados somente com pacientes idosos (LOYOLA et al, 2006; ROZENFELD et al, 2008; GALATO et al, 2010). Esse maior consumo dos medicamentos que atuam no sistema cardiovascular pode estar relacionado ao fato das doenças cardiovasculares, entre elas a hipertensão arterial, terem alta prevalência, em especial na população idosa (COSTA et al, 2011).

A prevalência do uso de psicofármacos no atual estudo foi de 39,6%, superior ao encontrado por Borges et al (2015) em estudo transversal no interior de São Paulo com pacientes com $\bar{18}$, cuja prevalência foi de 25,8%. Em relação aos tipos

de psicofármacos mais prevalentes, foram evidenciados o uso da classe dos antidepressivos seguido pelos benzodiazepínicos, em concordância com os resultados deste trabalho. Esse mesmo estudo mostrou que os antidepressivos mais prevalentes foram: fluoxetina, seguida da amitriptilina e escitalopram. Com relação aos benzodiazepínicos, os mais utilizados e igualmente prevalentes foram o clonazepam e diazepam. No presente estudo, observou-se maior uso dos antidepressivos sertralina, citalopram e escitalopram e maior e menor uso para o clonazepam e diazepam, respectivamente para os benzodiazepínicos. Cunha et al (2015), em estudo transversal com pacientes idosos no Município de Dourados em Mato Grosso, também observou o predomínio no uso do clonazepam. As diferenças de prevalências entre os estudos podem originar-se de questões ligadas a algumas características da população avaliada, tais como o acesso aos serviços de saúde, perfil dos prescritores, perfil epidemiológico e características sociais e culturais.

Apesar de não termos encontrado associação entre o número de psicofármacos utilizados e o desenvolvimento de disfunção cerebral, verificamos que 17 (40%) dos 42 pacientes que faziam uso, receberam de modo simultâneo dois ou três medicamentos dessa classe, aspecto que pode favorecer a ocorrência de interações medicamentosas.

Dos medicamentos utilizados com ação no sistema nervoso central, somente os antidepressivos tiveram associação com o desenvolvimento da disfunção cerebral. Esse resultado pode ser explicado pelas propriedades anticolinérgicas que alguns medicamentos antidepressivos possuem (AGS, 2015). Fármacos com atividade anticolinérgica reduzem a ação da acetilcolina e podem produzir *delirium*. Field et al (2012), mostrou que a hipoatividade colinérgica crônica no prosencéfalo basal em camundongos representa um importante fator de disfunção cerebral aguda sob inflamação sistêmica. Han et al. (2001) observou *delirium* de maior gravidade em pacientes com mais de 65 anos que utilizaram mais medicamentos com efeito anticolinérgico, mesmo após ajustes para outras variáveis. Outro dado que reforça a teoria da deficiência de acetilcolina como mecanismo na gênese do *delirium* é a frequência maior desta manifestação em indivíduos idosos, população que tem como característica redução na liberação de acetilcolina e da função dos receptores muscarínicos (MULLER et al., 1991).

O uso de antidepressivos tem sido associado à síndrome de descontinuação quando sua administração é interrompida abruptamente, principalmente após tratamento prolongado. Os sintomas da síndrome vão desde náusea, cefaleia, arritmias cardíacas até insônia, ataques de pânico, e menos frequentemente *delirium* (WARNER et al., 2006; ALEXANDER, BERCE, 2010). Vários pacientes do presente estudo tiveram o antidepressivo suspenso no momento da admissão na UTI, fato que também poderia estar associado ao desenvolvimento da disfunção cerebral. No entanto, seriam necessários outros estudos para confirmar essa hipótese.

Apesar da frequência de desenvolvimento de disfunção cerebral ser maior em pacientes em uso prévio de benzodiazepínico em nosso estudo, não encontramos associação estatisticamente significativa. O método de Beers mostra que os benzodiazepínicos são psicofármacos com nível de evidência alto para o desenvolvimento de *delirium* em pacientes idosos (AGS, 2015). Em estudo realizado por Zaal et al., (2015), com pacientes adultos admitidos em uma UTI mista nos Países Baixos, evidenciou a ocorrência de *delirium* em 48% dos 1112 pacientes em uso de benzodiazepínico durante a internação. Nesse estudo observou-se que a administração de benzodiazepínicos especialmente por infusão contínua, em pacientes despertos e sem *delirium*, aumenta o risco de *delirium* em adultos criticamente doentes. Possivelmente nosso resultado pode ter sido influenciado pelo pequeno tamanho amostral.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, o tamanho amostral pode ter reduzido o poder estatístico. Segundo, pode ter ocorrido distorções na informação sobre o uso de medicamentos uma vez que na impossibilidade do paciente, a entrevista sobre uso prévio de medicamentos era realizada com o acompanhante.

Os dados relacionados ao consumo de psicofármacos chamam a atenção e, dessa forma, são necessários estudos cada vez mais aprofundados sobre possíveis associações a disfunção cerebral em pacientes sépticos, visando à monitoração do emprego dos mesmos, alertando sobre possíveis incorreções de utilização e prescrição indiscriminada. No futuro, as investigações devem ser realizadas para minimizar o desenvolvimento de disfunção cerebral, além de avaliar o impacto dos medicamentos durante a internação nos desfechos de interesse.

7 CONCLUSÃO

- Mais de 90% dos participantes do estudo fazia uso prde medicamentos de forma contínua. Quase metade usava 5 ou mais fármacos.
- As classes farmacológicas mais frequentemente usadas foram as que atuam no aparelho cardiovascular (60%). Os medicamentos que atuam no sistema nervoso foram usados por 38,2% dos pacientes, sendo os antidepressivos, a classe mais frequente, seguida pelos benzodiazepínicos.
- Não encontramos associação estatisticamente significativa para o uso prévio de benzodiazepínicos, apesar da frequência de disfunção cerebral aguda ser maior em pacientes que fazem uso. No entanto, essa hipótese não deve ser excluída, outros estudos de maior tamanho amostral são necessários para confirmar essa hipótese.
- O uso prévio de antidepressivos foi associado à disfunção cerebral aguda em pacientes sépticos. É possível que a descontinuação destes medicamentos possa desencadear disfunção cerebral aguda, porém esta hipótese deve ser confirmada em estudos futuros.

8 REFERÊNCIAS

ABRAHAM, S.A.; HOPCROFT, L.E.M.; CARRICK E., et al. Dual targeting of p53 and c-MYC selectively eliminates leukaemic stem cells. **Nature**, v.534, n.7607, p.341-346, 2016.

ALEXANDER J.; BERCE G. Delirium as a symptom of tricyclic antidepressant withdrawal. **Aust N Z J Psychiatry**, v.44, n.9, p.863, 2010. ALVES J. E. D. A transição demográfica e a janela de oportunidade. São Paulo: Instituto Fernand Braudel de Economia Mundial, 2008.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **J Am Geriatr Soc.**, v.63, n.11, p.2227-2246, 2015.

ANGUS, D.C.; van der POLL, T. Severe Sepsis and Septic Shock. **N Engl J Med**, v.369, n.21, p.840-851, 2013

ATC/DDD Index 2014 [base de dados on-line] The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD). **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em 14 nov 2016.

BARR J.; FRASER G.L.; PUNTILLO K. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. **Crit Care Med**. v.41, p.263-306, 2013.

BEALE, R.; REINHART, K.; BRUNKHORST, F.M., et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. **Infection**, v. 37, n.3, p.222-232, 2009.

BERNIK M. Aspectos Clínicos e farmacológicos dos tranquilizantes e benzodiazepínicos. São Paulo: Edimédica; 2010.

BERTOLDI A. D; BARROS A. J. D; HALLAL P. C. et al. Utilização de Medicamentos em adultos: prevalência e determinantes sociais. **Rev Saúde Pública**, v.38, n.2, p.228-232, 2004.

BILLIOTI DE GAGE S.; BÉGAUD B.; BAZIN F. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. **BMJ**, v.345, n.6231, 2012.

BORGES, T. L.; MIASSO, A. I.; VEDANA, K. G. G. et al. Prevalência do uso de psicotrópicos e fatores associados na atenção primária à saúde. **Acta Paul Enferm**. v.28, n.4, p.344-349, 2015.

BONE, R.C.; BALK, R.A.; CERRA, F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM

Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**, v. 101, n.6, p.1644-55, 1992.

CARVALHO, M. F. C.; ROMANO-LIEBER, N. S.; BERGSTEN-MENDES. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. **Rev Bras Epidemiol**, v.15, n.4, p, 817-27, 2012.

CLEGG A.; YOUNG, J.B. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. **Age and Ageing**. v.40, n.1, p.23-29, 2011.

COOK J. M.; BIYANOVA T.; MASCI C.; COYNE, J C. Older patients perspectives on long-term anxiolytics benzodiazepine use and discontinuation: a qualitative study. **J Gen Intern Med.**; v.22, n.8, p.1094-1100, 2007

COSTA, K. S.; BARROS, M. B. A.; FRANCISCO, P. M. S. B. et al. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.27, n.4, p.649-658, 2011.

CUNHA, C. D. A.; SOUZA, M. C. C.; CATTANIO, G. A. A. et al. Benzodiazepine use and associated factors in elderly in the city of Dourados, MS, Brazil. **J. Bras. Psiquiatr.**, v.64, n.3, p. 207-212, 2015.

EBERSOLDT, M.; SHARSHAR, T.; ANNANE, D. Sepsis-associated delirium. **Intensive Care Med.**, v.33, n.6 p.941-950, 2007.

ELY, E.W.; SHINTANI, A.; TRUMAN B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. **JAMA**, v.291, n.14, p.1753-1762, 2004.

ELY, E.W. Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU). **The Complete Training Manual**. Revised Edition; 2014.

FIALOVÁ, D.; TOPINKOVÁ, E.; GAMBASSI, G. et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. **JAMA**, v. 293, n.11, p. 14590-1466, 2005.

FIELD R. H.; GOSSEN, A.; CUNNINGHAM, C. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium. **J Neurosci**, v.32, n.18, p.6288-6294, 2012.

FRASER, G.L. DEYLIN, J.W.; WORBY, C.P. et al. Benzodiazepine Versus Nonbenzodiazepine-Based Sedation for Mechanically Ventilated, Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. **Crit Care Med.**, v.41, n.9, p.S30-S38, 2013.

FOX, C.; SMITH, T.; MAIDMENT. I. et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. **Age and Ageing**, v.43, n.5, p.604-615, 2014.

FLORES, V. B.; BENVEGNÚ, L. A.; Perfil de utilização de medicamentos em idosos da zona urbana de Santa Rosa, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.24, n.6, p.1439-1446, 2008.

GALLAGHER P.; RYAN C.; BYRNE S. et al. STOPP/START (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. **Int J Clinical Pharmacol Therapeutics**. v.46, n.2, p.72-83, 2008.

GALATO, D.; SILVA, EDUARDA, S.; TIBURCIO, L. S. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v.15, n.6, p.2899-2905, 2010.

HAN, L.; MCCUSKER, J.; COLE M. et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. **Arch. Intern. Med.**, v. 161, n. 8, p. 1099-1105, Apr. 2001.

HOPKINS, R.O.; WEAVER, L.K.; CHAN, K.J. et al. Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome. **J Int Neuropsychol Soc.**, V.10, n.7, p.1005-1017, 2004.

HOPKINS, R.O.; JACKSON, J.C. Long-term neurocognitive function after critical illness. **Chest**, 130: 869-78, 2006.

HOPKINS, R.O.; JACKSON, J.C. Assessing neurocognitive outcomes after critical illness: are delirium and long-term cognitive impairments related? **Curr Opin Crit Care**, v.12, n.5, p.388-394, 2006.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE (ILAS). **SPREAD - Sepsis Prevalence Assessment Database**. Disponível em: < <http://www.sepsisnet.org/pg.php?v=spread> >. Acesso em 18 dez 2016.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE (ILAS). **Declaração Sepsis 3.0**. Disponível em: < <http://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/declaracao%20sepsis%203.0%20ILAS.pdf> >. Acesso em 01 de nov 2016.

IWASHYNA, T.J.; ELY W.; SMITH D.M. et al. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. **JAMA**, v.304, n.16, p.1787-1794, 2010.

JANZ, D. R.; ABEL, T. W.; JACKSON, J. C. et al. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: A pilot study. **J Crit Care**. v.25, n.3, p.7-12, 2010.

KAUKONEN K. M; BAILEY M.; SUZUKI S. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. **JAMA**, v. 311, n.13, p.1308-1316, 2014.

LAGU T.; ROTHBERG, M.B.; SHIEH, M.S. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. **Crit Care Med.**, v.40, n.3, p.754-761, 2012.

LAWTON, M. P.; BRODY, E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. **Gerontologist**, v.9, n.3, p.179 - 186, 1969.

LEMAY A.C.; ANZUETO A.; RESTREPO M.I. et al. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. **Am J Med Sci.**, v.347, n.4, p.282-288, 2014.

LEVY, M.M.; FINK M.P.; MARSHALL J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Med.**, v.29, n.4, p.530-538, 2003.

LOYOLA FILHO, A. I.; UCHOA, E.; LIMA-COSTA, M. F. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.22, n.12, p.2657-2667, 2006.

LYRA JR, D. P.; NEVES, A. S.; CERQUEIRA, K. S. et al. Influência da propaganda na utilização de medicamentos em um grupo de idosos atendidos em uma unidade básica de saúde em Aracaju (SE, Brasil). **Ciênc. Saúde Coletiva**, v.15, n.3, p.3497-3505, 2010.

MACHADO, R. L; DAVID, C. M. N.; LUIZ R. R. Análise exploratória dos fatores relacionados ao prognóstico em idosos com sepse grave e choque séptico. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v.21, n.1, 2009

MARTIN, G.S.; MANNINO D.M.; EATON S. et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N Engl J Med.**, v.348, n.16, p.1546-1554, 2003.

MAYR, F.B.; YENDE S.; ANGUS D.C. Epidemiology of severe sepsis. **Landes Bioscience**, v.5, n.1, p.4-11, 2014.

MORANDI, A.; JACKSON, J. C.; ELY, E. W. Delirium In the intensive care unit. **Int Rev Psychiatry**. v.21, n.1, p.43-58, 2009.

MORANDI, A. HUGHES C.G.; GIRARD T.D.; et al. Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. **Chest**, v.140, n.3, p.580-585, 2011.

MORANDI, A.; HUGHES C.G.; THOMPSON J.L. et al. Statins and Delirium during Critical Illness: A Multicenter, Prospective Cohort Study. **Crit Care Med.**, v.42, n.8, p.1899-1909, 2014.

MULLER, W. E. et al. Central cholinergic functioning and aging. **Acta Psychiatr. Scand. Suppl.**, v. 366, p. 34-39, 1991.

NGUYEN, D.N.; SPAPEN, H.; SU, F. 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.1967-1974, 2006.

ORTEGO, A.B.A.; GAIESKI D.F.; FUCHS, B.D. et al. Hospital-Based Acute Care Use in Survivors of Septic Shock. **Crit Care Med.**, v.43, n.4, p.729-737, 2015.

OUIMET, S.; RIKER, R.; BERGERON, N. et al. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. **Intensive Care Med.**, v.33, n.6, p.1007-1013, 2007.

PAGE, V.J.; DAVIS, D.; ZHAO, X.B. et al. Statin Use and Risk of Delirium in the Critically Ill. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.189, n.6, p.666. 673, 2014.

PANDHARIPANDE, P.P.; SANDERS, R.D.; GIRARD, T.D. et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled Trial. **Crit Care**, v.14, n.38, p.1-12, 2010.

PANDHARIPANDE, P.; COTTON, B.A.; SHINTANI, A. 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, 2008.

PASIN, L.; LANDONI, G.; PASQUALE NARDELLI P. et al. Dexmedetomidine Reduces the Risk of Delirium, Agitation and Confusion in Critically Ill Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.28, n.6, p.1459-1466, 2014.

PATEL, S.B.; POSTON J.T.; POHLMAN A. et al. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.189, n.6, p.658-665, 2014.

PRÉVILLE M.; BOSSÉ C.; VASILIADIS H.M.; et al. Correlates of potentially Inappropriate prescriptions of benzodiazepines among older adults: results from the ESA study. **Canadian J Aging**; v.31, n.3, p.313-322, 2012.

ROZENFELD, S.; FONSECA, M. J. M.; ACURIO, F. A. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v.23, n.1, p.34-43, 2008.

RUSSELL, J.A.; SINGER, J.; BERNARD, G.R. et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. **Crit Care Med.**, v.28, n.10, p.3405-3411, 2000.

SALLUH, J. I. F.; WANG, H.; SCHNEIDER, E. B. et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 350, p.1-10, 2015.

SERAFIM R. B.; BOZZA F.A.; SOARES M. ET AL. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. **J Crit Care**. v.30, n.4, p.799-807, 2015.

SEYMOUR C.W.; LIU V.X.; IWASHYNA T.J. 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.762-774, 2016.

SHARSHAR, T.; CARLIER, R.; BERNARD, F. et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. **Intensive Care Med.**, v.33, n.5, p.798-806, 2007.

SHARSHAR T.; ANNANE D.; DE LA GRANDMAISON G.L. et al. The neuropathology of septic shock. **Brain Pathology**, v.14, n.1, p.21-33, 2004.

SHARSHAR, T.; GRAY, F.; LORIN de la GRANDMAISON G. et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. **Lancet**, v.362, n.9398, p.1799-1805, 2003.

SILVA, E. PEDRO, M.A.; SOGAYAR, A.C. et al. Brazilian sepsis epidemiological study: (BASES study). **Crit Care**, v.8, n.4, p.251-260, 2004.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C.; SEYMOUR, C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v.315, n.8, p.801-10, 2016.

SOGAYAR, A.M.C.; MACHADO, F.R.; REA-NETO, A. et al. For the Costs Study Group-Latin American Sepsis Institute> COSTS- Multicenter, prospective study to evaluate costs of septic patients in brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomics**, v.26, n.5, p.425-434, 2008.

SONNEVILLE, R.; VERDONK, F.; RAUTURIER, C. et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. **Annals of Intensive Care**, v.3, n.15, p.1-11, 2013.

VINCENT J. L.; RELLO, J.; MARSHALL, J. et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **JAMA**, v.302, n. 21, 2009.

ZAAL, I.J. DEYLIN, J.W.; HAZELBAG, M. et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. **Intensive Care Med.**, v. 41, n.12, p.2130-2137, 2015.

WARNER C.H.; BOBO W.; WARNER C. et al. Antidepressant Discontinuation Syndrome. *Am Fam Physician*, v.74, n.3,p.449-456, 2006.

WINTERS B.D.; EBERLEIN M.; LEUNG J. et al. SEVRANSKY J. E. Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review*. **Crit Care Med.**, v.38, n.5, p.1276-1283, 2010.

HOSPITAL COPA DOR

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da disfunção cerebral em pacientes com sepse grave: Estudo observacional. Associação entre o uso de medicamentos e disfunção cerebral aguda em pacientes sépticos.

Pesquisador: Fernando Augusto Bozza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45035015.3.1001.5249

Instituição Proponente: INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.084.348

Data da Relatoria: 19/05/2015

Apresentação do Projeto:

Os autores descrevem este projeto como um estudo de coorte prospectivo, multicêntrico, envolvendo três unidades de terapia intensiva na cidade do Rio de Janeiro - RJ e uma na cidade de Criciúma - SC.

Trata-se de um desdobramento, ou um subprojeto, derivado do estudo "SAE Study - Avaliação da disfunção cerebral em pacientes com sepse grave: estudo observacional". Aquele estudo original foi analisado e aprovado neste CEP em 24/09/2013 (CAAE nº 19752613.9.1001.5249, Parecer nº 404802) e já teve uma emenda também aprovada em 28/04/15 (Parecer nº 1.049.702).

No estudo atual, os capítulos "INTRODUÇÃO" e "JUSTIFICATIVA" contextualizam a sepse como um problema médico de alta relevância, tendo em vista as suas crescentes incidência, letalidade e custo: sua mortalidade varia de 30% a 60% nas formas graves; é uma das principais causas de mortalidade no mundo; é a primeira causa de morbidez e mortalidade nas unidades de terapia intensiva, o que corresponde a cerca de 17% das mortes intra-hospitalares.

A encefalopatia associada à sepse (EAS) ou delirium associado à sepse (DAS), embora já descrita há anos, é uma das disfunções orgânicas da sepse que tem ganho relevância mais recentemente. Sua incidência, em graus variados, é alta (9% a 70% dos pacientes com sepse) e tem sido demonstrado

HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 1.084.348

que ela é, por si só, um fator independente de prognóstico, tanto para o risco de vida, quanto para perda cognitiva nos sobreviventes: a mortalidade e o déficit cognitivo poderiam ser até três vezes piores nos pacientes com sepse e EAS. Isto justifica a busca por maiores conhecimentos sobre a EAS e por medidas de prevenção da ocorrência desta disfunção.

Além dos mecanismos fisiopatológicos presentes na sepse, como inflamação, hipoxemia, hipotensão e hiperglicemia, parece que medicamentos também podem induzir a EAS nestes pacientes: sedativos, analgésicos, alguns antibióticos, antiarrítmicos, betabloqueadores e antidepressivos. A hipótese da pesquisa é que algumas classes de medicamentos psicoativos, podem estar associadas a maior ocorrência de EAS nos pacientes sépticos. O estudo pretende contribuir para estratégias de prevenção de EAS (e, por consequência, para diminuição da mortalidade e da perda cognitiva), através de medidas de uso racional de medicamentos.

Para testar a hipótese, os autores constroem a pesquisa como segue.

Serão incluídos os pacientes adultos, internados na unidade de terapia intensiva, com sepse grave ou choque séptico por infecção adquirida na comunidade, que concordarem em participar. Esta inclusão de pacientes compreenderá um período de 6 meses.

Será considerada como disfunção cerebral qualquer intensidade de acometimento de cognição.

Critérios de inclusão:

- ~ Adultos (idade 18).
- ~ Sepse grave ou choque séptico por infecção adquirida na comunidade.

Critérios de exclusão:

- ~ Pacientes com uma alta probabilidade de morte dentro de 48 horas ou aqueles admitidos para conforto ou cuidados paliativos.
- ~ Pacientes cujas expectativas de permanência em UTI sejam <48horas.
- ~ Pacientes que não falam português ou apresentam surdez, esquizofrenia, histórico de traumatismo cranioencefálico e acidente vascular cerebral, etilismo.
- ~ Pacientes transferidos de outra unidade.
- ~ Recusa do consentimento informado ou solicitação da retirada do estudo.
- ~ Diagnóstico prévio de doença neurodegenerativa ou demência.

Haverá duas fases de coleta de dados.

Na fase I serão obtidos dados para caracterizar a população de pacientes do ponto de vista clínico, neurológico e sócio-demográfico, além do histórico de uso de medicamentos. Inclui: dados de admissão, dados clínicos e laboratoriais, informações referentes às histórias clínicas pregressa e atual, uso prévio de medicamentos, dados sócio-demográficos e avaliação neurofisiológica.

HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 1.084.348

Dados a serem registrados na visita de base:

- ~ Número do prontuário.
- ~ Data de nascimento.
- ~ Sexo.
- ~ Dados para os escores SAPS III (Simplified Acute Physiology Score III) e SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment).
- ~ Principal categoria diagnóstica que motivou a internação na UTI.
- ~ Dados relacionados ao uso de álcool e drogas.
- ~ Uso de medicamentos.
- ~ Comorbidades.
- ~ Classificação de gravidade de sepse.

Na fase II será realizado o acompanhamento dos pacientes, através da coleta de dados de seguimento clínico e dados laboratoriais, limitados aos primeiros 14 dias de internação ou até alta da UTI e uso de classes específicas de medicamentos na UTI durante estes 14 dias. Durante a visita de alta serão coletados o status vital e a data da alta da UTI.

Para todos os pacientes serão realizadas as seguintes avaliações:

- ~ RASS (Richmond Agitation Sedation Scale). (Diário . 14 dias).
- ~ CAM-ICU (Confusion Assessment Method in a Intensive Care Unit). (Diário . 14 dias).
- ~ Exame Neurológico. (Diário . 14 dias).
- ~ SOFA. (Diário . 14 dias).
- ~ Medicamentos administrados durante a internação. (Diário . 14 dias).

Os autores garantem a confidencialidade dos dados.

As análises estatísticas utilizarão o pacote estatístico "SPSS for Windows 20".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: descrever o uso de medicamentos e avaliar sua associação com a disfunção cerebral aguda em pacientes com sepse.

Objetivos Específicos:

1. Descrever os medicamentos utilizados previamente à internação em UTI.
2. Descrever os medicamentos utilizados durante a internação em UTI.
3. Avaliar a associação entre uso de classes específicas de fármacos e a ocorrência e duração

HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 1.084.348

da EAS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não são previstos riscos para os sujeitos da pesquisa, uma vez que o presente estudo se fará através de coleta de dados e de entrevistas, sem intervenções nos pacientes.

Também não haverá benefícios imediatos para os mesmos sujeitos. O que se espera é que uma melhor compreensão da EAS permita o desenvolvimento futuro de medidas para a sua prevenção, envolvendo o uso racional de medicamentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Como está construído, o projeto, tem potencial para agregar conhecimentos sobre a EAS e, caso se confirme a sua hipótese, para melhorar o uso racional de fármacos durante a sepse.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

“ Na página 11, no capítulo "ASPECTOS ÉTICOS", os autores escrevem textualmente: "Será firmado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido junto ao responsável pelo paciente, ou na impossibilidade da autorização pelo mesmo, junto ao responsável legal". Por outro lado, anexam uma "SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO", justificada pelo argumento de que este é um subestudo do projeto SAE Study - Avaliação da disfunção cerebral em pacientes com sepse grave: Estudo observacional+ já aprovado por este CEP em 24/09/2013.

“ Quanto ao ORÇAMENTO, esclarecem que não haverá custo adicional em relação ao orçamento de R\$ 500.290,00 do já citado projeto SAE Study - Avaliação da disfunção cerebral em pacientes com sepse grave: Estudo observacional+.

“ No CRONOGRAMA, a data de submissão ao CEP aparece como 30/05/2015 e o período de inclusão de pacientes começa em 04/05/15. Portanto, a primeira data consta como posterior e a segunda como anterior a esta reunião do CEP.

Recomendações:

Considerando-se a solicitação de dispensa do TCLE por já ter sido aplicado no estudo SAE, será necessário a retirada da referência ao TCLE na página 11, no capítulo "ASPECTOS ÉTICOS", assim como a adequação das datas no CRONOGRAMA.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP definiu pela aprovação deste protocolo.

Continuação do Parecer: 1.084.348

HOSPITAL COPA DOR



Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO II É CHECKLIST DE INCLUSÃO

CHECKLIST - INCLUSÃO

Etiqueta

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Paciente com idade \geq 18 anos?	*Se <u>Não</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Paciente com sepse grave ou choque séptico por infecção adquirida na comunidade?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Não</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Paciente com uma alta probabilidade de morte dentro de 48 horas ou admitidos para conforto/cuidados paliativos?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Paciente cuja expectativa de permanência de UTI <48h?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Paciente não fala português ou apresenta surdez?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Hospitalizado há mais de 48h antes da inclusão no estudo?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Paciente transferido de outra unidade com mais de 48 horas desde a internação?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Paciente em Home Care?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
História de afasia?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Houve recusa do consentimento informado?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Tem diagnóstico prévio de <u>Demência</u> ou de <u>Alzheimer</u> dado por um médico?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	
Tem diagnóstico prévio de <u>Esquizofrenia</u> ou <u>Transtorno Bipolar (Psicose Maníaco-Depressiva)</u> dado por médico?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	

Tem diagnóstico prévio de etilismo [alcoolismo ou abuso de álcool] (dado por médico ou outro profissional de saúde) ou histórico relatado por familiar de um uso problemático de álcool causando problemas familiares, sociais ou profissionais?

Sim Não

*Se Sim, o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado

Questionário com o Familiar

IDENTIFICAÇÃO – INCLUSÃO

Participante ID: |...| |...| |...| |...| |...|

Data da Inclusão: |...| |...| / |...| |...| / |...| |...| |...| |...| (*data da inclusão do paciente no estudo*)

Registro Hospitalar: |...| |...| |...| |...| |...| |...| |...| |...|

Nome do Paciente: _____

Data de Nascimento: |...| |...| / |...| |...| / |...| |...| |...| |...|

Gênero:

Masculino

Feminino

Estado Civil:

Casado

Solteiro

Divorciado

Endereço:

Telefone Celular (com DDD): _____

Telefone Residencial (com DDD): _____

Email do Paciente: _____

Nome do

Acompanhante/Informante: _____

Telefone do Acompanhante/Informante: _____

Grau de Relação com o Paciente: _____

Data de Nascimento do Informante: |...| |...| / |...| |...| / |...| |...| |...| |...|

Escolaridade do Informante:

Sem Escolaridade

Ensino Fundamental

Ensino Médio

Ensino Superior

Pós-graduação

Nesta próxima etapa, será realizada algumas perguntas para entender o grau de independência que o paciente apresenta em atividades corriqueiras do dia a dia. Procure responder da forma mais próxima possível à realidade com base em situações observadas nas últimas semanas.

LAWTON – INCLUSÃO

(As dificuldades abaixo NÃO podem ser explicadas apenas por dificuldades físicas)

*Apenas para mulheres

TELEFONE

1 Lida com o telefone por iniciativa própria; localiza números em listas e faz ligações.

1 Disca alguns números que conhece bem.

1 Atende chamadas, mas não faz ligações.

0 Não usa o telefone.

COMPRAS

1 Independente na administração de todas as compras de que precisa.

0 Independente para fazer pequenas compras.

0 Precisa de acompanhamento em qualquer saída às compras.

0 Incapaz de fazer compras.

PREPARO DE ALIMENTO*

1 Independente para planejar, preparar e servir refeições.

0 Prepara refeições se tiver os ingredientes à mão.

0 Esquenta e serve refeições prontas, mas não mantém dieta adequada.

0 Precisa que lhe façam e sirvam as refeições.

CASA*

1 Cuida da casa sozinha, com ajuda ocasional para o trabalho pesado.

1 Dá conta dos trabalhos mais leves, como lavar louça, fazer a cama.

1 Dá conta dos trabalhos mais leves, mas não mantém arrumação e limpeza adequados.

1 Precisa de ajuda em todas as tarefas de manutenção da casa.

0 Não participa dos trabalhos domésticos.

ROUPA*

1 Lava toda a sua roupa sozinha.

1 Lava e enxágua as peças menores (meias, lenços).

0 Precisa que lhe lavem a roupa.

TRANSPORTE

1 Anda de carro ou de condução sozinho.

1 Contrata transporte por táxi, mas não anda de condução.

1 Precisa de companhia ou assistência para andar de condução.

0 Saídas limitadas a táxi ou automóvel, com assistência de terceiros.

0 Não anda de carro ou condução.

MEDICAÇÃO
1 Toma os remédios nos horários e nas doses certas.
0 Toma os remédios se lhe forem preparados antecipadamente.
0 Incapaz de lidar com a própria medicação.

FINANÇAS
1 Cuida das finanças com independência (orçamentos, cheques, aluguel e prestações, idas ao banco); recebe e administra seus ganhos.
1 Cuida das compras do dia a dia, mas precisa de ajuda no banco e em compras grandes.
0 Incapaz de lidar com dinheiro.

RESULTADO LAWTON

LAWTON (critério de exclusão)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
<3 PONTOS (homens) – sem contar o (*)		
<5 PONTOS (mulheres)	*Se <u>Sim</u> , o paciente não é elegível ao estudo. Considerar o questionário fechado.	

As próximas perguntas têm por objetivo entender possíveis mudanças do paciente em memória e raciocínio com o passar dos anos. Gostaria que o(a) senhor(a) tentasse responder as perguntas comparando o desempenho atual do paciente com o desempenho que ele apresentava há 1 ano atrás. Para cada item, tente dizer se existe ou não mudança frente ao desempenho anterior.

(O examinador deve apresentar as opções de resposta de 1 a 5)

IQCODE-BR

(Pedir para o familiar comparar ao que o paciente era há 10 anos atrás)

ITENS	POUCA MUDANÇA	UM POUCO PIOR	MUITO PIOR
1. Reconhecer a face de pessoas amigas e da família	3	4	5
2. Lembrar de coisas sobre a família e amigos como, por exemplo: suas ocupações, aniversários e endereços	3	4	5
3. Lembrar de conversas que teve nos últimos dias	3	4	5
4. Esquecer o que queria dizer no meio de uma conversa	3	4	5
5. Lembrar-se do próprio endereço e telefone	3	4	5
6. Lembrar (saber) o dia e o mês	3	4	5
7. Lembrar-se de onde encontrar as coisas que foram guardadas em lugares diferentes daqueles em que costuma guardar	3	4	5
8. Entender o que está escrito em revistas e jornais	3	4	5
9. Acompanhar uma história em um livro ou pela TV	3	4	5
10. Tomar decisões frente a problemas no dia-a-dia	3	4	5
11. Lidar com dinheiro para as compras	3	4	5

Nesta próxima etapa, faremos algumas perguntas que são necessárias para correção de alguns dos testes que utilizamos. As perguntas se referem a nível socioeconômico. É importante que você responda da forma mais precisa possível.

ABIPEME

Para classificação socioeconômica, estamos utilizando o critério ABIPEME. Este critério é baseado na soma de ponto, conforme segue.

Por favor, circule o grau de instrução do chefe da família, ou seja, da pessoa que traz renda para a família do paciente.

A) Grau de instrução do chefe da família (é aquele que contribui com a maior parte da renda familiar)	ABIPEME
Analfabeto Primário incompleto (até 3ª série do ensino fundamental)	0
Quarta série fundamental (antigo primário completo)	1
Fundamental completo (antigo ginásial ou 8ª. série)	2
Médio completo (antigo científico)	4
Superior completo	8

B) Itens de conforto familiar – critérios ABIPEME

Itens de posse	Não tem	Tem (quantidade possuída)			
		1	2	3	4
Televisores em cores	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4
Videocassete/DVD	<input type="checkbox"/>	2	2	2	2
Rádios	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4
Banheiros	<input type="checkbox"/>	4	5	6	7
Automóveis	<input type="checkbox"/>	4	7	9	9
Empregada mensalista	<input type="checkbox"/>	3	4	4	4
Máquina de lavar	<input type="checkbox"/>	2	2	2	2
Geladeira	<input type="checkbox"/>	4	4	4	4
Freezer	<input type="checkbox"/>	2	2	2	2

Total da Pontuação: _____

C) Renda familiar: R\$ _____

(somar todos os salários, formais e informais da família)

HISTÓRIA DO PACIENTE - INCLUSÃO (Uso de Medicamento e História Patológica Progressiva):

O Sr (a) (nome do paciente) tem histórico de uso de drogas ilícitas nos últimos anos?

Sim Não Não sei

O Sr (a) (nome do paciente) teve história de confusão mental durante alguma internação anterior?

Sim Não Não sei

*Se Sim, data da última internação em que ocorreu confusão mental: __/__/____

O Sr (a) (nome do paciente) tem histórico de AVC ("derrame")?

Sim Não Não sei

*Se Sim, data do último: __/__/____

O Sr (a) (nome do paciente) tem histórico de TCE grave?

Sim Não Não sei

*Se Sim, data do último: __/__/____

O Sr (a) (nome do paciente) teve quadros psiquiátricos anteriores (incluindo depressão)?
(Especificar qual / mencionar apenas se foi motivo de algum tipo de tratamento)

Sim Não Não sei

*Se Sim, especificar qual: _____

O Sr (a) (nome do paciente) foi submetido a cirurgias anteriores?

Sim Não Não sei

*Se Sim, mencionar: _____

Tabagismo:

O Sr (a) (nome do paciente) é:

Fumante

*fumou mais de 100 cigarros em sua vida e agora fuma todos os dias ou alguns dias.

Ex-fumante

*fumou mais de 100 cigarros em sua vida e parou de fumar pelo menos um ano antes da inclusão no estudo.

Nunca fumou

*não fumou mais de 100 cigarros na vida

Doenças atuais e anteriores:

O Sr (a) (*nome do paciente*) fez uso de medicamentos nos últimos 15 dias?

Sim Não Não sei

Caso tenha marcado "Sim" em Medicamentos em uso, este uso era **contínuo**?

Sim Não Não sei

*Se Sim, qual(is)? nome (comercial, se for o caso).

Em que dose e como (quantas vezes por dia) usava? (dose e posologia)

(Registrar um a um de acordo com as caixas e/ou prescrições trazidas pelo acompanhante ou de acordo com a resposta do acompanhante)

Uso Contínuo (*Uso regular, todo dia, toda semana ou todo mês*):

1) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

2) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

3) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

4) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

5) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

6) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

7) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

8) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

9) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

10) Nome do Medicamento e Concentração _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica (comp., cap., xarope): _____ Posologia: _____

Acompanhante trouxe receita médica ou embalagem do medicamento?

Sim Não

Há quanto tempo faz uso? _____

Caso tenha marcado "Sim" em medicamentos em uso, este uso foi **Esporádico**? (*Usou de vez em quando*)

Sim Não

*Se Sim, qual(is)?

Preencher com o nome, concentração e forma farmacêutica.

Ex. Nome: Dipirona; Concentração: 500mg; Forma farmacêutica: comprimido.

(Registrar um a um de acordo com as caixas e/ou prescrições trazidas pelo acompanhante ou de acordo com a resposta do acompanhante)

- 1) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 2) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 3) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 4) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 5) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 6) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 7) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 8) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 9) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____
- 10) Nome: _____ Concentração: _____ Forma Farmacêutica: _____

PROFISSÃO E ATIVIDADES DO PACIENTE - INCLUSÃO

Escolaridade – <i>(se for o chefe da família não precisa completar, usar os dados do questionário ABIPEME).</i>	<input type="checkbox"/> Analfabeto - Primário incompleto (até 3ª série do ensino fundamental) <input type="checkbox"/> Quarta série fundamental (antigo primário completo) <input type="checkbox"/> Fundamental completo (antigo ginásio ou 8ª série) <input type="checkbox"/> Médio completo (antigo científico) <input type="checkbox"/> Superior completo
---	---

Qual a profissão do Sr (a) *(nome do paciente)*? _____

O Sr (a) <i>(nome do paciente)</i> está aposentado?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei
---	--

No que o Sr (a) *(nome do paciente)* trabalhava antes de se aposentar? _____

Houve outro trabalho antes deste?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei *Se <u>Sim</u> , mencionar: _____
-----------------------------------	---

As perguntas a baixo devem ser respondidas referente aos últimos 6 meses:

O Sr (a) <i>(nome do paciente)</i> nos últimos 6 meses, tinha atividades mesmo aposentado?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei *Se <u>Sim</u> , mencionar: _____
--	---

O Sr (a) *(nome do paciente)* nos últimos 6 meses, tinha passatempos (hobbies)? _____

O Sr (a) <i>(nome do paciente)</i> nos últimos 6 meses, fazia alguma atividade física ou esporte?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei *Se <u>Sim</u> , mencionar: _____
---	---

ANEXO III É FICHA DE COLETA DE DADOS

Ficha de Coleta de Dados

Etiqueta

INTERNAÇÃO

Número de Prontuário: |...| |...| |...| |...| |...| |...| |...| |...|

Tipo de Internação: [] Clínica [] Cirúrgica

Data Internação Hospitalar: |...| |...| / |...| |...| / |...| |...| |...| |...|

Data da Internação na UTI: |...| |...| / |...| |...| / |...| |...| |...| |...|

Sítio e tipos de Infecções à Internação na UTI

Foco: [1] Pulmonar	[2] Urinário	[3] Abdominal	[4] Pele e partes moles
[5] Corrente sanguínea	[6] Sist. Nervoso	[99] Outros _____	

Comprovação	1 Clínica	Gravidade:	1 Sepses grave
	2 Microbiológica		2 Choque séptico

Microorganismo (Marque todas que se apliquem):

1 Staphylococcus coag. Neg.	2 Staphylococcus aureus	3 Enterococos
4 Pneumococo	5 Outros Gram positivos	6 E. coli
7 Proteus sp.	8 Morganella sp	9 P. aeruginosa
10 Serratia sp.	11 Acinetobacter sp.	12 Klebsiella sp
13 Enterobacter sp	14 S. maltophilia	15 B. cepacia
16 Outros BGN	17 Candida sp.	18 Outros fungos
19 Micobactérias	20 Outros Vírus	21 Clostridium difficile
22 Dengue	23 Influenza	24 Legionella
25 Clamídia	26 Mycoplasma	99 Outros

Comorbidades

ICC NYHA classe IV	sim	não
Terapêutica oncológica	sim	não
Neoplasia hematológica	sim	não
Cirrose	sim	não
AIDS	sim	não
Acidente Vascular Cerebral	sim	não

Doença Vascular Periférica	sim	não
Doença Renal Crônica	sim	não
Diálise	sim	não
Doença Pulmonar Crônica	sim	não
Diabetes	sim	não
Infarto Agudo do Miocárdio	sim	não

Peso do Paciente (Kg): _____

Complicações nas primeiras 24h

Insuficiência respiratória	sim não	Ventilação Mecânica	sim não
Aminas vasoativas > 1h	sim não	Arritmia cardíaca	sim não
Insuficiência renal aguda	sim não	Suporte renal	sim não
Efeito massa intracraniano	sim não	Neutropenia	sim não
Ventilação não-invasiva	sim não	Hemorragia digestiva	sim não

Variáveis Fisiológicas e Dados Laboratoriais da Primeira Hora na UTI

(Preencher os campos que estão em branco, ou seja os campos em cinza deverão ficar sem preenchimento).

Assinale o Pior Resultado na Primeira Hora de Internação na UTI		
Variáveis Fisiológicas		
Variável	Maior valor	Menor valor
PA (mmHg)		
Freq. cardíaca (bpm)		
Freq. respiratória (irpm)		
Temperatura (°C)		
E. Coma Glasgow (pontos)		
Variáveis Laboratoriais		
Variável	Maior valor	Menor valor
Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		
Uréia (mg/dL)		
Gasometria arterial		
pH		
PaO ₂ (mmHg)		
FiO ₂ (%)		

PA: pressão arterial (PA sist. x PA diast.); bpm: batimentos por minuto; irpm: incursões resp. por minuto.

SAPS 3 Admissão:	
SOFA Admissão:	

ACOMPANHAMENTO NA UTI

Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Variáveis/Dias	INT	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10	Dia 11	Dia 12	Dia 13	Dia 14
Episódio de PAM < 70mmHg?															
Glasgow															
Plaquetas															
BT															
Creatinina															
Diálise															
VM															
PaO ₂ /FiO ₂															
Noradrenalina (maior dose)															
Episódio de hipoglicemia?															
Sódio < 125 ou > 160 mg/dl?															
Episódio de febre ou hipotermia?															

Escore SOFA de Disfunção Orgânica OBS: Calcula o SOFA do dia diretamente destes dados.

Domínio	Respiratório	Cardiovascular	Hematológico	Renal	Hepático	Neurológico
Parâmetros	PaO ₂ /FiO ₂	Aminas (mcg/Kg/min)	Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	Creatinina (mg/dL) ou Diurese (ml/24h)	Bilirrubinas (mg/dL)	Escala de Glasgow
Pontuação	0 - ≥ >400 1 - 300 - 399 2 - 200 - 299 3 - 100 - 199 + Sup. Vent. 4 - <100 + Sup. Vent.	0 - Sem hipotensão 1 - PAM < 70 mmHg 2 - Dopa > 5 ou Dobuta (qq dose) 3 - Dopa > 15 ou Noradr/Adr >0.01 4 - Noradr/Adr >0.1	0 - ≥ 150 1 - 100 - 149 2 - 50 - 99 3 - 20 - 49. 4 - <20	0 - <1,2 1 - 1,2 - 1,9 2 - 2,0 - 3,4 3 - 3,5 - 4,9 ou <500ml/24h 4 - ≥ 5,0 o u ≤ 200ml/24h	0 - <1,2 1 - 1,2 - 1,9 2 - 2,0 - 5,9 3 - 6,0-11,9 4 - ≥ 12	0 - 15 1 - 13 - 14 2 - 10 - 12 3 - 6 - 9. 4 - < 6

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Avaliações/Dias	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10	Dia 11	Dia 12	Dia 13	Dia 14
Uso/classe de antimicrobianos?														
[0] Amicacina		[7] Claritromicina				[14] Gentamicina					[21] Polimixina B			
[1] Azitromicina		[8] Cefepime				[15] Imipenem					[22] Piperaciclina+Tazobactam			
[2] Ampicilina		[9] Cefazolina				[16] Linezolida					[23] Penicilina G			
[3] Amoxicilina+Clavulanato		[10] Clindamicina				[17] Levofloxacino					[24] Sulfametoxazol+trimetoprima			
[4] Ampicilina+Sulbactam		[11] Ciprofloxacino				[18] Metronidazol					[25] Teicoplanina			
[5] Ceftriaxona		[12] Colistina				[19] Meropenem					[26] Vancomicina			
[6] Ceftazidima		[13] Ertapenem				[20] Oxacilina					[27] _____			

EEG

Data do EEG: |...||...| / |...||...| / |...||...||...||...|

Hora do EEG: _____

Data de desconexão do EEG: |...||...| / |...||...| / |...||...||...||...|

Hora de desconexão do EEG: _____

Tempo total EEG (horas): _____

Tempo entre a internação e início do EEG: _____

Coma: [] Sim [] Não

Glasgow no Início do EEG: _____

Crise Convulsiva pré EEG: [] Sim [] Não

Sedação durante o EEG:

[] Sim [] Não

Droga sedativa durante o EEG (Caso a resposta seja sim para sedação durante o EEG)

[] Midazolam

[] Propofol

[] Dexmedetomidina

[] Tiopental

[] Outro _____ (preencher com o nome do outro sedativo)

Anticonvulsivante:

[] Sim [] Não

Droga Anticonvulsivante (Caso a resposta seja sim para anticonvulsivante)

[] Fenitoína

[] Valproato

[] Fenobarbital

[] Outro _____

Frequência Dominante:

[] Alfa

[] Teta

[] Delta

[] Beta

Status Epilepticus: [] Sim [] Não

Crise Convulsiva Clínica: [] Sim [] Não

Crise Eletrográfica: [] Sim [] Não

Crise Não Convulsiva: [] Sim [] Não

Status Epilepticus não Convulsivo: [] Sim [] Não

PEDs: [] Sim [] Não

PLEDs: [] Sim [] Não

GPEDs: [] Sim [] Não
Descargas Trifásicas: [] Sim [] Não
FIRDA: [] Sim [] Não
RDA: [] Sim [] Não
SIRPIDS: [] Sim [] Não
Potenciais Ultralentos: [] Sim [] Não
Reatividade: [] Sim [] Não

Classificação SYNEQ: _____

Classificação YOUNG: _____

Padrão de Surto-supressão: [] Sim [] Não

Alpha/Delta/Ratio Médio: _____

Percent Alpha Variability Média: _____

Índice de Assimetria Médio: _____

Amplitude Média: _____

Índice de Ritmicidade Médio: _____

DESFECHOS

Saída da UTI:

Óbito Alta Data: |...| |...| / |...| |...| / |...| |...| |...| |...|

Destino após a alta da UTI:

| 1 | Enfermaria ou quarto | 2 | Unid. semi-intensiva | 3 | Outra UTI do hospital
 | 4 | Outro Hospital | 5 | *home-care* | 6 | Residência | 7
 |outro/ignorado

Saída do Hospital:

Óbito Alta Data: |...| |...| / |...| |...| / |...| |...| |...| |...|

Destino após alta hospitalar:

| 1 | Residência | 2 | *home-care* | 3 | Transf. do hospital | 4 | Outro / Ignorado

Houve decisão para cuidados paliativos na UTI? |sim| |não|

Data da decisão para cuidados paliativos: |...| |...| / |...| |...| / |...| |...| |...| |...|

RESUMO HOSPITALAR

O paciente foi sedado?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início da sedação: / /
Data do término da sedação: / /
O paciente foi sedado novamente?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início da sedação: / /
Data do término da sedação: / /
O paciente foi sedado novamente?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início da sedação: / /
Data do término da sedação: / /
O paciente apresentou delirium?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início do delirium: / /
Data do término do delirium: / /
O paciente apresentou delirium novamente?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início do delirium: / /
Data do término do delirium: / /
O paciente apresentou delirium novamente?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início do delirium: / /
Data do término do delirium: / /
O paciente necessitou de ventilação mecânica (VM)?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início da VM: / /
Data do término da VM: / /

O paciente necessitou de ventilação mecânica (VM) novamente?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início da VM: / /
Data do término da VM: / /
O paciente necessitou de ventilação mecânica (VM) novamente?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início da VM: / /
Data do término da VM: / /
Durante a internação o paciente apresentou infecção nosocomial?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data de início da infecção: / /
Durante a internação o paciente necessitou de cirurgia?	[1] Sim [2] Não
Se sim, Data da cirurgia: / /
Foram administrados fármacos antipsicóticos?	[1] Sim [2] Não
Data da última administração / /
Data de admissão na UTI / /
Data da alta da UTI / /
Data da alta ou óbito hospitalar / /

ANEXO IV - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **SAE Study - Avaliação da disfunção cerebral aguda em pacientes com sepse grave: Estudo Observacional**

Justificativa do estudo : O motivo que nos levou a estudar esse problema deve-se ao fato de que a sepse (conhecida também como septicemia, doença que surge quando germes, principalmente bactérias, invadem a corrente sanguínea e provocam uma intensa resposta inflamatória por todo o organismo) pode levar a uma alteração da função cerebral aguda em pacientes internados em terapia intensiva. Estudos recentes sugerem que a sepse também tem relação com comprometimento cognitivo de longo prazo (atenção, percepção, raciocínio entre outros) e alterações funcionais. Apesar da sua importância a disfunção cerebral aguda é com frequência subdiagnosticada, um dos principais motivos para isso é a falta de critérios diagnósticos precisos.

Objetivo do estudo: Definir a frequência e fatores de risco associados ao desenvolvimento de disfunção cerebral aguda assim como a disfunção cognitiva de longo prazo.

Proposta do Estudo: O Sr(a) _____ está sendo convidado (a) a participar deste estudo, que busca definir a frequência e fatores de risco associados ao desenvolvimento de disfunção cerebral aguda assim como a disfunção cognitiva de longo prazo.

Explicação dos procedimentos

Exames Laboratoriais

Na sua internação será realizada coleta de de sangue em até 7 tempos: 1, 2, 3, 5 , 7, 10 e 14 dias de internação e para análise de biomarcadores e na visita presencial em até 2 tempos: 60 e 180 dias. Biomarcadores são substâncias que indicam um estado biológico, um estado de doença particular ou a presença de infecção por exemplo. A coleta será realizada utilizando material estéril e descartável. Este procedimento é semelhante a coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina.

Eletroencefalograma (EEG)

Durante as primeiras 48 horas de sua internação será realizado um EEG. Trata-se de um exame que analisa a atividade elétrica cerebral espontânea, captada através da utilização de eletrodos colocados sobre o couro cabeludo. Uma variedade de doenças psiquiátricas e neurológicas pode ser detectada com o eletroencefalograma, tanto as degenerativas quanto as infecciosas. O eletroencefalograma é um procedimento seguro que não gera efeitos colaterais. Pode ser realizado em crianças e adultos e não provoca dor alguma.

Entrevistas

Durante a sua internação será realizado contato com o seu familiar sendo aplicados questionários a fim de avaliar sua atividade cognitiva (atenção, percepção, memória, raciocínio entre outros) até o momento da internação.

Posteriormente, nos períodos de 28, 60, 180 e 360 dias esses questionários serão novamente aplicados para verificar se houve alguma alteração no período.

Avaliação presencial

Será solicitado o seu comparecimento para avaliação presencial em dois momentos: 60 e 180 dias, para aplicação de testes cognitivos com psicólogos a fim de avaliar a manutenção da sua atividade cognitiva (atenção, percepção, memória, raciocínio entre outros).

Benefícios: O benefício de sua participação no estudo será uma profunda avaliação de sua atividade cognitiva após sua internação em unidade de terapia intensiva com equipe de saúde incluindo médicos e psicólogos.

Além disso, este estudo ajudará a compreender os fatores de risco associados a disfunção cerebral aguda e disfunção cognitiva em longo prazo, contribuindo para intervenções futuras em pacientes com esses critérios clínicos.

Desconforto e Riscos: Os desconfortos que podem ocorrer são aqueles relacionados a uma retirada normal de sangue para exame, como dor e formação de um hematoma local.

Para o exame de eletroencefalograma, durante as provas de ativação, alguns pacientes podem, por ventura, enfrentar crises epiléticas. Entretanto, a unidade hospitalar dará todo o suporte médico e farmacológico para estes casos. .

Este estudo não implica em riscos, nem em qualquer modificação do tratamento empregado ou administração de medicamentos experimentais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

Participação Voluntária no Estudo: A participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar, bem como cancelar sua participação a qualquer momento do estudo. Esta decisão não afetará de nenhuma maneira os cuidados médicos que lhe serão oferecidos.

Confidencialidade: Seu prontuário médico poderá ser consultado pelos profissionais envolvidos no estudo. Entretanto, o seu nome não será mencionado em publicações ou relatórios produzidos para este estudo. Será garantido a manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da mesma.

Armazenamento de amostras: As amostras serão armazenadas no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto Oswaldo Cruz (Pavilhão Haity Moussatché)/FIOCRUZ para a realização das análises. Se no futuro houver necessidade da dosagem de outras substâncias nestas amostras de soro/plasma, o paciente ou responsáveis serão contactados para nova avaliação e autorização para uso deste material.

Custos de Participação: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

Forma de Acompanhamento e Assistência: Todos os pacientes serão acompanhados no decorrer do estudo através de contato telefônico no período de 28, 60, 180 e 360 dias, e avaliação presencial nos períodos de 60 e 180 dias.

Consentimento para a Participação no Estudo:

A sua assinatura significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação no estudo.

Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O(a) enfermeiro(a) de pesquisa deste projeto _____ me certificou de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dúvidas poderei chamar o(a) Coordenador(a) do Estudo _____, os pesquisadores responsáveis Fernando

Augusto Bozza e Jorge Ibrain Salluh no telefone (21) 3883-6000 Ramal 2308 ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa, sito à Rua Diniz Cordeiro, 30 – Botafogo – Rio de Janeiro – RJ – Brasil.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
------	----------------------------	------

Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
------	---------------------------	------

SE O PACIENTE NÃO É CAPAZ DE CONSENTIR:

A sua assinatura, como representante legal do paciente, significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação do paciente no estudo.

_____ não é capaz de dar o seu consentimento.

Nome do Representante Legal

Grau de parentesco com o paciente

Nome

Assinatura do Responsável

Data

Nome

Assinatura do Pesquisador

Data