

Delirium pós-cirúrgico em doentes idosos:
estratificação do risco, diagnóstico e prognóstico com
biomarcadores

Post-operative *delirium* in elderly patients:
risk stratification, diagnosis and outcome
with biomarkers

Joaquim Manuel Soares Cerejeira

Coimbra

2011

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Medicina apresentada à
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

À minha Família

À Sara

Ao Senhor Professor Doutor

Adriano Vaz Serra

À Senhora Professora Doutora
Elizabetha Mukaetova-Ladinska

Ao Dr. Horácio Firmino

Índice de Matérias

	<i>Página</i>
<i>Declaração</i>	v
<i>Proêmio</i>	vii
<i>Abreviaturas e siglas utilizadas</i>	xiii
<i>Índice de figuras, tabelas e gráficos</i>	xv
<i>Resumo/Abstract</i>	1
I. Introdução	5
1. Delírium: o âmbito do problema	7
2. O conceito clínico de delírium	8
2.1. Definição clínica e alterações psicopatológicas	8
2.2. Diagnóstico clínico	12
3. Delírium: fisiopatologia geral	17
4. Delírium: relevância clínica	19
4.1. Frequência	19
4.2. Prognóstico	19
4.3. Prevenção e tratamento	20
5. Delírium e biomarcadores	23
6. A hipótese colinérgica	26
6.1. O sistema colinérgico	26
6.2. Sistema colinérgico e disfunção cognitiva	28
7. A hipótese inflamatória e da resposta aberrante ao stress	33
7.1. Condições clínicas associadas a inflamação sistêmica e a <i>delírium</i>	33
7.2. Efeitos da inflamação sistêmica aguda no SNC	35
7.2.1. A barreira hemato-encefálica	35
7.2.2. Da inflamação sistêmica aguda à reacção neuroinflamatória	37
7.2.3. Inflamação sistêmica aguda e disfunção cognitiva	39
7.2.4. Inflamação sistêmica aguda e eixos neuroendócrinos	42
7.3. Efeitos da inflamação sistêmica aguda no SNC: influência do envelhecimento e de alterações neurodegenerativas	47
7.3.1. Efeitos da inflamação sistêmica aguda no SNC no indivíduo idoso	47
7.3.2. Efeitos da inflamação sistêmica aguda no SNC no indivíduo com demência	50
8. Objectivos do estudo	54
II. Material e Métodos	55
1. Critérios de elegibilidade e de inclusão	57
2. Avaliação pré-operatória	57
2.1. Variáveis demográficas e clínicas	57
2.2. Marcadores plasmáticos de disfunção orgânica	59

3. Procedimentos médico-cirúrgicos e variáveis intra e peri-operatórias	59
4. Avaliação clínica pós-operatória	60
5. Determinações laboratoriais	61
5.1. Actividade colinesterásica plasmática	61
5.1.1. Acetilcolinesterase e butirilcolinesterase	61
5.1.2. Benzoilcolinesterase	63
5.1.3. Aspirina Esterase	63
5.2. Mediadores inflamatórios	64
5.3. Cortisol e <i>Insulin-like Growth Factor-1</i> (IGF-1)	65
5.3.1. Cortisol	65
5.3.2. IGF-1	65
5.4. Marcadores de lesão da barreira hemato-encefálica/sistema nervoso central	65
5.4.1. <i>Junctional Adhesion Molecule-1</i> (JAM-1)	65
5.4.2. Sub-unidade β da proteína S100 (S-100 β)	66
5.4.3. <i>Neuronal Specific Enolase</i> (NSE)	66
6. Análise estatística	67
7. Considerações éticas	68
III. Caracterização da amostra	69
1. Características clínicas e demográficas	71
2. Avaliação clínica	73
3. Discussão	74
IV. Factores pré e peri-operatórios e risco de <i>delirium</i> pós-cirúrgico	79
1. Introdução	81
2. Resultados	83
2.1. Marcadores plasmáticos de disfunção orgânica (avaliação pré e pós-operatória)	83
2.2. Variáveis intra-operatórias	86
3. Discussão	88
V. Marcadores da actividade colinesterásica plasmática	93
1. Introdução	95
2. Resultados	97
2.1. Valores pré e pós-operatórios	97
2.2. Valores da actividade colinesterásica plasmática e <i>delirium</i>	98
2.3. Relação entre actividade colinesterásica plasmática e outras variáveis	102
3. Discussão	103
VI. Marcadores inflamatórios periféricos	109
1. Introdução	111
1.1. Marcadores inflamatórios: citocinas e proteína C-reativa	111
1.2. Inflamação e <i>delirium</i>	112
2. Resultados	115
2.1. Marcadores inflamatórios: valores pré-operatórios	115

2.2. Marcadores inflamatórios: valores pós-operatórios	118
2.3. Marcadores inflamatórios: valores pré-operatórios vs pós-operatórios	121
2.4. Relação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias	125
3. Discussão	126
3.1. Níveis pré-operatórios	127
3.2. A resposta inflamatória induzida pela cirurgia	129
3.3. Relação entre citocinas pró e anti-inflamatórias	133
3.4. Pontos fortes e limitações do estudo	135
3.5. Conclusões e perspectivas para o futuro	136
VII. Marcadores periféricos dos eixos neuroendócrinos: cortisol e IGF-1	139
1. Introdução	141
1.1. Eixos neuroendócrinos e stress agudo	141
1.2. Eixos neuroendócrinos e <i>delirium</i>	142
2. Resultados	143
2.1. Cortisol	143
2.2. <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>	147
3. Discussão	149
3.1. Cortisol	149
3.2. <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>	153
3.3. Limitações do estudo	157
3.4. Conclusões e perspectivas para o futuro	157
VIII. Marcadores de lesão do Sistema Nervoso Central	159
1. Introdução	161
1.1. Marcadores de lesão da barreira hemato-encefálica	161
1.2. Marcadores plasmáticos de lesão glial e neuronal	162
1.3. Marcadores plasmáticos de lesão do Sistema Nervoso Central, disfunção cognitiva e <i>delirium</i>	164
2. Resultados	166
2.1. <i>Junctional Adhesion Molecule-1</i>	166
2.2. <i>Neuronal specific enolase</i> e S-100 β	169
3. Discussão	172
3.1. <i>Junctional Adhesion Molecule-1</i>	173
3.2. <i>Neuronal specific enolase</i> e S-100 β	173
3.3. Limitações do estudo	177
3.4. Conclusões e perspectivas para o futuro	177
IX. Avaliação integrada dos biomarcadores	179
1. Introdução	181
2. Resultados	182
2.1. Actividade colinesterásica plasmática e restantes marcadores	182
2.2. Marcadores inflamatórios periféricos e restantes marcadores	183

3. Discussão	185
3.1. Pré-operatório	185
3.1.1. Actividade colinesterásica plasmática	185
3.1.2. Marcadores inflamatórios periféricos	186
3.2. Pós-operatório	187
3.2.1 Actividade colinesterásica plasmática	187
3.2.2. Marcadores inflamatórios periféricos	188
3.3. Implicações para o estudo do <i>delirium</i>	190
3.4. Conclusões	191
X. Discussão Final e Conclusões	193
Referências Bibliográficas	201
Apêndice	
1. Artigos publicados	A-3
<i>The neuroinflammatory hypothesis of delirium</i>	A-5
<i>Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients</i>	A-19
2. Tabelas detalhadas	A-25
Capítulo V	A-27
Capítulo VI	A-35
Capítulo VII	A-45
Capítulo VIII	A-51
Capítulo IX	A-59

Declaração

O trabalho descrito nesta dissertação foi conduzido sob supervisão do Senhor Professor Doutor Adriano Vaz Serra (Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra) e da Senhora Professora Doutora Elizabeta Mukaetova-Ladinska (Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Reino Unido) e decorreu entre Julho de 2009 e Abril de 2011.

O autor declara que esta tese é o resultado exclusivo do seu trabalho e que nenhuma das partes foi feita em colaboração com outros investigadores. Esta dissertação não foi previamente submetida, em parte ou na sua totalidade, para a obtenção de qualquer grau académico, diploma ou qualificação em qualquer outra Universidade.

Coimbra, Maio de 2011

O autor,

Proémio

I

A apresentação desta Dissertação constitui para mim um momento de enorme alegria. Ela condensa, ao longo das páginas seguintes, um percurso entusiasmante guiado pelo desejo insuprimível de explorar a natureza de fenómenos patológicos relevantes, que interrogam a Psiquiatria e a desafiam a encontrar respostas cada vez mais adequadas ao bem da pessoa humana que sofre. De facto, desde o início da minha formação em Psiquiatria, o confronto quotidiano com a fragilidade da natureza humana, o anseio de aliviar o sofrimento das pessoas e a observação de muitos factos que, à luz do conhecimento médico actual, permanecem inexplicados demonstraram-me, de forma iniludível, que uma prática clínica qualificada exige uma busca sistemática e exaustiva de novos conhecimentos científicos. E o cumprimento desta exigente tarefa, que deve ser partilhada por toda a comunidade médica, não é possível apenas com o contacto efémero com o corpo de conhecimento fundamental da Medicina e da Psiquiatria na formação pré-graduada ou durante o Internato Médico. É necessário percorrer um árduo caminho, ao longo de toda a carreira profissional, que acompanhe e, simultaneamente, contribua para o progresso da Ciência de modo que, centrando-se no Doente, a prática clínica possa desenvolver as soluções mais eficazes para os problemas com que constantemente se depara.

Sem dúvida, é a partir das observações, no contacto diário com os doentes, que surgem questões relevantes cuja resposta pode ser obtida em estudos laboratoriais, pré-clínicos ou clínicos. Por sua vez, as descobertas geradas durante a investigação científica podem contribuir de modo significativo para desenvolver novas práticas que aliviem o *pathos*. Certamente não foi por acaso que, de forma clarividente e clinicamente perspicaz, o Dr. Horácio Firmino, então meu Orientador do Internato de Psiquiatria e coordenador da Consulta de Gerontopsiquiatria, me alertou para a relevância clínica do *delirium* e para as lacunas no conhecimento científico acerca do tema que em muito contribuíam para as dificuldades de prevenir e tratar esta síndrome. Partiu daqui o caminho que me levou, por sua sugestão, ao *Institute for Ageing and Health*, em Newcastle upon Tyne, no Reino Unido, onde estive seis meses (entre Julho e Dezembro de 2007). Aí foi possível obter, com a Professora Doutora Elizabeta Mukaetova-Ladinska, neurocientista e Professora de Psiquiatria

na Universidade de Newcastle, uma orientação decisiva na aquisição de competências essenciais no campo da neurobiologia das perturbações neuropsiquiátricas. Ao mesmo tempo, o meu trabalho científico e clínico mereceu, da parte do Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Senhor Professor Doutor Adriano Vaz Serra, gratificantes incentivos. Desta forma, pôde instaurar-se uma colaboração interacadémica entre as duas instituições, abrindo o caminho a amplas pesquisas pluridisciplinares, progressivamente mais fecundas, das quais nasceu e se desenvolveu o projecto científico que esteve na base desta Dissertação. Ao integrar aspectos clínicos e de ciência básica, ela evidencia a complementaridade das disciplinas necessárias à elucidação de perturbações neuropsiquiátricas complexas como o *delirium*.

O assíduo convívio com os referidos Mestres, motivado inicialmente pela necessidade de aprendizagem de novos conhecimentos técnicos e científicos, cedo se transformou numa oportunidade de extraordinário enriquecimento pessoal, graças aos seus méritos científicos excepcionais, ao seu testemunho de vida modelar, à constante dedicação ao desempenho das suas tarefas e ao sentido de responsabilidade pedagógica. No cintilante exemplo do Senhor Professor Doutor Adriano Vaz Serra e da Senhora Professora Elizabeta Mukaetova-Ladinska se configurou a real vocação da *universitas*, essencialmente educativa que, sendo *Alma Mater*, lança também um olhar vigilante e protector sobre os seus filhos para que neles se cumpra o futuro que, legitimamente, anseiam. A possibilidade de ter desenvolvido este trabalho científico em Coimbra ajudou-me a revigorar o sentido de pertença à sua ilustre Universidade, onde empreendi, entre 1996 e 2002, os estudos pré-graduados em Medicina, e o compromisso de integrar a sua comunidade académica. Para além da formação científica e intelectual que me foi oferecida, estou profundamente grato por me ter sido concedido participar na história viva da Quarta Faculdade do sistema universitário, segundo o entendimento medieval, e que desde há séculos mantém um elevado nível científico e cultural, que a coloca entre as mais prestigiadas Escolas de Medicina do mundo.

Esta feliz circunstância constitui ainda uma oportunidade para exortar a memória obrigatória e reconhecida da minha Família que me apoiou incondicionalmente e me proporcionou todas as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho; da Sara que sempre me incentivou e me acompanhou afectuosamente ao longo deste percurso; dos Amigos Pedro Batista, Vasco Nogueira, Isabel Amoedo, Helena Rita e John Paul Taylor com quem, no decurso deste trabalho, pude estabelecer e aprofundar laços de estima e consideração; dos

profissionais de saúde e dos doentes que colaboraram neste estudo; e de todos aqueles que, com o seu trabalho anónimo e silencioso, zelam diariamente pelo bem-estar e conforto dos outros, comprometidos num generoso serviço.

II

Neste trabalho, explorámos o papel de diversos marcadores biológicos periféricos no *delirium*. Em primeiro lugar, é revista a definição clínica de *delirium*, a relevância desta síndrome na prática clínica e os principais desafios ao seu reconhecimento e prevenção. Seguidamente, são caracterizadas as principais vias potencialmente envolvidas na fisiopatologia do *delirium*, de acordo com dados de experimentação básica e de estudos clínicos, que orientaram a selecção de um conjunto de biomarcadores. Os resultados originais da investigação são apresentados separadamente para cada uma das vias fisiopatológicas estudadas e, no final, de forma integrada salientando as possíveis relações entre elas. Finalmente, são apresentadas linhas de investigação futura. No decurso deste trabalho de investigação foram publicados vários artigos científicos e realizadas diversas apresentações orais e em poster, que se enumeram em seguida:

1- Artigos científicos publicados em revistas internacionais:

Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of post-operative *delirium* in elderly patients. *Age and Ageing*, *in press*

Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A clinical up-date on *delirium*: from early recognition to effective management. *Nursing Research Practice*, *in press*

Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of *delirium*. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6):737-54

Yates C, Stanley N, **Cerejeira JM**, Jay R, Mukaetova-Ladinska EB. Screening instruments for *delirium* in older people with an acute medical illness. *Age Ageing.* 2009 Sep;38(5):633-4; author reply 634-5

2- Comunicações orais por convite:

Cerejeira J. The neuroinflammatory hypothesis of *delirium*. Alice Fisher Theater, S Block, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK, 19.11.2010

Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Searching for peripheral biomarkers of *delirium*. Wolfson Research Centre, Institute of Ageing and Health, Newcastle upon Tyne, United Kingdom. 8.11.2010

Cerejeira J. Post-Operative *Delirium*: search for biomarkers. Wolfson Research Centre, Institute of Ageing and Health, Newcastle upon Tyne, United Kingdom. 4.12.2008

Cerejeira J. A hipótese neuroinflamatória de *delirium*. Seminário “Psiquiatria e Envelhecimento”. Hospital São Francisco Xavier, Lisboa, 4.03.2011

Cerejeira J, Firmino H. Marcadores biológicos em *delirium* pós-cirúrgico no idoso. VI Congresso Nacional de Psiquiatria, Estoril 7.12.2010

3- Outras comunicações orais:

Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low plasmatic cholinesterase activity predicts post-operative *delirium* in elderly patients undergoing hip-replacement surgery. 5th Scientific Congress on *Delirium*. Amesterdão, Holanda, 13.11.2010

Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Post-operative *delirium* is associated with altered levels of plasmatic acetylcholinesterase activity. IPA International Meeting, Santiago de Compostela, Espanha, 27.09.2010

Cerejeira J, Madeira N, Nogueira V, Firmino H. *Delirium* pós-cirúrgico: modelos preditivos e novas estratégias de investigação. IV Congresso Nacional de Psiquiatria, Luso. 26.11.2008

4- Comunicações em poster:

Cerejeira J, Nogueira V, Batista P, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Post-operative *delirium* in elderly patients: search for biomarkers. Annual Scientific Meeting of the European *Delirium* Association, Leeds, England, 8-9.10.2009

Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Defining *delirium* according to different interpretations of DSM-IV-TR criteria: the impact on diagnostic sensitivity. Annual Scientific Meeting of the European *Delirium* Association, Leeds, England, 8-9.10.2009

Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska E. DSM-IV-TR diagnostic criteria for *delirium*: how to interpret criterion A? International Psychogeriatric Association International Meeting, Rio de Janeiro, Brazil, 5-7.05.2009

Abreviaturas e siglas utilizadas (ordem alfabética)

A β	Amilóide β
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
AChE-R	Acetilcolinesterase <i>read-through</i>
ADS	<i>Anticholinergic Drug Scale</i>
ADS _{pré}	Actividade anti-colinérgica dos fármacos administrados no período pré-operatório determinada através da ADS
AIQ	Amplitude inter-quartil
ALT	Alanina transaminase
APP	<i>Amyloid precursor protein</i>
ASAE	Aspirina esterase
AST	Aspartato transaminase
ATA	Artroplastia total da anca
AVC	Acidente vascular cerebral
BACE	<i>β-site APP cleavage enzyme</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BuChE	Butirilcolinesterase
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i> (azoto ureico)
BzChE	Benzoilcolinesterase
BHE	Barreira hemato-encefálica
CAM	<i>Confusion Assessment Method</i>
CEC	Circulação extra-corporal
CID-10	Classificação Internacional das Doenças, 10ª Edição
CK	<i>Creatin kinase</i> (creatina cinase)
Cr	Creatinina
CRP	<i>C-reactive protein</i>
C/W	<i>Concavalin A/wheat germ agglutinin</i>
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência com corpos de Lewy
DFT	Demência Fronto-temporal
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DP	Desvio padrão
DSM-IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Reviewed</i>
DVa	Demência Vascular
ERRO	Espécies reactivas de oxigénio
FCM	Frequência cardíaca média
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
GFAP	<i>Glial fibrillary acidic protein</i>
γ -GT	γ -glutamil transpeptidase
GH	<i>Growth hormone</i>
GSH	Glutationa reduzida
Hb	Hemoglobina
HHSR	Hipotálamo-hipófise-supra-renal
IACHÉ	Inibidores da acetilcolinesterase
IB	Índice de Barthel

ICAM-1	<i>Inter-cellular adhesion molecule 1</i>
ICC	Índice de comorbilidades de Charlson
IFN- γ	Interferão γ
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IL	Interleucina
iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
JAM-1	<i>Junctional Adhesion Molecule 1</i>
KS	<i>Kolmogorov-Smirnov</i>
LCR	Líquido céfalo-raquídeo
LDH	Lactato desidrogenase
LPS	Lipopolissacarídeo
M	Média
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
Md	Mediana
MLG	Modelo linear geral
MMSE	<i>Mini-mental state examination</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
NF _{pré}	Número de fármacos administrados no período pré-operatório
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
NICE	<i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NO	Óxido nítrico
NPV	Núcleo para-ventricular
nsChE	<i>Non-specific cholinesterase</i>
NSE	<i>Neuronal specific enolase</i>
PADM	Pressão arterial diastólica média
PASM	Pressão arterial sistólica média
RANTES	<i>Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
SAA	<i>Serum anticholinergic activity</i>
SMO ₂	Saturação média de O ₂
SNC	Sistema Nervoso Central
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
SW	Shapiro-Wilk
TCE	Traumatismo crânio-encefálico
TJ	<i>Tight-junction</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
TNFR	<i>tumor necrosis factor receptor</i>
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VGM	Volume globular médio
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

NB: sempre que possível, usaram-se termos em português. Foram mantidos os termos em inglês de uso corrente na literatura científica internacional e em acrónimos.

Índice de Figuras, Tabelas e Gráficos

FIGURAS		Página
Figura 1.	Fluxograma do estudo	71
 TABELAS 		
Tabela 1	Diagnóstico diferencial entre <i>delirium</i> e demência	15
Tabela 2	Factores associados a risco aumentado de <i>delirium</i>	18
Tabela 3	Critérios propostos para um biomarcador de diagnóstico	24
Tabela 4	Actividade colinesterásica e Demência	30
Tabela 5	Patologias médicas ou cirúrgicas associadas a inflamação sistémica	34
Tabela 6	Alterações funcionais e moleculares na barreira hemato-encefálica após inflamação sistémica aguda	36
Tabela 7	Modelos animais: reacção neuroinflamatória após inflamação sistémica aguda	37
Tabela 8	Modelos animais: inflamação sistémica aguda e disfunção neurocognitiva	40
Tabela 9	Acções fisiológicas do cortisol	44
Tabela 10	Modelos animais: efeitos da inflamação sistémica aguda no cérebro envelhecido	49
Tabela 11	Definição das variáveis demográficas e clínicas pré-operatórias	57
Tabela 12	Parâmetros analíticos da rotina pré e pós-operatória	59
Tabela 13	Definição das variáveis intra e peri-operatórias	60
Tabela 14	Características clínicas e demográficas da amostra	72
Tabela 15	Perfil de alterações psicopatológicas na amostra	73
Tabela 16	Propriedades psicométricas da CAM em relação aos critérios DSM-IV-TR	74
Tabela 17	Factores potencialmente associados a <i>delirium</i> pós-cirúrgico	82
Tabela 18	Parâmetros da bioquímica pré-operatória que se apresentaram fora dos valores de referência	84
Tabela 19	Parâmetros da bioquímica pré-operatória	85
Tabela 20	Parâmetros do hemograma (pré e pós-operatório)	86
Tabela 21	Parâmetros das variáveis intra e peri-operatórias	87
Tabela 22	Estudos sobre factores que influenciam a actividade esterase plasmática	95
Tabela 23	Parâmetros dos marcadores da actividade colinesterásica plasmática na amostra total	98
Tabela 24	Correlações entre os marcadores da actividade colinesterásica plasmática	98
Tabela 25	Parâmetros dos marcadores da actividade colinesterásica plasmática nos grupos com e sem <i>delirium</i>	99
Tabela 26	Correlações entre valores pré-operatórios de actividade colinesterásica plasmática e parâmetros do hemograma e bioquímica	102
Tabela 27	Características biológicas dos principais mediadores inflamatórios	112
Tabela 28	Mediadores inflamatórios e <i>delirium</i>	114
Tabela 29	Concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pré-operatório	115

Tabela 30	Correlações entre as concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pré-operatório	116
Tabela 31	Correlações significativas entre as concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios e parâmetros laboratoriais de rotina no pré-operatório	117
Tabela 32	Concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pós-operatório	118
Tabela 33	Correlações entre as concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pré-operatório	119
Tabela 34	Correlações significativas entre as concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios e parâmetros laboratoriais de rotina no pós-operatório	121
Tabela 35	Diferença entre as concentrações plasmáticas pós e pré-operatórias dos mediadores inflamatórios	123
Tabela 36	Correlações entre as diferenças das concentrações plasmáticas pós e pré-operatórias dos mediadores inflamatórios	124
Tabela 37	Relação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias	125
Tabela 38	Concentrações plasmáticas de cortisol e IGF-1	145
Tabela 39	Estrutura molecular da barreira hemato-encefálica	162
Tabela 40	Estudos clínicos com marcadores plasmáticos de lesão glial e neuronal	163
Tabela 41	Marcadores plasmáticos de lesão do Sistema Nervoso Central e disfunção cognitiva	165
Tabela 42	Marcadores plasmáticos de lesão do Sistema Nervoso Central e <i>delirium</i>	165
Tabela 43	Concentrações plasmáticas de JAM-1	167
Tabela 44	Concentrações plasmáticas de NSE e S-100 β	170
Tabela 45	Correlações entre as concentrações plasmáticas de JAM-1, NSE e S-100 β	170
Tabela 46	Correlações entre a actividade colinesterásica plasmática e os restantes marcadores na amostra total	182
Tabela 47	Correlações entre a actividade colinesterásica plasmática e os restantes marcadores no grupo de doentes sem <i>delirium</i>	183
Tabela 48	Correlações entre a concentração plasmática dos mediadores inflamatórios e os restantes marcadores na amostra total	184
Tabela 49	Correlações entre a concentração plasmática dos mediadores inflamatórios e os restantes marcadores no grupo de doentes com <i>delirium</i>	184
Tabela 50	Correlações entre a concentração plasmática dos mediadores inflamatórios e os restantes marcadores no grupo de doentes sem <i>delirium</i>	185

GRÁFICOS

Gráfico 1	Comparação das médias dos valores de hemoglobina e contagem de leucócitos	85
Gráfico 2	Actividade plasmática de AChE, BuChE, BzChE e ASAE	99
Gráfico 3	Gráficos de dispersão da actividade plasmática pré e pós-operatória de AChE, BuChE e BzChE	101
Gráfico 4	Concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pré e no pós-operatório	121

Gráfico 5	Relação entre a concentração plasmática de cortisol no pós e no pré-operatório ($\text{Cortisol}_{\text{pós/pré}}$)	144
Gráfico 6	Concentrações plasmáticas de cortisol e IGF-1 no pré e no pós-operatório	146
Gráfico 7	Concentrações plasmáticas de JAM-1 no pré e no pós-operatório	167
Gráfico 8	Concentrações plasmáticas de NSE e S-100 β no pré e no pós-operatório	171

Resumo

Contextualização:

O *delirium* é uma perturbação neuropsiquiátrica de início agudo e caracterizada clinicamente pela turvação do estado de consciência, défice de atenção e por um distúrbio cognitivo global e comportamental. Esta síndrome, de etiologia multifactorial é particularmente frequente, embora sub-diagnosticada, em doentes idosos com comorbilidades médicas e/ou cirúrgicas agudas, constituindo um factor independente de mau prognóstico. Isto consiste não apenas no aumento da duração do internamento, maior taxas de morbilidade e mortalidade a curto prazo como também efeitos a longo prazo como deterioração cognitiva e funcional bem como taxas aumentadas de institucionalização. O desenvolvimento de biomarcadores periféricos de *delirium* tem um interesse significativo pois terá um enorme impacto não apenas numa melhor compreensão da fisiopatologia desta síndrome mas também na qualidade dos cuidados de saúde oferecidas aos doentes permitindo a estratificação do risco, o diagnóstico pré-sintomático, a monitorização da evolução clínica e a determinação do prognóstico.

Objectivos:

Os objectivos do estudo foram: i) estudar o perfil de diversos biomarcadores candidatos de forma a determinar quais os que poderão ser relevantes para serem incluídos em estudos de validação subsequentes na área do *delirium*; ii) determinar em que medida os biomarcadores apresentam valores diferentes em doentes com *delirium* em comparação com indivíduos sem *delirium*; iii) classificar os biomarcadores em marcadores de risco de *delirium*, marcadores de *delirium* ou sub-produtos de *delirium*; iv) caracterizar e descrever as alterações fisiopatológicas associadas a um procedimento cirúrgico através da medição e monitorização dos mediadores envolvidos em diversas vias fisiológicas de adaptação homeostática.

Material e métodos:

Neste estudo de coorte, investigámos o perfil de um painel de biomarcadores periféricos em doentes com idade igual ou superior a 60 anos admitidos para artroplastia total da anca programada, sem *delirium* ou demência prévia. Os níveis plasmáticos dos biomarcadores (acetilcolinesterase, butirilcolinesterase, benzoilcolinesterase, aspirina esterase, CRP, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, RANTES, cortisol, IGF-1, JAM-1, NSE e S-100 β) foram determinados nas manhãs da véspera da cirurgia e do primeiro dia após a cirurgia. Para além

de uma avaliação de base, realizada na véspera da cirurgia, que incluiu a recolha de dados clínicos e demográficos, o estado mental dos doentes foi avaliado com os critérios do *Confusion Assessment Method* (CAM) na tarde no dia da cirurgia e repetida nos 2 dias subsequentes. Os casos positivos para *delirium* (de acordo com o CAM) foram confirmados com os critérios DSM-IV-TR.

Resultados:

O estudo inclui 101 doentes, 37 dos quais desenvolveram *delirium* (36,6%). Os doentes com *delirium* pós-cirúrgico apresentavam, antes da cirurgia, uma redução nos níveis de actividade das colinesterases. A cirurgia induziu, nos doentes com *delirium*: i) uma subida da concentração de mediadores inflamatórios, com aumento da razão entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias; ii) um aumento dos níveis plasmáticos de cortisol mais frequente e com maior magnitude em relação aos controlos; iii) redução dos níveis plasmáticos de IGF-1 em menor proporção do que nos controlos; iv) elevação dos níveis plasmáticos de NSE. Em condições basais e após a cirurgia, verificou-se uma associação entre o sistema colinérgico periférico e o eixo GH/IGF-1. No pós-operatório, a libertação de citocinas na corrente sanguínea associou-se à activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, redução dos níveis de IGF-1 em circulação e subida de NSE no plasma.

Conclusões:

A redução da actividade colinesterásica plasmática pode constituir um marcador de risco de *delirium* e ser útil para identificar indivíduos mais susceptíveis de desenvolver esta síndrome. A elevação da relação entre citocinas pró e anti-inflamatórias bem como a subida dos níveis de cortisol poderão ser indicadores úteis para monitorizar as alterações fisiopatológicas que ocorrem durante um episódio de *delirium*. As hipóteses geradas nesta fase deverão ser avaliadas em estudos de validação subsequentes para desenvolver testes sanguíneos sensíveis e específicos que permitam a estratificação do risco, detecção precoce, diagnóstico e monitorização de *delirium*.

Abstract

Background:

Delirium is a neuropsychiatric disorder of sudden onset clinically characterized by impaired consciousness, attention and associated global cognitive and behavioural disturbance. This syndrome, of multifactorial etiology, is particularly frequent, although often under-recognized, in elderly patients with acute medical and/or surgical conditions being associated with adverse outcomes. This consists in increased hospital stay, morbidity and mortality at short term as well as long term effects such as cognitive and functional deterioration and higher rates of institutionalization. The development of peripheral biomarkers of *delirium* would have a major impact not only in a better understanding of the pathophysiology of this syndrome but would also benefit the quality of health care offered to patients enabling the risk stratification, the diagnosis at the pre-symptomatic stage, monitoring the clinical evolution and predicting the clinical outcome.

Objectives:

The objectives of the study were: i) to study the profile of a panel of candidate biomarkers in order to determine which could be more relevant to be included in subsequent validation studies in the field of *delirium*; ii) to determine the extent to which the biomarker test provides different results in patients with and without *delirium*; iii) to classify the biomarkers in risk markers (present before the manifestation of *delirium*), markers of disease or by-products of disease (present during and after *delirium*); iv) to characterize and describe the physiopathological changes associated with a surgical procedure through measurement and monitorization of several mediators implicated in the homeostatic adaptation.

Materials and methods:

In this cohort study, we investigated the profile of a panel of peripheral biomarkers in patients aged 60 or older admitted for elective total hip replacement surgery, without *delirium* or prior dementia. Plasma levels of each biomarkers (acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, benzoylcholinesterase, aspirine esterase, CRP, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, RANTES, cortisol, IGF-1, JAM-1, NSE and S-100 β) were determined on the day before and in the morning of the first post-operative day. Besides a baseline evaluation on the day before

surgery which included the collection of clinical and demographic data, the patients' mental state was assessed with *Confusion Assessment Method* (CAM) criteria in the afternoon of the surgery day and repeated on the two subsequent days. Positive cases of *delirium* (according to CAM) were confirmed using DSM-IV-TR criteria.

Results:

Thirty-seven patients of the final sample of 101 subjects (36.6%) met diagnostic criteria for *delirium* during the study period. Patients who developed post-operative *delirium* presented, before surgery, with reduced levels of plasma cholinesterase activity. The surgery induced, in patients with *delirium*: i) a rise in inflammatory mediators with an increased ratio of pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokines; ii) an increment of plasma cortisol levels which was more frequent and of greater magnitude compared with controls; iii) a reduction in plasma levels of IGF-1 in a lesser proportion than controls; iv) rise in NSE plasma levels. An association between peripheral cholinergic and GH/IGF-1 systems was observed in basal conditions and following surgery. Post-operatively, the release of cytokines in the blood stream was associated with the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, reduction of circulating IGF-1 and rise in plasma NSE.

Conclusions:

A reduced plasma cholinesterase activity can be a risk marker of *delirium* and be helpful to identify subjects more prone to develop this syndrome. The elevation in the ratio of pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokines as well as the increase in cortisol levels might be valuable indicators to monitor the physiopathological changes occurring during a *delirium* episode. The hypothesis generated at this stage should be evaluated in subsequent validation studies to develop sensitive and specific blood tests that will assist risk stratification, early detection, diagnosis and monitoring of *delirium*.

Capítulo I

Introdução

1. DELIRIUM: O ÂMBITO DO PROBLEMA

O *delirium* é uma perturbação neuropsiquiátrica de instalação aguda caracterizada clinicamente pela turvação do estado de consciência, défice de atenção e por um distúrbio cognitivo global e comportamental. A associação entre alterações do estado mental e doenças físicas tem sido descrita desde a Antiguidade, sob vários nomes e classificações.^[1] *Delirium* significa literalmente “fora do rego” e esta designação foi utilizada pela primeira vez por Celsus para designar estados de agitação ou de sonolência excessiva.^[2] Gradualmente, o termo *delirium* começou a ser usado de forma mais consistente para designar estados reversíveis de disfunção cerebral aguda, associada a febre ou a patologias médicas e/ou cirúrgicas.

Nas últimas duas décadas, tem havido um aumento considerável do número de publicações sobre *delirium*, particularmente sobre os aspectos clínicos, factores de risco, prognóstico e intervenções para reduzir o seu impacto negativo. Sob o ponto de vista clínico, foram também criadas orientações de boas práticas pela *American Psychiatric Association*,^[4, 5] *British Geriatrics Society*^[6] e, mais recentemente, pelo *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE), que publicou um documento particularmente exaustivo.^[7] Apesar disso, tal como acontece com outras perturbações neuropsiquiátricas, a fisiopatologia do *delirium* continua a ser pouco conhecida e os resultados da investigação nesta área têm trazido apenas resultados limitados. Isto deve-se à conjugação de um conjunto de factores. Em primeiro lugar, as características clínicas fundamentais do *delirium* (turvação do estado de consciência e défice de atenção) são difíceis de definir, de operacionalizar e de avaliar. Em segundo lugar, a natureza diversificada do *delirium* no que respeita a sintomas, intensidade e evolução dificulta o seu reconhecimento. Em terceiro lugar, o *delirium* possui uma elevada complexidade etiológica reflectindo a interacção dinâmica entre vários factores individuais e ambientais. Finalmente, a dificuldade de acesso ao Sistema Nervoso Central (SNC) limita a exploração do substrato neurobiológico das funções cognitivas superiores afectadas durante um episódio de *delirium*. Assim, apesar da sua relevância clínica, o *delirium* tem sido um campo relativamente negligenciado da investigação médica.

Em contrapartida, nos últimos anos o desenvolvimento de vários instrumentos de avaliação clínica de *delirium*, representou um importante avanço metodológico no estudo desta síndrome. Adicionalmente, um conjunto muito vasto de dados de investigação pré-clínica tem

fornecido novas perspectivas acerca das vias fisiopatológicas envolvidas em síndromas neurocognitivos e comportamentais semelhantes a *delirium*. Particularmente relevante é a evidência de uma contínua interação entre o SNC e os órgãos periféricos através da corrente sanguínea com o envolvimento da barreira hemato-encefálica (BHE). Apesar de estarmos ainda longe de compreender totalmente os complexos mecanismos subjacentes a estes processos, é já possível usar os dados experimentais disponíveis para desenvolver novas abordagens de investigação de síndromas neuropsiquiátricas. É o caso do *delirium*, uma síndrome em que a interação entre o SNC e o restante organismo é particularmente evidente.

2. O CONCEITO CLÍNICO DE *DELIRIUM*

2.1. Definição clínica e alterações psicopatológicas

Na sequência dos trabalhos pioneiros de Romano e Engel^[8], o *delirium* pode ser conceptualizado como um estado reversível de insuficiência cerebral comparável com os conceitos mais usuais de insuficiência renal ou hepática. Apesar de esta síndrome ter sido uma das primeiras perturbações mentais a ser reconhecida e descrita, a sua classificação nosológica continua a ser um processo contínuo e inacabado. Assim, deve-se ter bem presente que um vasto conjunto de termos usados na literatura científica e na prática clínica se referem a condições englobáveis no conceito de *delirium*, tal como definido na quarta edição revista do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR)^[3] ou na décima edição da *Classificação Internacional das Doenças e Problemas de Saúde Relacionados* (CID-10).^[9] Frequentemente, diferentes termos são usados especificamente em alguns contextos para descrever esta perturbação a um nível clínico (ex: estado confusional agudo) ou a um nível fisiopatológico (ex: encefalopatia, falência cerebral aguda). Isto revela, por um lado, a natureza multifacetada do *delirium* e, por outro, a ausência de uma abordagem consistente a esta síndrome.

Na DMS-IV-TR, o *delirium* é definido pela presença de perturbação do estado de consciência (i.e.: redução da clareza da percepção do ambiente com capacidade reduzida de focar, manter ou alternar a atenção) e uma alteração global na função cognitiva (défice de memória, desorientação, linguagem) ou o desenvolvimento de alterações perceptivas que não é melhor explicada por uma demência pré-existente. O quadro clínico desenvolve-se num curto período de tempo (habitualmente horas a dias) e tende a flutuar ao longo do dia. Deve existir

uma evidência obtida através da história clínica, exame físico e/ou exames complementares de que a perturbação é uma consequência fisiológica directa de um estado físico geral, intoxicação/privação de substâncias ou de múltiplas etiologias.^[3]

Na ICD-10, o diagnóstico de *delirium* requer a presença de 5 características clínicas desta síndrome: alteração do estado de consciência e atenção, perturbação cognitiva global bem como alterações psico-motoras, do sono e emocionais.^[9] Isto justifica provavelmente por que os critérios da ICD-10 têm menor sensibilidade do que os da DSM-IV.^[10]

Características clínicas fundamentais

As alterações psicopatológicas centrais num episódio de *delirium* são a perturbação do estado de consciência (nível de vigília ou capacidade de estar acordado) e níveis reduzidos de atenção (capacidade de recrutar e manter os órgãos sensoriais focados nos estímulos relevantes), o que prejudica directamente a capacidade de monitorizar, seleccionar e integrar a informação.

A alteração clínica mais frequente num episódio de *delirium* é o **défice de atenção**. Se suficientemente intenso, pode ser detectado durante a entrevista clínica (ex: o doente é incapaz de seguir uma conversa). Em casos ligeiros, torna-se possível reconhecer esta alteração apenas através de um teste formal (ex: *digit span*, subtracções sucessivas ou nomeação dos meses em ordem inversa). A atenção está prejudicada desde as fases precoces e durante todo o episódio de *delirium*, correlacionando-se com a intensidade das restantes alterações cognitivas.^[11, 12]

O **estado de consciência** refere-se à capacidade de estar e permanecer acordado e de interagir com o ambiente, permitindo a integração dos estímulos na experiência cognitiva. Neste sentido, a perturbação do estado de consciência pode ser considerada como um défice do estado de vigília (*alertness*) e da “consciência de si” (*awareness*).^[13] A turvação do nível de vigília, quando presente, é uma característica que ajuda o clínico na distinção entre *delirium* e demência (embora algumas formas de demência, como a demência por corpos de Lewy, sejam caracterizadas por flutuações do nível de vigília). Quando esta alteração está presente no contexto de uma patologia médica aguda, a probabilidade de *delirium* é elevada.^[10]

O **distúrbio cognitivo global**, de início súbito, que caracteriza o estado de *delirium* manifesta-se por défices em vários domínios tais como:

- orientação (capacidade diminuída de se reconhecer a si próprio e ao ambiente envolvente em relação ao tempo e local);
- memória (capacidade diminuída de aprender nova informação ou evocar informação previamente aprendida);
- linguagem e pensamento (dificuldade na compreensão e/ou expressão do discurso bem como alterações no curso e forma do pensamento);
- funções visuo-espaciais (dificuldades na construção e desenho de figuras geométricas).

Em doentes com *delirium* existem défices específicos na percepção visual, que não estão necessariamente relacionados com os restantes domínios cognitivos.^[14] Estes défices podem estar subjacentes às alterações da percepção classicamente associadas a *delirium* (particularmente da modalidade visual) tais como:

- ilusões (falsas interpretações de estímulos sensoriais reais, como quando o doente identifica, num ambiente escuro, uma figura ameaçadora a surgir de sombras na parede);
- alucinações (variam entre simples flashes ou sons não estruturados a visões elaboradas que ocorrem sem o correspondente estímulo sensorial);

Características clínicas acessórias

No decurso de um episódio de *delirium* são frequentemente observadas várias alterações comportamentais e emocionais, não especificamente descritas nos critérios da DSM-IV-TR mas mais adequadamente traduzidos na ICD-10: alterações do ciclo sono-vigília, labilidade afectiva, ideias delirantes e alterações motoras.

As **alterações do ciclo sono-vigília** são comuns, variando desde perturbações ligeiras da continuidade do sono nocturno, sonolência diurna ocasional até fragmentação grave do ritmo circadiano, com múltiplos períodos de sono e vigília. Quando presentes, as **ideias delirantes** correspondem a crenças falsas, habitualmente de conteúdo paranóide/persecutório, pouco sistematizadas e contendo relativamente poucos elementos (ideias delirantes simples). Em

geral, os doentes não verbalizam espontaneamente estas ideias pois encontram-se assustados e desconfiados. Em vez disso, é mais provável que manifestem um conjunto de emoções associadas a uma sensação de ameaça (apreensão, preocupação, irritabilidade). A **labilidade afectiva** (ou emocional) é frequentemente observada em indivíduos com *delirium*, manifestando-se por alterações rápidas das emoções, geralmente em segundos ou minutos. Níveis crescentes de ideação paranóide e irritabilidade, pontenciada por outros factores (ex: fome, sono e dor) podem desencadear comportamentos agressivos. As **alterações da motricidade** são tipicamente observadas em doentes com *delirium* e consistem em hiperactividade (ex: inquietação ou agitação) ou hipoactividade motora (lentificação). No entanto, até ao momento não existem estudos que tenham documentado os tipos de alterações motoras e a sua estabilidade ao longo de um episódio de *delirium*. Não é também consensual se a motricidade deve ser avaliada independentemente ou em associação aos restantes sintomas neuro-psiquiátricos.^[15]

Subtipos de delirium

Na prática clínica é habitual classificar-se um episódio *delirium* em diferentes subtipos, de acordo com a predominância das características “psico-motoras”: (i) subtipo hipoactivo, caracterizado por redução do nível de vigília, sedação e diminuição da actividade motora; (ii) forma hiperactiva, associada a hipervigília, sintomas psicóticos (ex: alucinações, ideias delirantes) e agitação; e (iii) o subtipo misto, mais prevalente, em que co-existem características das duas formas anteriores.^[16] A definição de cada subtipo não é consensual^[17] da mesma forma que é ainda controverso se estes diferem quanto à fisiopatologia e etiologia.^[18, 19] No entanto, existe evidência crescente de que o *delirium* hipoactivo está associado a um prognóstico mais adverso, quando comparado com os outros subtipos, em doentes idosos com demência.^[20] Recentemente, foi reconhecido que uma minoria de doentes com *delirium* (3-22%) não apresentam evidência de alterações motoras pelo que não cumprem critérios para nenhum dos sub-tipos.^[10, 21, 22] Consequentemente, Meagher *et al.* propuseram um novo esquema de classificação que pode constituir um instrumento útil na avaliação das características motoras do *delirium*.^[22]

2.2. Diagnóstico clínico

Considerando que o *delirium* não possui características patognomónicas, o seu diagnóstico baseia-se na identificação de um conjunto de sinais e sintomas inespecíficos (descritos acima) numa sequência temporal que relaciona a alteração do estado mental com o início ou exacerbação de um estado físico geral (e/ou uso de substâncias). Existe um consenso generalizado relativamente ao facto de os profissionais de saúde não reconhecerem, em contexto clínico, uma proporção significativa dos casos de *delirium*. Isto é preocupante pois o sub-diagnóstico ou a atribuição de outros diagnósticos a casos de *delirium* implica um prognóstico mais desfavorável para os doentes, designadamente uma maior mortalidade.^[23]

Reconhecimento dos sinais de alarme de delirium

A identificação das alterações do estado mental que surgem nas fases iniciais de um episódio de *delirium* exige elevadas aptidões clínicas. O reconhecimento do subtipo hipoactivo é particularmente difícil e requer uma monitorização cuidadosa do comportamento do doente, à sua cabeceira, de modo a detectar um agravamento da capacidade de concentração, redução da mobilidade ou actividade motora, alterações no apetite ou diminuição na interacção social. A presença de factores associados a maior risco de *delirium* (idade ≥ 65 anos, demência, fractura do colo do fémur e patologia médica grave) determina uma monitorização clínica mais apertada. Mesmo na ausência destes factores, o NICE recomenda que todos os doentes internados num hospital sejam avaliados regularmente para *delirium* (pelo menos diariamente).^[7] Alguns autores sugerem a revisão diária do estado mental dos doentes com base nos registos médicos e de enfermagem como método complementar de detectar a ocorrência de *delirium*.^[24] O uso de modelos preditivos pode ser um método eficaz para identificar os doentes com elevado risco de desenvolver *delirium* e nos quais se deveria proceder a um rastreio por rotina.

Perante alterações do estado mental sugestivas de *delirium*, uma questão relevante é determinar se estas tiveram início agudo ou, pelo contrário, se são explicadas exclusivamente por uma deterioração cognitiva de longa evolução. Esta distinção crucial baseia-se no conhecimento do funcionamento cognitivo habitual do indivíduo que pode ser fornecido pelos familiares ou cuidadores. Uma simples pergunta dirigida ao familiar do doente (“Considera que o [nome do doente] tem andado mais confuso ultimamente?”) demonstrou

ter uma sensibilidade de 80%, especificidade de 71% e um elevado valor preditivo negativo (91%) quando comparada com o diagnóstico de *delirium* baseado numa entrevista psiquiátrica.^[25]

Confirmação do diagnóstico

A avaliação clínica dos doentes que apresentam sinais de alerta para *delirium* deve ser realizada por um profissional experiente no diagnóstico desta síndrome. Embora os critérios DSM-IV-TR ou CID-10 constituam o padrão para o diagnóstico, o *Confusion Assessment Method* (CAM) ou CAM-ICU (para cuidados intensivos) são alternativas válidas.^[7] O CAM foi desenvolvido por Inouye *et al.*^[26] para ser usado como instrumento de rastreio de *delirium* e para aumentar a taxa da sua detecção por não psiquiatras em populações de elevado risco. Foi concebido para operacionalizar os sintomas de *delirium* de acordo com a DSM-III-R avaliando: (1) início agudo e curso flutuante; (2) inatenção; (3) desorganização do pensamento; e (4) perturbação da consciência. O diagnóstico de *delirium* exige a presença dos critérios (1) e (2) e pelo menos mais um dos restantes. O CAM foi inicialmente validado numa amostra de 56 doentes com patologia médica e revelou elevada sensibilidade (94-100%), especificidade (90-95%) e fiabilidade inter-avaliador quando comparada com uma avaliação psiquiátrica. É um instrumento fácil de administrar demorando cerca de 5-10 minutos sendo a informação recolhida através de uma entrevista com o doente que deve incluir uma avaliação cognitiva formal (ex: *Mini-Mental State Examination*). Em contexto hospitalar apresenta uma sensibilidade de 43 a 90% e uma especificidade de 84 a 100% (usando os critérios da DSM-IV-TR como padrão).^[27] O sub-diagnóstico de *delirium* é frequente quando o CAM é usado por enfermeiros que não têm treino específico e que não realizam uma avaliação cognitiva formal ao doente.^[28] Assim, embora o CAM seja actualmente o instrumento mais usado para detecção de *delirium*, é essencial obter um treino adequado para obter elevados níveis de sensibilidade e especificidade.

Confirmação do diagnóstico

Para além do CAM, vários outros instrumentos foram desenvolvidos para melhorar as taxas de detecção de *delirium* e/ou para determinar a sua intensidade (revisto por Adamis *et al.*).^[29] Destes, apenas alguns foram adequadamente validados:

- *Delirium Rating Scale (DRS)*: foi desenhada para medir a intensidade do episódio de *delirium*.^[30] Em 1998 foi publicada uma versão revista (DRS-R-98) que consiste numa secção com 3 itens de diagnóstico e numa secção de intensidade com 13 itens que devem ser classificados com base em toda a informação disponível.^[31]
- *Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)*: tem sido largamente usada em cuidados intensivos e em doentes com patologia oncológica terminal. Consiste numa escala com 10 itens que avalia a função cognitiva (3 itens) e sintomas neuropsiquiátricos e é útil para a quantificação da gravidade do episódio de *delirium* mais do que para o seu diagnóstico.^[32]
- *The Neelon and Champagne (NEECHAM) Confusion Scale*: foi desenvolvida para enfermeiros de modo a permitir a avaliação dos doentes com base nas observações realizadas durante a prestação de cuidados de enfermagem. Consiste em 9 itens divididos em 3 sub-escalas (resposta-processamento da informação; comportamento e funções vitais).^[33] Uma pontuação de 30 indica função normal, 0 confusão grave, e 24 é o ponto de corte para *delirium*.
- *Delirium Observation Screening Scale (DOS)*: foi desenvolvida para classificar as observações de enfermagem durante os cuidados aos doentes.^[34] A escala tem uma validade preditiva adequada em relação ao diagnóstico médico baseado nos critérios DSM-IV e uma validade concorrente, em comparação com a CAM, de 0,63.

Alguns testes não específicos para *delirium* (ex: MMSE^[35], teste do relógio^[36]) podem ser úteis para estabelecer uma linha cognitiva de base dos doentes, em relação à qual podem ser comparadas as observações subsequentes. No entanto, o seu uso não é recomendado para rastreio ou diagnóstico de *delirium*.^[7]

Diagnóstico diferencial com demência

Os critérios da DSM-IV-TR sublinham a importância de considerar a contribuição de uma demência pré-existente no diagnóstico diferencial de *delirium*. Apesar disso, existe uma associação estreita entre as duas síndromas. Assim, o *delirium* complica 24 a 89% das hospitalizações de doentes idosos com demência.^[37] Inversamente, os dados actualmente disponíveis são fortemente sugestivos de que o *delirium* aumenta o risco de desenvolvimento de demência a longo prazo, até 6 vezes no prazo de 3 anos.^[38] Além disso, os doentes com

demência já estabelecida sofrem um agravamento do declínio cognitivo após um episódio de *delirium*.^[39] Diz-se que o *delirium* está sobreposto numa demência quando ocorre uma alteração súbita do estado mental num indivíduo com uma demência pré-existente. A não diferenciação entre *delirium* e demência é clinicamente relevante pois pode levar a que condições médicas graves sejam ignoradas e por isso não tratadas. Isto é particularmente verdadeiro quando as alterações comportamentais e cognitivas observadas num doente com demência são atribuídas a flutuações “normais” dos sintomas da demência e não à ocorrência de *delirium* sobreposto na demência.^[40]

Embora tanto o *delirium* como a demência se caracterizem por um distúrbio cognitivo global, as duas síndromas podem ser diferenciadas com base nas suas características clínicas e história natural (**Tabela 1**). Assim, no *delirium* a disfunção cognitiva global emerge rapidamente num doente com turvação do estado de consciência e défice de atenção, no contexto de patologia médica ou cirúrgica. Isto contrasta com os indivíduos com demência, mas sem *delirium*, nos quais os défices cognitivos são causados primariamente pelo processo patológico progressivo e de longa evolução que atinge o SNC (e não pelas alterações do estado de consciência e atenção que se encontram geralmente preservadas). Apesar destas diferenças, verifica-se uma sobreposição clínica significativa entre as duas condições e pode tornar-se difícil diferenciá-las.

Tabela 1. Diagnóstico diferencial entre *delirium* e demência

Características clínicas	<i>Delirium</i>	Demência
<i>Início</i>	Bem definido, agudo (horas ou dias)	Insidioso (meses a anos)
<i>Precipitante</i>	Sim	Não
<i>Curso</i>	Flutuante ao longo de horas	Estável ao longo dos dias
<i>Duração</i>	Resolução em dias ou semanas	Irreversível e progressivo
<i>Estado de consciência</i>	Alterado	Habitualmente preservado (exceção: DCL, DVa)
<i>Atenção</i>	Alterada	Habitualmente preservada (exceção: DCL, DVa, DFT)
<i>Labilidade emocional</i>	Frequente	Rara (exceção: DVa)
<i>Ilusões/alucinações</i>	Frequentes, de predomínio visual	Raras (exceção: DCL)
<i>Ideias delirantes</i>	Frequentes (simples, fragmentadas)	Raras
<i>Atividade motora</i>	Hiperactivo/hipoactivo/misto	Sem características específicas

DCL: demência com corpos de Lewy; DVa: demência vascular; DFT: demência fronto-temporal

Não existe evidência forte de que o *delirium* tenha características específicas quando ocorre sobreposto a uma demência.^[41] Entretanto, estudos recentes sugerem que as alterações do

nível de consciência e as características motoras hiperactivas podem ser mais frequentes em doentes com *delirium* e com demência do que em doentes apenas com *delirium*.^[42, 43] A questão crucial no diagnóstico de *delirium* em doentes com demência é determinar se existe uma alteração do estado clínico habitual ou se o quadro clínico consiste unicamente na expressão de uma deterioração cognitiva pré-existente. Para isso, é fundamental ter conhecimento do estado mental habitual do doente, o que pode ser obtido através de uma avaliação clínica prévia e/ou informação colateral (família, cuidadores, médico assistente). O diagnóstico clínico de *delirium* em doentes com demência deve focar-se primariamente na avaliação do nível de consciência e atenção em detrimento dos domínios cognitivos que estão afectados em ambas as condições (ex: orientação temporo-espacial, memória). De qualquer modo, na prática clínica diária a questão essencial não é tanto classificar o doente como tendo formas puras de *delirium* ou demência mas antes identificar e remover os componentes reversíveis do quadro clínico.^[44] Por outras palavras, isso significa que deve presumir-se que qualquer doente que se apresente confuso tem *delirium*, até prova em contrário.

Factores associados a sub-diagnóstico de delirium

Mesmo utilizando instrumentos standardizados para detecção de *delirium*, uma elevada percentagem de episódios (até 76%) não são reconhecidos ou são diagnosticados tardiamente.^[28, 45] As principais circunstâncias associadas à dificuldade de reconhecimento do *delirium* são o subtipo hipoactivo (que representa a maioria dos casos), a idade avançada, défices sensoriais, défices cognitivos ou demência prévia e problemas médicos como infecções ou desidratação.^[28, 46, 47] O subtipo hipoactivo e a demência parecem ser os factores mais relevantes associados ao subdiagnóstico de *delirium* em indivíduos idosos com disfunção cognitiva.^[28] De forma idêntica, a presença de demência influencia o tempo de sobrevivência e está associada a maior risco de mortalidade após *delirium* (independentemente do seu subtipo).^[48, 49] Isto pode dever-se a taxas mais elevadas de policomorbilidade e uso de medicação anti-psicótica nos doentes com demência.^[50]

3. *DELIRIUM*: FISIOPATOLOGIA GERAL

O *delirium* pode ser considerado como uma manifestação clínica de uma disfunção súbita e global da homeostasia do SNC que resulta na falência das funções nervosas superiores responsáveis pelo processamento cognitivo e respostas emocionais e comportamentais. Assim, qualquer tipo de insulto que prejudique o normal funcionamento dos processos neurofisiológicos no SNC pode desencadear um episódio de *delirium*. É esse o caso de agressões graves como traumatismos crânio-encefálicos, acidentes vasculares cerebrais ou infecções que, actuando directamente no parênquima cerebral, afectam a função de vários centros nervosos regulatórios. Para uma variedade de patologias médicas ou cirúrgicas associadas a *delirium* é mais difícil explicar como é que alterações fisiopatológicas que ocorrem na periferia podem resultar em disfunção cerebral. Sabe-se que alguns factores (ex: idade avançada, demência, elevado número de comorbilidades, baixo nível educacional) aumentam a predisposição para a ocorrência de *delirium* quando o indivíduo é submetido a agressões mesmo que de pequena intensidade (ex: infecção urinária). Igualmente, vários estudos têm confirmado que o *delirium* é uma síndrome heterogénea e que ocorre em consequência da acção combinada e simultânea de um conjunto de factores.^[51, 52, 53] Isso sugere que a perda de reserva funcional causa uma susceptibilidade para o desenvolvimento de *delirium* que pode ser precipitado por factores associados a estados físicos gerais. Assim, a fisiopatologia do *delirium* é actualmente conceptualizada como sendo o resultado, num determinado doente, de um processo dinâmico e complexo entre factores predisponentes, protectores e precipitantes.

É difícil sumariar e generalizar os resultados destes estudos dado que envolvem diferentes amostras, medidas e metodologias. Apesar disso, as variáveis associadas a *delirium* que mostram maior consistência entre os diversos estudos incluem: demência, co-morbilidade médica, idade avançada, alteração do rácio azoto ureico/creatinina, alteração dos níveis de sódio ou potássio, abuso de álcool, défice sensorial e fármacos.^[54] Para reduzir a heterogeneidade da análise, torna-se útil diferenciar os estudos de acordo com o tipo de patologia subjacente (ex: médica ou cirúrgica). A cirurgia cardíaca tem sido tradicionalmente distinguida da cirurgia não cardíaca uma vez que estas diferem no que respeita a factores que têm efeitos específicos na fisiopatologia do *delirium* (ex: circulação extra-corporal ou disfunção vascular), (**Tabela 2**, B e C). Alguns estudos tentaram ainda determinar a magnitude do risco associado a certos factores, de modo a estabelecer uma probabilidade de

ocorrência de *delirium*. Por exemplo, Inouye *et al.*^[53] desenvolveram um modelo de 4 factores para estratificação do risco em doentes com patologia médica no qual a presença de 1 ou 2 factores aumenta em 4,7 vezes o risco de *delirium*, enquanto ter 3 ou 4 factores está associado a um risco de 9,5 superior (**Tabela 2**, A). Este modelo apresentou adequada fiabilidade quando aplicado a uma amostra de doentes cirúrgicos (cirurgia não cardíaca).^[55] Em doentes com cancro, o *delirium* foi associado a vários factores precipitantes, nomeadamente uso de fármacos psicotrópicos, desidratação ou alterações dos níveis plasmáticos de sódio, lesões cerebrais, uso de álcool ou de outras substâncias, hipoxia, factores metabólicos (insuficiência renal ou hepática, hipoglicémia), hipercalcémia, anemia, alterações da coagulação e níveis aumentados de marcadores inflamatórios.^[56]

Tabela 2. Factores associados a risco aumentado de *delirium*

A. Patologia médica ^[53]	
Défice visual	Doença grave
Défice cognitivo	Desidratação
B. <i>Delirium</i> pós-cirúrgico (cirurgia cardíaca) ^[51]	
Doença vascular cerebral	Diabetes mellitus
Doença vascular periférica	Fibrilhação auricular pré-operatória
Diminuição da fracção de ejeção ventricular esquerda	Choque cardiogénico pré-operatório
Cirurgia urgente	Hemofiltração intra-operatória
Duração prolongada da cirurgia	Necessidade de transfusão sanguínea significativa
C. <i>Delirium</i> pós-cirúrgico (cirurgia não cardíaca) ^[52]	
Défice cognitivo	Idade avançada
Défice funcional	Défice sensorial
Depressão	Uso pré-operatório de fármacos psicotrópicos
Alterações psicopatológicas	Co-morbilidade médica

Consequentemente, sob o ponto de vista fisiopatológico, é possível concluir que na maioria dos casos de *delirium* existe uma interacção de múltiplos factores precipitantes e predisponentes, cada um deles responsável por um aumento marginal do risco. Assim, embora tenhamos uma visão geral sobre a fisiopatologia do *delirium*, este modelo não é elucidativo acerca do papel etiológico particular de cada factor de risco. Atendendo ao efeito reduzido que cada um dos factores de risco conhecidos apresenta, o mais provável é que exista um envolvimento de múltiplas vias fisiopatológicas que provocam alterações em vários sistemas de neurotransmissores e, finalmente, disfunção cerebral.

4. DELIRIUM: RELEVÂNCIA CLÍNICA

4.1. Frequência

A ocorrência de *delirium* depende, em grande medida, do tipo de amostra e contexto clínico considerado. Assim, em doentes internados em serviços de Medicina Interna a frequência de *delirium* é 11-42%.^[57] Em doentes submetidos a cirurgia ortopédica programada a incidência de *delirium* pós-cirúrgico varia entre 9-28%.^[58, 59] Uma percentagem elevada de doentes submetidos a cirurgias urgentes após fractura do colo do fémur apresenta *delirium* pré-cirúrgico (4-36%) ou pós-cirúrgico (até 53%).^[60] O *delirium* pós-cirúrgico após cirurgia cardíaca varia entre 2-57% de acordo com o tipo de procedimento, doentes incluídos e metodologia do estudo.^[51, 61, 62, 63] No contexto de sépsis, o *delirium* afecta 9-71% dos doentes.^[64] O progressivo envelhecimento da população será acompanhado, inevitavelmente, por um acréscimo nas taxas de *delirium*. Esse aumento será especialmente significativo dos casos de *delirium* associado à demência, patologia que actualmente atinge 7,3 milhões de pessoas na Europa e cuja prevalência duplicará em 2040.^[65]

4.2. Prognóstico

O *delirium* constitui um factor independente de mau prognóstico não apenas a curto prazo, estando associado a um aumento da duração do internamento, da morbilidade e da mortalidade intra-hospitalar, como também a longo prazo agravando as taxas de deterioração cognitiva e funcional, institucionalização e de mortalidade.^[66, 67, 68] Assim, o *delirium* aumenta significativamente a necessidade de cuidados de saúde à população, representando um acréscimo económico, comparável à diabetes mellitus e às quedas, calculado em mais de 60 000 dólares/doente/ano.^[69]

Até 2008 foram publicados 18 estudos que avaliaram a relação entre *delirium* e deterioração cognitiva a longo prazo e que incluíram, ao todo 3910 doentes (revisto em ^[70] e em ^[38]). Apesar da heterogeneidade entre os estudos e das suas limitações metodológicas, a evidência disponível é suficiente para afirmar que a ocorrência de *delirium* é um factor de risco para deterioração cognitiva a longo prazo. Assim, um estudo de Rockwood *et al.*, envolvendo 203 doentes, demonstrou que o risco de demência 3 anos após a ocorrência de *delirium* foi 6 vezes superior aos indivíduos sem *delirium*.^[71] O impacto do *delirium* na trajectória cognitiva

da DA foi recentemente explorado por Fong *et al.* através da análise dos registos do *Massachusetts Alzheimer's Disease Research Center* de doentes com DA possível ou provável.^[39] Os autores compararam 72 doentes que desenvolveram *delirium* com 336 que não evidenciaram sinais de *delirium* durante o período em que decorreu o estudo. Após a ocorrência de *delirium*, verificou-se uma aceleração do declínio cognitivo (4,9 pontos/ano) em oposição aos doentes sem *delirium* que mantiveram inalterado o declive de deterioração cognitiva (2,5 pontos/ano).^[39] Portanto, a ocorrência de *delirium* pode agravar o curso clínico da DA pelo que o *delirium* pode tornar-se um importante alvo de futuras estratégias de prevenção secundária da DA com benefícios potenciais que poderão exceder as estratégias farmacológicas actualmente disponíveis.

4.3. Prevenção e tratamento

Logo que é feito o diagnóstico de *delirium* (num doente com ou sem demência) é necessário proceder sem demoras a uma avaliação clínica e laboratorial abrangente de forma a identificar as causas precipitantes que devem ser corrigidas logo que possível. É essencial rever a medicação, suspender todos os fármacos não absolutamente necessários, nomeadamente os que apresentem potencial anti-colinérgico, bem como avaliar possíveis interacções farmacológicas.^[72] Uma revisão sistemática recente sublinhou que o uso de algumas classes de fármacos está associado a um risco aumentado de *delirium*.^[73] É o caso dos opióides (RR= 2,5, IC 95%: 1,2-5,2), benzodiazepinas (RR= 3,0, IC 95%: 1,3-6,8), dihidropiridinas (RR= 2,4, IC 95%: 1,3-6,8) e anti-histamínicos (RR= 1,8, IC 95%: 0,7-4,5) mas não de antipsicóticos (RR= 0,8, IC 95%: 0,6-1,3) ou digoxina (RR= 0,5, IC 95%: 0,3-0,9). Nesta revisão é recomendado que se considere a redução e/ou suspensão de benzodiazepinas enquanto os opióides devem ser prescritos com precaução para o controlo da dor.

Intervenções não-farmacológicas

Têm sido propostas diversas intervenções multifactoriais que abordam factores de risco específicos de *delirium*, nomeadamente através de programas de treino e formação de profissionais de saúde, intervenções não farmacológicas e melhoria do ambiente em redor do doente.^[74] Globalmente, estas intervenções, que se podem resumir a uma prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade, são eficazes a reduzir a incidência, intensidade e

duração dos episódios de *delirium* em contexto hospitalar. Alguns factores de risco importantes que podem ser alvo deste tipo de intervenções são a presença de défices cognitivos/desorientação, desidratação/obstipação, hipoxia, infecção, imobilidade, dor, fármacos, nutrição, défices sensoriais e sono.^[7] A todos os doentes com *delirium* devem ser oferecidas intervenções não farmacológicas que incluem: promoção de actividade física durante o dia; manutenção de um ambiente tranquilo; garantir que os cuidados são prestados, sempre que possível, pela mesma equipa de profissionais de saúde; evitar mudanças de quarto ou de cama; corrigir eventuais défices sensoriais com próteses auditivas e visuais; encorajar o uso de objectos pessoais; limitar visitas em doentes com *delirium* hiperactivo; minimizar a presença de estímulos dolorosos (ex: cateteres, sondas) e limitar os procedimentos médicos (ex: medir a pressão arterial, colheitas de sangue).^[7] Num estudo recente em doentes idosos com demência as actividades cognitivamente estimulantes associaram-se a uma redução da intensidade e duração do *delirium*.^[75]

Intervenções farmacológicas

Até à data vários estudos farmacológicos preventivos têm sido publicados testando diferentes classes de medicamentos (antipsicóticos de primeira e segunda geração, benzodiazepinas e inibidores da acetilcolinesterase). Dois ensaios clínicos controlados por placebo reportaram uma redução na incidência de *delirium* após administração de risperidona^[76] e olanzapina^[77] antes de cirurgia cardíaca e ortopédica. Apesar destes resultados prometedores, os dados científicos são insuficientes para recomendar uma estratégia farmacológica para a prevenção de *delirium*.

O uso de medicamentos não é uma estratégia de primeira linha no tratamento de doentes com *delirium*.^[7] Alguns doentes com sintomas hiperactivos, como agitação psico-motora ou alucinações, podem beneficiar do uso judicioso de haloperidol ou olanzapina (dose mínima eficaz durante menos de 1 semana). A risperidona (0,5-1 mg) e a quetiapina (25-50 mg) são alternativas válidas.^[78] As benzodiazepinas constituem a base do tratamento farmacológico do *delirium* associado a privação de álcool (*delirium tremens*) mas não a outras causas. Embora algumas descrições de casos clínicos tenham sugerido os benefícios do uso de inibidores das colinesterases no tratamento^[79, 80, 81, 82] e prevenção de *delirium*,^[82, 83] os ensaios clínicos controlados não confirmaram a eficácia do donepezil^[84] ou da rivastigmina^[85, 86] no tratamento ou prevenção de *delirium*. Além disso, o mais recente estudo

Capítulo I: Introdução

(realizado em doentes internados em UCI) foi interrompido precocemente por maior mortalidade no braço da rivastigmina comparativamente com o controlo. O uso de rivastigmina associou-se a casos mais graves de *delirium* e a estadias mais prolongadas na UCI.^[86] No futuro, será necessário determinar se os inibidores das colinesterases têm alguma utilidade em determinados subgrupos de doentes (ex: doentes com demência prévia).

5. DELIRIUM E BIOMARCADORES

O reconhecimento clínico de um estado de *delirium* e a imediata implementação de medidas de suporte ao doente constituem dois pontos-chave com implicações relevantes na qualidade dos serviços de saúde que podem melhorar o prognóstico adverso associado a esta síndrome. Infelizmente, os casos de *delirium* passam frequentemente despercebidos na prática do dia-a-dia pois o diagnóstico baseia-se na identificação de sintomas e sinais altamente variáveis e subjectivos, não existindo actualmente nenhum método consistente para auxiliar o clínico. Assim, a procura de biomarcadores periféricos de *delirium* assume um interesse particular a nível clínico e científico. De facto, esse esforço terá um impacto significativo, por um lado, na clarificação da fisiopatologia do *delirium* e, por outro, traduzir-se-á por uma melhoria da qualidade dos cuidados de saúde oferecidos aos doentes ao permitir a estratificação do risco, o diagnóstico numa fase pré-clínica, a monitorização da evolução e o prognóstico.

Um biomarcador define-se como uma característica que é objectivamente medida e avaliada com a finalidade de ser usada como indicador de processos normais ou patogénicos bem como das respostas a intervenções terapêuticas (**Tabela 3**).^[87] Em geral, os biomarcadores podem ser classificados em 3 classes.^[88]

- *Marcadores de risco de doença*: estão presentes antes da manifestação da doença indicando uma probabilidade aumentada para a desenvolver (ex: alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E);
- *Marcadores de doença*: surgem no início da doença e desaparecem com a sua resolução (ex: marcadores tumorais);
- *Sub-produtos de doença*: surgem durante a doença reflectindo a severidade das lesões associadas ao processo fisiopatológico (ex: troponina no enfarte do miocárdio).

O plasma é um produto biológico largamente usado para identificar e medir inúmeras substâncias úteis para o diagnóstico e a monitorização de várias doenças. Já em relação ao *delirium*, têm sido desenvolvidos vários modelos para estratificação do risco com base em avaliações seriadas e na identificação dos factores predisponentes e precipitantes em determinado contexto clínico. No entanto, a generalização desses modelos preditivos para *delirium* apresenta limitações significativas pois um modelo adequado desenvolvido numa

determinada unidade de saúde pode ter um valor escasso quando aplicado noutra serviço, mesmo com doentes com características clínicas semelhantes. Assim, a procura de biomarcadores que permitam identificar doentes com risco aumentado de *delirium* bem como a monitorização da evolução do episódio de *delirium* e que possam ser incorporados nos processos de decisão clínica, constitui uma etapa fundamental para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde oferecidos aos doentes.

Tabela 3. Critérios propostos para um biomarcador de diagnóstico.^[89]

-
- O biomarcador deve reflectir alguns aspectos básicos dos processos fisiopatológicos e detectar um aspecto fundamental da doença
 - O biomarcador deve ser específico para a doença em comparação com doenças semelhantes
 - O biomarcador não deve reflectir a sintomatologia clínica e as consequências da doença
 - O biomarcador pode ser medido repetidamente ao longo do tempo e ser reproduzível
 - O biomarcador deve ser medido num teste não invasivo e fácil que possa ser executado à cabeceira da cama ou em ambulatório
 - O biomarcador não deve causar danos ao indivíduo testado
 - O biomarcador deve ser fidedigno quando realizado em diferentes ambientes/laboratórios
 - O biomarcador deve ter uma relação custo-benefício apropriada
-

Existem várias dificuldades para o desenvolvimento de biomarcadores para *delirium*. Em primeiro lugar, a maioria dos candidatos para marcadores de *delirium* são inespecíficos para esta síndrome pois são proteínas produzidas durante o processo inflamatório, infecção ou destruição tecidual. Além disso, apesar de toda a investigação clínica ter identificado vários factores que estão associados ao desenvolvimento de *delirium*, pouco se sabe acerca do contributo destes factores de risco para a fisiopatologia desta síndrome e em que medida as alterações detectadas à periferia se correlacionam com o que ocorre no SNC.

Por outro lado, existe uma relação próxima entre a circulação sanguínea e a função cerebral e uma evidência crescente que o SNC interage continuamente com os órgãos periféricos através da corrente sanguínea. De facto, o SNC recebe até 20% do débito cardíaco através de uma extensa rede capilar que é responsável pelas trocas de nutrientes e produtos tóxicos entre o cérebro e a circulação periférica. Assim, torna-se plausível que uma disfunção aguda na homeostasia do SNC, tal como sucede num episódio de *delirium*, possa estar associada a alterações no perfil metabólico, inflamatório e de outros factores presentes na circulação periférica.

Uma abordagem possível para procurar biomarcadores de *delirium* é, em primeiro lugar, definir os processos biológicos que podem estar implicados e alterados antes e durante o seu

curso (abordagem baseada em hipóteses). Uma vez identificados esses processos, alguns parâmetros representativos dessas alterações podem ser escolhidos como biomarcadores atendendo à facilidade de quantificação, sensibilidade e valor preditivo. Como revisto anteriormente, o *delirium* não tem uma etiologia bem definida mas, pelo contrário, a sua fisiopatologia é multifactorial e envolve simultaneamente numerosos processos biológicos que, por sua vez, têm sido implicados noutras condições médicas e neuropsiquiátricas. É possível, apesar desta elevada complexidade, identificar alguns processos biológicos que, de forma mais consistente, se associam a *delirium* embora a sua contribuição para a síndrome possa variar consoante o tipo de doente. Estes processos envolvem, por exemplo, o sistema colinérgico que regula vários processos cognitivos (*teoria colinérgica*). Assim, a carga anti-colinérgica no plasma, reflectindo a presença de medicação e de metabolitos, bem como a actividade enzimática das colinesterases periféricas podem ser marcadores da actividade colinérgica cerebral. Por outro lado, o papel dos mediadores inflamatórios periféricos, como as citocinas, tem sido reconhecido como crucial para activar uma resposta neuroendócrina central que ocorre após a exposição a estímulos imunitários periféricos (*teoria neuroinflamatória/resposta aberrante ao stress*). Esta resposta efectora activa, para além do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR), “via colinérgica anti-inflamatória” através do nervo vago induzindo assim a produção de cortisol e de acetilcolina. Adicionalmente, os marcadores de lesão do SNC, que têm sido previamente estudados numa grande diversidade de estados neurológicos, neuropsiquiátricos e neurocirúrgicos, podem ter utilidade como marcadores de disfunção cerebral no contexto de *delirium*.

Nos próximos anos, é provável que se assista a um aumento significativo no número de biomarcadores candidatos na área do *delirium* a par de uma melhor compreensão das múltiplas e complexas redes regulatórias cuja disfunção está subjacente a esta síndrome. Em última análise, a transposição destes resultados para a prática clínica poderá representar um avanço extraordinário na abordagem dos doentes com *delirium*.

6. A HIPÓTESE COLINÉRGICA

6.1. O Sistema Colinérgico

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor amplamente distribuído no SNC e participa em vários processos neurofisiológicos fundamentais tais como a vigília, atenção e memória. É produzida em várias regiões do cérebro e em neurónios do tronco cerebral que se projectam através de vias colinérgicas divergentes para o neocórtex, hipocampo e tálamo. Este sistema torna-se progressivamente deficitário com o envelhecimento normal e com patologia degenerativa ou vascular.^[90]

Foi reconhecido, desde há longa data, que um défice da transmissão colinérgica poderia estar envolvido na fisiopatologia do *delirium*.^[2] Provavelmente, a primeira evidência a fundamentar esta hipótese foi a constatação de que fármacos e tóxicos (*Atropa belladonna*) com acção anti-colinérgica (ex: antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos) induzem *delirium*, disfunção cognitiva e psicose.^[91, 92] Para além de um antagonismo farmacológico directo, a falência do sistema colinérgico durante um episódio de *delirium* pode ser o resultado da disfunção na síntese, transporte e libertação de ACh.^[93] De facto, o metabolismo da ACh está intimamente relacionado com o estado energético dos neurónios pois não só alguns dos seus passos exigem a produção de adenosina trifosfato como também o seu precursor acetil-coenzima A é produzido no ciclo do ácido cítrico. Assim, qualquer agressão que afecte a cadeia oxidativa, tal como hipoxia ou inflamação, pode afectar a quantidade de ACh disponível no cérebro e assim prejudicar vários processos cognitivos. O défice de ACh, como consequência da perda de neurónios colinérgicos, é considerado como o mecanismo que justifica a reconhecida susceptibilidade dos doentes com demência a desenvolverem *delirium*.^[94] Ainda que devido a diversas causas subjacentes, o défice colinérgico central pode constituir uma “via final” para o *delirium* que, embora com múltiplas etiologias, se manifesta de uma forma relativamente estereotipada.^[95]

Nos últimos anos, o estudo do sistema colinérgico extra-neuronal alterou substancialmente a compreensão do papel da ACh, previamente considerada unicamente como neurotransmissor. Na verdade, a ACh está presente na vasta maioria das células humanas e participa em inúmeras funções reguladoras independentes de qualquer conexão com o sistema nervoso.^[96] Assim que é libertada, a ACh extra-neuronal interage com os receptores nicotínicos e/ou

muscarínicos e exerce um efeito auto/parácrino na transdução de sinal modulando várias funções celulares.^[97] No sistema circulatório, a ACh é sintetizada pelas células endoteliais em resposta a uma diversidade de estímulos locais e participa em processos como a angiogénese; a interacção entre a parede vascular e as células imunitárias; e na regulação da perfusão. De forma semelhante, as células imunitárias, nomeadamente os linfócitos, expressam o receptor $\alpha 7nAChR$ e a sua activação inicia uma série de cascatas de transdução intra-celular que modulam a sua função.

Existem pelo menos duas enzimas responsáveis pela inactivação hidrolítica da ACh. A acetilcolinesterase (AChE) é uma enzima que metaboliza de forma específica ésteres de colina e se distribui primariamente no SNC, glóbulos vermelhos e placas neuro-musculares. Para além de regular os níveis de ACh, a AChE participa numa diversidade de funções não catalíticas nomeadamente adesão celular, crescimento neuronal e hematopoiese.^[98, 99, 100] Existem três formas distintas de AChE que são produzidas por *splicing* alternativo do pré-RNA: a forma membranar tetramérica AChE-S (sináptica) presente na membrana sináptica do SNC e junções neuro-musculares; a forma dimérica AChE-E (eritrocitária) presente nos glóbulos vermelhos; e a forma monomérica solúvel AChE-R (*read-through*).^[101] A forma AChE-R é rara no CNS em condições basais mas a sua expressão aumenta após exposição a um factor de stress^[102, 103] Neste contexto, a AChE-R é produzida não apenas no CNS mediando, por exemplo, componentes cognitivas e emocionais da resposta ao medo,^[101, 104, 105, 106] mas também na periferia onde estimula a hematopoiese.^[107, 108, 109] A AChE-R é abundantemente expressada no sistema colinérgico extra-neuronal, designadamente no endotélio vascular, onde participa num vasto conjunto de funções homeostáticas.

A enzima butirilcolinesterase (BuChE), também designada por pseudocolinesterase, é uma proteína tetramérica sintetizada no fígado distribuindo-se na mucosa intestinal, plasma e SNC. Ao contrário da AChE, que hidrolisa especificamente ésteres de colina, a BuChE metaboliza outros ésteres alifáticos. A BuChE está também envolvida no metabolismo oxidativo de vários fármacos (ex: aspirina, cocaína, heroína, procaína e relaxantes musculares).^[110] As enzimas AChE e BuChE diferem na sua resposta cinética à concentração de ACh. A AChE é mais eficiente do que a BuChE quando a concentração de ACh é baixa e o contrário ocorre quando a concentração de ACh é elevada. A AChE está presente no SNC de forma mais abundante do que a BuChE, localizando-se nos neurónios enquanto a última se distribui nas células gliais, endotélio e neurónios. No contexto de processos patológicos pode

verifica-se uma alteração da proporção relativa das duas enzimas. Assim, na DA ocorre uma redução da expressão de AChE que pode atingir os 85% enquanto os níveis de BuChE aumentam progressivamente. Assim, a BuChE assume um papel predominante na hidrólise da ACh nas fases avançadas da doença.^[111]

6.2. Sistema colinérgico e disfunção cognitiva

Um dos objectivos da investigação clínica na DA tem sido a de encontrar marcadores biológicos que permitam o diagnóstico precoce, a monitorização da progressão da doença e a resposta aos tratamentos disponíveis. Assim, pelo menos três marcadores (β -amilóide, proteína tau total e proteína tau fosforilada) presentes no líquido céfalo-raquídeo (LCR) apresentam uma boa correlação com as alterações neuropatológicas observadas na DA e foram recentemente propostos como critério de suporte para o diagnóstico deste tipo de demência.^[112] O sistema colinérgico tem sido também, desde há muito, implicado na fisiopatologia da DA e actualmente a primeira linha terapêutica consiste em inibir a AChE e a BuChE para aumentar os níveis de ACh centrais. No entanto, a inacessibilidade do SNC, a dificuldade de obtenção de LCR na prática clínica e o elevado custo económico associado à determinação desses biomarcadores, tem impulsionado a procura de novos marcadores em fluidos periféricos.

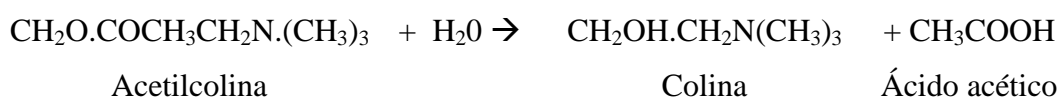
Actividade anti-colinérgica do soro

Com o desenvolvimento de métodos quantitativos nos anos 80 de ligação competitiva a receptores muscarínicos, tornou-se possível determinar o potencial anti-colinérgico existente no sangue. Assim, a quantificação da inibição do benzilato de quinuclidinil, designada por actividade anti-colinérgica do soro (*serum anticholinergic activity*, SAA),^[113] reflecte a presença de fármacos e de metabolitos no sangue. Vários estudos demonstraram que níveis aumentados de SAA estão associados à ocorrência de *delirium*^[113, 114, 115, 116] e de défice cognitivo^[117] em indivíduos idosos. Existe alguma evidência de que a SAA está correlacionada com a actividade anti-colinérgica no LCR.^[118] No entanto, a SAA não reflecte as alterações electrofisiológicas que ocorrem durante os episódios de *delirium*.^[119, 120] Adicionalmente, um estudo recente sugeriu que este método apresenta limitações que podem afectar significativamente a interpretação dos resultados.^[121]

Dado que uma grande proporção da carga anti-colinérgica do plasma se deve à presença de fármacos, e tendo em conta as dificuldades de realizar o teste SAA generalizadamente, foram desenvolvidas escalas como método simples e fidedigno para determinar o potencial anti-colinérgico associado à medicação de um doente específico.^[122, 123, 124]

Actividade colinesterásica

A inactivação da ACh circulante deve-se à acção conjunta da AChE e BuChE através da catalisação da reacção:



Existem vários métodos para determinar a actividade colinesterásica no soro, plasma ou sangue total. No entanto, nenhum deles é suficientemente capaz de discriminar a contribuição específica da AChE e BuChE uma vez que existe uma sobreposição significativa no substrato destas enzimas. Sabe-se, no entanto, que a BuChE é a enzima predominante no soro, estando presente em concentrações de aproximadamente 40 nmol/L enquanto a AChE, que em condições fisiológicas está confinada ao interior dos eritrócitos, pode apresentar-se na sua forma solúvel (AChE-R) após estimulação inflamatória aguda em concentrações significativamente mais baixas.^[125]

Os métodos desenvolvidos por Kalow em 1955^[126] e por Ellman em 1961^[127] continuam a constituir a base das técnicas actualmente usadas por rotina nos laboratórios clínicos para a determinação da actividade colinesterásica no plasma. O primeiro baseia-se na velocidade de desaparecimento da benzoilcolina (substrato específico da BuChE) enquanto o segundo mede a produção de tiocolina (a partir dos substratos acetiltiocolina, butiriltiocolina ou propioniltiocolina) ao longo do tempo por espectrofotometria.^[128] A actividade catalítica da AChE, entre muitos outros biomarcadores, tem sido estudada em fluidos biológicos não só no LCR mas também no plasma, soro, células sanguíneas e saliva como potencial marcador da actividade colinérgica do CNS. A AChE existente no LCR deriva directamente do SNC e não do plasma. Vários estudos em doentes com DA sugerem que a actividade da AChE no LCR diminui com a evolução da doença e apresenta alterações no padrão de glicosilação (**Tabela 4**). Nos outros fluidos, a evidência é muito mais limitada mas sabe-se que as alterações na

actividade da AChE não se limitam ao SNC. Por exemplo, no soro, Yamamoto *et al.* encontraram uma redução da actividade da AChE na DA.^[129] Inestrosa *et al.*^[130] descreveram que 25 doentes com DA apresentavam uma redução da AChE nos linfócitos e da BuChE nos eritrócitos em relação a controlos da mesma idade. Também von Bernhardt *et al.*^[131] encontraram níveis de actividade AChE inferiores nos linfócitos de doentes com DA, mesmo nas fases iniciais da doença. Ao contrário, Rakonczay *et al.* não replicaram este achado embora tenham verificado um aumento de uma forma assimétrica de AChE em plaquetas e linfócitos de doentes com DA.^[132] Recentemente, alguns estudos reportaram uma disfunção periférica do sistema colinérgico reflectida por níveis alterados de AChE na saliva.^[133, 134, 135] Estes resultados sustentam a teoria de que a DA é uma doença sistémica que afecta o sistema colinérgico periférico. Em resumo, a maioria dos estudos que avaliaram a actividade colinesterásica como biomarcador da DA usou amostras de LCR sendo a evidência relativa aos outros fluidos biológicos muito escassa.

Tabela 4. Actividade colinesterásica e Demência

Autor	Amostra clínica	Amostra biológica	Resultados
Lall ^[136]	11 doentes com DA + 8 doentes com síndrome Korsakoff + 33 controlos	LCR	Ausência de diferenças na actividade da AChE entre os 3 grupos.
Nakano ^[137]	Doentes com DA em fase inicial e controlos da mesma idade e género	LCR	Actividade da AChE nos controlos correlacionada positivamente com a idade; Actividade AChE significativamente reduzida nos doentes < 65 anos com DA em relação aos controlos
Appleyard ^[138]	11 doentes com DA, 8 doentes com demência sem etiologia determinada e 15 controlos	LCR	- Não houve diferenças na actividade AChE entre casos de DA (histológico e clínicos) e controlos. - Níveis reduzidos de nsChE no LCR lombar e elevação de AChE/nsChE na DA. - Redução da actividade AChE no LCR em doentes com demência não Alzheimer.
Navaratnam ^[139]	19 casos sem demência + 33 doentes com demência clínica + 9 doentes com demência possível	LCR	Forma anómala de AChE em 21/31 doentes com demência com diagnóstico histológico de DA.
Appleyard ^[140]	26 casos de DA confirmados histopatologicamente + 12 casos de demência não-DA + 21 controlos	LCR ventricular LCR cisternal LCR lombar	Actividade AChE e BuChE inferior na DA em relação à demência não-DA e a controlos. Actividade AChE inferior na DA e demência não-DA em relação aos controlos. Actividade AChE inferior na demência não-DA em relação à DA e a controlos.

Tabela 4. (Continuação)

Autor	Amostra clínica	Amostra biológica	Resultados
Inestrosa ^[130]	25 doentes com DA + 38 controlos com a mesma idade	Plasma, eritrócitos, plaquetas e linfócitos	Redução da actividade AChE nos linfócitos em relação aos controlos; Redução da actividade BuChE nos eritrócitos de casos de DA esporádica.
Saez Valero ^[141]	27 casos DA + 7 casos demência não-DA + 6 doentes neurológicos + 18 controlos	LCR lombar ou ventricular	Actividade AChE total no LCR ventricular de doentes ≥ 60 anos inferior na DA em relação aos outros grupos, com diferenças no padrão de glicosilação.
Saez Valero ^[142]	30 casos de DA + 18 controlos sem alterações + 6 controlos sem sinais clínicos de demência mas com placas Ab + 7 casos de demência não-DA	LCR lombar ou ventricular	Redução da razão AChE G4/(G2+G1) no córtex frontal de doentes com DA; Razão C/W aumentada para AChE G2+G1 na DA
Sayer ^[133]	36 casos de DA clinicamente “provável” medicados com IACHe e 11 controlos da mesma idade.	Saliva	Actividade AChE inferior na DA em relação aos controlos.
Rakonczay ^[132]	71 casos de DA provável e 71 controlos	Eritrócitos, plaquetas e linfócitos	Ausência de diferenças na actividade AChE entre os grupos; Aumento da forma A12 na DA em plaquetas e linfócitos.
Von Bernhardi ^[131]	36 casos de DA + 13 casos de DVa + 83 controlos	Eritrócitos, plaquetas e linfócitos	Diminuição da actividade AChE linfocitária na DA incluindo dos doentes em fase inicial; Aumento da actividade AChE eritrocitária na DVa.
Boston ^[134]	15 casos de DA + 13 casos demência vascular + 13 controlos	Saliva	Actividade AChE semelhante nos 3 grupos.
Garcia-Ayllon ^[143]	14 casos de DA clinicamente provável	Plasma	Aumento da actividade AChE nos doentes com DA.

AChE: acetilcolinesterase; C/W: *concanavalin A/wheat germ agglutinin*; DA: doença de Alzheimer; DVa: demência vascular; IACHe: inibidores da acetilcolinesterase; LCR: líquido céfalo-raquídeo; nsChE: *non-specific cholinesterase*.

Atendendo à relação próxima entre disfunção colinérgica central e a ocorrência de *delirium*, existe um interesse considerável em saber se o sistema colinérgico extra-neuronal está também envolvido na fisiopatologia do *delirium*. A confirmar-se a existência dessa associação entre o sistema colinérgico central e periférico, isso permitiria avaliar o estado colinérgico de uma forma simples e acessível e, deste modo, identificar os indivíduos mais susceptíveis de desenvolver *delirium*. No entanto, ao contrário da DA em que as alterações neuropatológicas do sistema colinérgico estão bem caracterizadas (morte de neurónios colinérgicos, alterações na actividade e distribuição da acetilcolinesterase, AChE, e

butirilcolinesterase, BuChE, no córtex, hipocampo e amígdala),^[94, 144] a associação entre *delirium* e deficiência colinérgica central sustenta-se, em grande parte, em evidências circunstanciais. Existem apenas alguns estudos neuroimagingológicos que sugerem alterações, durante um episódio de *delirium*, em regiões cerebrais que podem sobrepor-se às vias colinérgicas.^[145, 146] Por outro lado, alguns relatos de casos clínicos e estudos de pequena dimensão sugerem benefícios no uso de fármacos inibidores da acetilcolinesterase (donepezil e rivastigmina) no tratamento^[79, 80, 81, 82] e na prevenção^[82, 83] de *delirium*. No entanto, o défice colinérgico não explica todos os casos de *delirium* e, embora raramente, este pode mesmo ocorrer por excesso de ACh.^[147] Para além disso, a fisiopatologia do *delirium* é complexa envolvendo todos os principais neurotransmissores (dopamina, noradrenalina, glutamato, serotonina, GABA) bem como alterações da transdução intra-celular, disfunção da permeabilidade da BHE, alterações neuroendócrinas e inflamatórias.^[148] A dificuldade de acesso do SNC e a natureza transitória e flutuante do quadro clínico de *delirium* são dois factores que explicam o facto de a associação entre sintomas de *delirium* e alterações do sistema colinérgico central não estarem ainda definitivamente estabelecidas. Mas mais importante do que construir uma teoria unificadora, em que o défice colinérgico central é uma característica obrigatória para *delirium*, a melhor compreensão da fisiopatologia desta síndrome deverá permitir no futuro identificar subgrupos clínicos em que a deficiência de ACh é particularmente relevante. Por isso, o desenvolvimento de um teste robusto para determinar a função colinérgica, que permitisse estratificar o risco de *delirium* e monitorizar a sua evolução, constituiria um importante avanço que se traduziria por uma melhor qualidade nos cuidados de saúde.

7. A HIPÓTESE INFLAMATÓRIA E DA RESPOSTA ABERRANTE AO STRESS

Nos últimos anos, dados obtidos sobretudo em modelos animais demonstram claramente que a presença de estímulos inflamatórios periféricos (ex: lipopolissacarídeo bacteriano, LPS) culmina, através de um complexo sistema de comunicação que envolve a BHE, na produção de mediadores pró-inflamatórios pelas células da micróglia que induzem subsequentes alterações funcionais e estruturais noutras células parenquimatosas cerebrais designadamente astrócitos e neurónios. Estas alterações fisiopatológicas associam-se a um conjunto de distúrbios cognitivos, comportamentais e emocionais, designado por “*sickness behaviour syndrome*” que apresenta semelhanças óbvias com a apresentação clínica de *delirium*. Portanto, a via neuroinflamatória pode constituir um mecanismo fisiopatológico relevante durante um episódio de *delirium* sempre que o indivíduo é exposto a um conjunto diversificado de condições que envolvem infecções, destruição tecidular e inflamação sistémica. Uma hipótese relacionada com esta postula que subjacente à neurobiologia do *delirium* está uma resposta aberrante ao stress, com produção exagerada de cortisol. Curiosamente, existe uma interacção importante entre o sistema colinérgico (discutido acima) e a resposta imunitária inata por intermédio da “via colinérgica anti-inflamatória”.^[149]

7.1. Condições clínicas associadas a inflamação sistémica e a *delirium*

A inflamação sistémica é uma característica proeminente de numerosas condições médicas ou cirúrgicas associadas a *delirium*, particularmente quando envolvem destruição tecidular e/ou infecção (**Tabela 5**). Por exemplo, o *delirium* ocorre com frequência em associação com disfunção multiorgânica no contexto de sépsis,^[150] é uma manifestação clínica inicial de infecção urinária ou pneumonia (especialmente em doentes idosos com demência) ou ocorre como complicação após procedimentos cirúrgicos.^[151]

No contexto de uma infecção periférica, a cascata inflamatória é induzida através do reconhecimento directo de componentes específicos de microrganismos, como o LPS no caso das bactérias Gram-negativas, pelas células fagocitárias residentes e circulantes. No caso de um procedimento cirúrgico diversos factores, tais como a destruição tecidular, perdas sanguíneas, dor e anestésicos influenciam a função de células imunocompetentes e a produção de mediadores inflamatórios.^[159] Mesmo num ambiente estéril, a reacção inflamatória pode ser desencadeada após a destruição tecidular com a libertação de ligandos

endógenos, nomeadamente proteínas de choque térmico, hialurano, β -defensina e cristais de ácido úrico que são reconhecidos por receptores celulares.^[169] Estes factores conduzem à expressão de citocinas pró-inflamatórias, designadamente *tumor necrosis factor* (TNF) α e interleucina (IL)-1 pelos macrófagos e monócitos residentes. Por sua vez, estas moléculas estimulam localmente a produção de outros mediadores responsáveis pelo recrutamento de células inflamatórias para o local da lesão. Assim, o que inicialmente consiste numa reacção inflamatória localizada alastra para uma resposta generalizada, sistémica, com níveis crescentes de citocinas na circulação.^[156, 158, 160, 170] Em cirurgia cardíaca, a circulação extra-corporal parece ser um factor determinante para a activação do complemento, de neutrófilos e secreção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para disfunção pulmonar, renal, cardíaca, gastrointestinal e do SNC no pós-operatório.^[171, 172, 173] Inversamente, os procedimentos “*off-pump*” estão associados a níveis mais baixos de mediadores inflamatórios e a melhor função dos principais órgãos e função cognitiva no pós-operatório.^[164, 174] De forma semelhante, em cirurgia não cardíaca, níveis elevados de mediadores inflamatórios periféricos relacionam-se com disfunção pós-operatória de vários órgãos.^[175, 177]

Tabela 5. Patologias médicas ou cirúrgicas associadas a inflamação sistémica
(consultar referências para informação detalhada)

Doenças sistémicas	Infecções (ex: sépsis, infecção urinária, pneumonia, abscesso) ^[152,153] Traumatismo, ^[154, 155] cirurgia ^[156, 157, 158, 159, 160] Queimaduras ^[161] Neoplasias (primária, metástase, síndrome paraneoplásica) ^[162]
Cardíaca	Enfarte do miocárdio, ^[163] cirurgia cardíaca ^[164]
Hematológica	Leucemia, Transplante células-mãe ^[165]
Renal	Insuficiência renal ^[166]
Hepática	Hepatite, cirrose, insuficiência hepática ^[167]
Ortopédica	Fracturas ^[168]

Em muitas outras patologias médicas ou cirúrgicas, nas quais a ocorrência de *delirium* é frequente, parte do processo fisiopatológico envolve a libertação e produção de mediadores pró-inflamatórios na circulação (**Tabela 5**). O grau de activação da cascata inflamatória em determinada patologia depende de vários factores, designadamente da intensidade do traumatismo físico/cirúrgico e da facilidade com que certos procedimentos promovem a libertação e difusão de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea (ex: órgãos muito vascularizados).^[177]

7.2. Efeitos da inflamação sistémica aguda no SNC

7.2.1. A Barreira Hemato-Encefálica

A interface entre o SNC e a circulação periférica é regulada pela BHE. Esta estrutura é responsável por manter o ambiente extra-celular do SNC dentro das condições fisiológicas estritamente indispensáveis ao adequado funcionamento das células cerebrais. Assim, a BHE facilita a entrada de nutrientes e filtra selectivamente a entrada de substâncias presentes no sangue, não permitindo que moléculas potencialmente nocivas atinjam o cérebro.

Por outro lado, está actualmente bem estabelecido que as células residentes do SNC reagem à presença de sinais imunitários periféricos, o que leva à produção de citocinas e outros mediadores no cérebro, proliferação celular e activação do eixo HHSR através de um complexo sistema de interacções.^[178] Esta resposta inata, que está altamente conservada entre as espécies animais, constitui uma vantagem adaptativa importante porque coordena uma resposta central para combater a infecção periférica aguda. Assim, uma questão crucial subjacente a este modelo é explicar como é que moléculas de grande dimensão, como as citocinas ou outros mediadores presentes na circulação sanguínea, podem aceder ao SNC e induzir este conjunto de respostas fisiopatológicas.

Um número extenso de experimentações animais, *in vitro* e *in vivo*, adequadamente controladas, permitiram esclarecer esta questão. Assim, várias vias fisiopatológicas estão envolvidas na comunicação entre a periferia e o SNC, nomeadamente: (i) reconhecimento directo dos sinais patogénicos ou mediadores inflamatórios em áreas onde a BHE está ausente ou disfuncional; (ii) sistemas de transporte activo para citocinas na BHE ou segundos mensageiros activamente produzidos na BHE; (iii) detecção de activação imunitária periférica em nervos sensoriais especializados que transportam a informação para o SNC através do sistema nervoso autónomo.^[179]

Os modelos animais mostram, de forma consistente, que os estímulos inflamatórios periféricos induzem alterações funcionais e moleculares na BHE. Três diferentes modelos inflamatórios (formalina, λ -carragenina, adjuvante completo de Freund) produzem um

aumento da permeabilidade e alterações na expressão de proteínas de junção na BHE (**Tabela 6**).

Tabela 6. Alterações funcionais e moleculares na barreira hemato-encefálica após inflamação sistémica aguda

Autor	Intervenção	Resultados
Huber ^[180]	Formalina (5%) λ -carragenina (3%) ACF (50%)	Aumento na captação de [¹⁴ C]sacarose após 1h. Aumento na expressão de ZO-1 após 1h. Aumento na captação de [¹⁴ C]sacarose. Aumento na expressão de ZO-1 e actina. Diminuição da expressão de ocludina.
Huber ^[181]	Pentobarbital + λ -carragenina (3%)	Aumento na captação de [¹⁴ C]sacarose após 1,3,6 e 48h. Aumento na expressão de ZO-1 após 1,3, e 6 h. Diminuição na expressão de ocludina após 1,3,6,12 e 48h.
Brooks ^[182]	ACF (50%)	Após 72h, diminuição da expressão de ocludina e expressão aumentada de claudina 3 e 5. Expressão de ZO-1 e actina semelhante aos controlos.
Brooks ^[183]	ACF (50%)	Após 72h aumento na captação de [¹⁴ C]sacarose Aumento na captação de [¹⁴ C]sacarose após 24h e 72h. Diminuição da expressão de ocludina após 72h. Aumento da expressão de JAM-1 após 48h e diminuição após 72h. Diminuição da expressão de claudina 5 após 24h, aumento da expressão após 48 e 72h.
Huber ^[184]	λ -carragenina (3%)	Aumento da expressão de ICAM-1 nos microvasos cerebrais. Sem alterações nas citocinas sistémicas na fase inicial (1-6h). Activação da micróglia (3h). Níveis aumentados de IL-1 e IFN- γ às 48-72h.
McCaffrey ^[185]	λ -carragenina (3%)	Redução dos níveis de oligómeros de ocludina nos microvasos cerebrais.

ICAM-1: *Inter-Cellular Adhesion Molecule 1*; IFN- γ : interferão γ ; IL-1: interleucina 1; JAM-1: *Junctional Adhesion Molecule 1*

Embora as evidências neuropatológicas que podem confirmar uma disfunção da BHE em seres humanos sejam bastante mais difíceis de obter, os estudos anátomo-patológicos realizados em cérebros humanos apresentam uma correlação considerável entre inflamação sistémica e activação das células endoteliais e perivasculares.^[186]

Para além da inflamação sistémica, outros factores afectam a estrutura microscópica e a função da BHE, designadamente hipoxia, isquémia e dor.^[187, 188] Em condições onde estes factores ocorrem simultaneamente (ex: sépsis, cirurgia) é mais provável que agentes inflamatórios em circulação extravasem para o SNC através da BHE.

O reconhecimento inicial dos estímulos inflamatórios na BHE é seguido por uma cascata de eventos que induzem a modulação coordenada de células e estruturas adjacentes à unidade neurovascular.^[189, 190] As células endoteliais, astrócitos, micróglia, pericitos e lâmina basal

interagem por intermédio de um amplo conjunto de mediadores que incluem citocinas, quimiocinas e metaloproteinases.^[191, 192] Os astrócitos desempenham um papel importante na propagação dos sinais gerados na unidade neurovascular para outras regiões do cérebro estabelecendo uma conexão entre diferentes tipos de células e exercendo um controlo multimodal na transmissão sináptica, excitabilidade neuronal e perfusão sanguínea.^[193, 194]

7.2.2. Da inflamação sistémica aguda à reacção neuroinflamatória

A administração periférica de LPS (o modelo habitualmente usado de inflamação aguda) induz, em fases muito precoces, uma cascata de eventos que conduzem a disrupção da BHE, aumento da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, recrutamento e infiltração de leucócitos circulantes no tecido cerebral.^[195, 196, 197] (**Tabela 7**)

Tabela 7. Modelos animais: reacção neuroinflamatória após inflamação sistémica aguda

Autor	Amostra	Intervenção	Resultados
Gautron ^[198]	Ratos Idade: 8 semanas Peso: 250-300 g	LPS i.p. (250 µg/Kg)	Aumento da expressão de marcadores na activação astrocitária (STAT3) em áreas sem BHE após 2h, com propagação subsequente para o hipotálamo, córtex, corpo caloso e hipocampo.
Semmler ^[197]	Ratos Idade: não especificada Peso: 250-300 g	LPS i.p. (10 mg/Kg)	Aumento da expressão de iNOS no estriado, hipocampo, mesencéfalo e cerebelo, após 24h, em relação a controlos. Aumento do número de astrócitos no córtex, estriado e hipocampo. Aumento na expressão de marcadores de apoptose no córtex, hipocampo, mesencéfalo e cerebelo.
Qin ^[199]	Ratos TNFR1/R2 +/+ Idade: 8 semanas Peso: 20-22 g	LPS i.p. (5 mg/Kg)	Aumento dos níveis cerebrais de TNF-α (mRNA e proteína) com pico aos 60 min. Níveis elevados de proteína TNF-α no cérebro aos 14 dias, 21 dias e 10 semanas; Activação microglial no córtex, hipocampo e substância negra.
	Ratos TNFR1/R2 -/- Idade: 8 semanas Peso: 20-22 g	TNF-α i.p. (0,25 mg/Kg)	Aumento dos níveis cerebrais de TNF-α (mRNA e proteína). Aumento da síntese de outros factores pro-inflamatórios.
		LPS i.p. (5 mg/Kg)	TNF-α não detectado no SNC
		TNF-α i.p. (0,25 mg/Kg)	TNF-α não detectado no SNC

Tabela 7. (Continuação)

Autor	Amostra	Intervenção	Resultados
Alexander ^[200]	Ratos TNFR +/+ Idade: 8 semanas Peso: não especificado	LPS i.p. (0,15 mg)	Níveis aumentados de TNF- α e TNFR1 (mRNA) no cérebro, especialmente na região do hipocampo.
	Ratos TNFR1 -/- Idade: 8 semanas Peso: não especificado	LPS i.p. (0,15 mg)	Menos apoptose, menor infiltração de neutrófilos, menos astrocitose, menor expressão de mRNA iNO em relação aos animais TNFR +/+
Thompson ^[201]	Ratos MCP-1 +/+ Idade: não especificada Peso: 20-25 g	LPS i.p. (5 mg/Kg)	Níveis aumentados de MCP-1 no sangue e no cérebro até às 24 h em relação aos controlos tratados com NaCl. Níveis aumentados de IL-1 β e TNF- α no sangue, córtex entorrinal, córtex frontal e hipocampo em relação a controlos tratados com NaCl.
	Ratos MCP-1 -/- Idade: não especificada Peso: 20-25 g	LPS i.p. (5 mg/Kg)	Níveis aumentados de IL-1 β e TNF- α no sangue em relação aos animais MCP-1 +/+ tratados com LPS. Níveis aumentados de IL-1 β e TNF- α no córtex entorrinal, córtex frontal e hipocampo em relação a controlos tratados com NaCl mas inferiores aos animais MCP-1 +/+ tratados com LPS.
Nishioku ^[196]	Ratos Idade: 8 semanas Peso: não especificado	LPS i.p. (20 mg/Kg)	Aumento da permeabilidade da BHE, activação microglial, alterações estruturais em pericitos e na lâmina basal do hipocampo.

BHE: barreira hemato-encefálica; IL: interleucina; iNOS: *inducible nitric oxide synthase*; LPS i.p.: lipopolissacarídeo intra-peritoneal; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; STAT3: *Signal transducer and activator of transcription 3*; TNF: *tumor necrosis factor*; TNF R1/2: receptor TNF- α 1/2. Quando apropriado, o genótipo dos animais é referido como -/- (*knockout*) ou +/+.

No SNC, uma diversidade de moléculas circulantes na corrente sanguínea, incluindo o LPS, podem interagir directamente com receptores localizados nas células endoteliais e parenquimatosas no cérebro. As células microgliais são particularmente capazes de detectar alterações no ambiente no SNC através de um vasto número de receptores de membrana e nucleares para as proteínas do complemento, imunoglobulinas, células de adesão celular, esteróides, produtos bacterianos, citocinas e quimiocinas.^[202, 203] Em modelos murinos, as células que revestem os vasos sanguíneos cerebrais e a micróglia expressam o *Toll-like receptor 4* (TLR-4; receptor para o LPS). A sua activação é um passo fundamental para a elaboração de uma resposta inflamatória após a administração periférica de LPS.^[204] Existe também evidência que outros mediadores participam na comunicação entre a periferia e o SNC, incluindo o TNF- α e a *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 (**Tabela 7**).^{[199, 200,}

^{201]} Uma vez activadas pela interacção receptor-ligando, as células microgliais exibem, em minutos a poucas horas, alterações morfológicas acompanhadas de um aumento da expressão de marcadores constitutivos (CD11b, F4/80, Iba1) e expressão de várias moléculas incluindo MHC classe I, CD45, CD4, ICAM-1, VLA-4 e Fas (Fig.).^[202, 205, 206] Na sequência da estimulação, algumas subpopulações de micróglia expressam as moléculas MHC classe II e B7.^[207] Estas alterações ocorrem em simultâneo com a produção de citocinas pró-inflamatórias (TGF- β 1, IL-1 β , TNF α , IGF-1), espécies reactivas de oxigénio (ERO) e expansão da população microglial por proliferação das células residentes e recrutamento de áreas adjacentes ou da corrente sanguínea.^[208]

7.2.3. Inflamação sistémica aguda e disfunção neurocognitiva

Os episódios inflamatórios sistémicos estão associados não apenas a quadros clínicos de *delirium* mas também em sintomas neuropsiquiátricos mais subtis, nomeadamente alguns distúrbios cognitivos, comportamentais e emocionais. Apesar de não se encontrar definido oficialmente nos sistemas de classificação, o *delirium* sub-sindrómico está associado a um prognóstico adverso em indivíduos idosos.^[209, 210] Desde há muito que sintomas semelhantes a *delirium*, embora não preenchendo todos os critérios, foram identificados em doentes tratados com interferão recombinante para várias patologias médicas.^[211] Em indivíduos saudáveis, a administração de LPS bacteriano produz um efeito, dependente da dose, na função cognitiva, estado emocional e sono.^[212] Mesmo doses muito baixas de LPS (0,2 ng/kg) levam a um aumento das citocinas plasmáticas, com um impacto negativo na memória declarativa.^[213] Recentemente, um estudo de Ressonância Magnética funcional documentou que a administração periférica de LPS em voluntários saudáveis induziu uma reacção inflamatória sustentada com lentificação psicomotora durante a execução de tarefas cognitivas e estas alterações estavam correlacionadas com um aumento da actividade na substância negra.^[214]

Da mesma forma, a série de estudos que usam LPS, citocinas ou procedimentos cirúrgicos em modelos animais estabeleceram que a estimulação imunitária periférica induz um estado agudo e transitório caracterizado por sonolência, anorexia, apatia e défice cognitivo.^[215] Estes sintomas fazem parte do chamado *sickness behaviour syndrome* e reproduzem a resposta neurocomportamental a uma infecção. Deve ser referido desde já que a transposição destes resultados para o campo do *delirium* levanta problemas. Alguns aspectos metodológicos das

experiências realizadas em animais podem afectar a interpretação dos dados.^[216] Adicionalmente, existem diferenças óbvias entre a complexidade dos repertórios cognitivos, emocionais e comportamentais dos roedores e dos seres humanos. Assim, em vez de serem usados como modelos completos para mimetizar as múltiplas dimensões do *delirium*, os estudos em animais são especialmente úteis para examinar as alterações fisiopatológicas subjacentes a respostas neurocomportamentais específicas a inflamação sistémica aguda.

Os estudos em animais demonstraram consistentemente, através de vários paradigmas de aprendizagem e memória, que a activação do sistema imunitário periférico tem um impacto significativo na função cognitiva (**Tabela 8**). Por exemplo, animais expostos a LPS sistémico apresentaram défices de consolidação da memória de tarefas previamente aprendidas bem como alterações da memória de trabalho.^[217, 218] Ratos adultos submetidos a esplenectomia sob anestesia geral apresentaram activação microglial no hipocampo e expressão de citocinas pró-inflamatórias, sobretudo no primeiro dia após a cirurgia. Estas alterações não foram observadas em ratos submetidos apenas a anestesia ou em animais sem qualquer intervenção. Apenas os animais submetidos ao procedimento cirúrgico apresentaram défices temporários na aprendizagem e memória espacial nos dias pós-cirúrgicos 1 e 3.^[219]

Tabela 8. Modelos animais: inflamação sistémica aguda e disfunção neurocognitiva

Autor	Amostra	Intervenção	Resultados
Sparkman ^[220]	Ratos IL-6+/+	LPS i.p. (100 µg)	Subida dos níveis plasmáticos de IL-1β, TNF-α, IL-6 e IL-10. Défices no desempenho de tarefas no labirinto de água no 2º dia em comparação com ratos submetidos a tratamento com soro fisiológico. Expressão aumentada de IL-1β e TNF-α no hipocampo.
	Ratos IL-6-/- Idade: 3-5 meses Peso: não especificado	LPS i.p. (100 µg)	Subida dos níveis plasmáticos de IL-1β, TNF-α, IL-6 e IL-10. Sem défices de desempenho do labirinto de água em comparação com controlos. Sem aumento de expressão de IL-1β e TNF-α no hipocampo.
Tanaka ^[221]	Ratos (machos) (idade e peso não especificados)	LPS no hipocampo durante 5 dias consecutivos (20 µg/dia)	Expressão aumentada de IL-1 e TNF-α após 2h, co-localizadas com a micróglia. Após tratamento sub-agudo com LPS durante 5 dias, os animais apresentaram défices de memória e aprendizagem numa tarefa de evitamento passivo, activação microglial a longo prazo e expressão diminuída de BDNF e TrkB.
Noble ^[222]	Ratos Idade: 10-12 semanas Peso: 35-40 g	LPS i.p. (250 µg)	Défices de memória numa tarefa num labirinto em Y. Aumento da produção de ERO e NO associada a depleção de GSH nas mitocôndrias cerebrais.

Tabela 8. (Continuação)

Autor	Amostra	Intervenção	Resultados
Wan ^[219]	Ratos Idade: 90 dias Peso: 300-350 g	Anestesia apenas Esplenectomia	Sem diferenças em relação ao grupo de controlo. Sem activação glial. Défices no desempenho cognitivo, activação microglial e produção aumentada de mRNA de IL-1 β no hipocampo nos dias 1 e 3 após a intervenção.
Krzyszton ^[223]	Ratos IL-10+/+ Idade: 3 e 12 meses Peso: não especificado Ratos IL-10-/- Idade: 3 e 12 meses Peso: não especificado	LPS i.p. (10 μ g) LPS i.p. (10 μ g)	Sem diferenças no desempenho motor e na aprendizagem em relação aos controlos. Níveis aumentados de IL-1 β , TNF α e IL-6 no cerebelo, córtex, hipocampo e estriado. Défices no desempenho motor e na aprendizagem em comparação com controlos. Níveis aumentados de IL-1 β , TNF α e IL-6 no cerebelo, córtex, hipocampo e estriado em comparação com os animais IL-10-/- que receberam soro fisiológico, com níveis substancialmente superiores em relação aos animais IL-10+/+ tratados com LPS.
Lee ^[224]	Ratos Peso: 25-30 g (idade não especificada)	LPS i.p. (250 μ g/Kg)	Défices cognitivos no teste de evitamento passivo e no labirinto de água. Níveis aumentados de A β 1-42 e níveis reduzidos de A β 1-40 no hipocampo. Expressão aumentada de APP, BACE e C99 com actividade aumentada da secretase β e γ no córtex e hipocampo. Aumento do número de astrócitos activados e de células apoptóticas no hipocampo.
Richwine ^[225]	Ratos IL-10+/+ Idade: 3 meses Peso: não especificado Ratos IL-10-/- Idade: 3 meses Peso: não especificado	LPS i.p. (10 μ g) Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (10 μ g)	Redução do comportamento motor às 4h e recuperação para 72% em relação aos controlos às 24h. Expressão aumentada de IL-1, IL-6 e TNF- α no hipocampo, hipotálamo, córtex e cerebelo. Expressão reduzida de BDNF no hipocampo. Níveis reduzidos de BDNF no hipocampo em comparação com controlos IL-10+/+ tratados com soro fisiológico. Redução do comportamento motor às 4h atingido valores de 35% em relação aos controlos às 24h. Níveis de citocinas significativamente aumentados às 4h em comparação com animais IL-10+/+ tratados com LPS. Expressão de BDNF no hipocampo significativamente inferior em comparação com os animais IL-10+/+ tratados com LPS. Défice de desempenho numa tarefa no labirinto de água às 24h.

A β : amiloide β ; APP: *amyloid precursor protein*; BACE: *β -site APP cleavage enzyme*; BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*; ERO: espécies reactivas de oxigénio; GSH: glutatona reduzida; IL: interleucina; LPS: lipopolissacarídeo; NO: óxido nítrico; TNF- α : *tumor necrosis factor α* . Quando apropriado, o genótipo dos animais é referido como -/- (knockout) ou +/+.

Globalmente, estes dados demonstram que a exposição aguda a inflamação sistémica desencadeia uma síndrome neurocognitiva clinicamente análoga a *delirium* associada a uma reacção neuroinflamatória que afecta a função sináptica e neuronal. Sendo a síntese de ACh particularmente sensível às alterações homeostáticas no SNC, o processo neuroinflamatório promove um défice colinérgico juntamente com alterações noutros neurotransmissores, designadamente dopamina, serotonina e noradrenalina.^[93] O conhecimento científico actual não permite explicar os mecanismos precisos pelos quais estas alterações estruturais, funcionais e neuroquímicas se traduzem em sintomas cognitivos, comportamentais e emocionais. Estudos do campo da anestesia demonstram que algumas características fundamentais do *delirium*, como a turvação do estado da consciência, envolvem muito provavelmente alterações em aspectos dinâmicos da actividade neuronal que afectam a capacidade do cérebro em integrar a informação devido a desconexão funcional entre diferentes estruturas anatómicas.^[226] Por outro lado, diferentes sintomas se manifestarão clinicamente de acordo com o grau de disfunção relativa de certas regiões cerebrais que constituem o substrato neuroanatómico da vigília, consciência e atenção.^[227] É ainda possível que, em determinado indivíduo com *delirium*, a via neuroinflamatória seja responsável apenas por alguns sintomas e que o quadro clínico completo resulte da contribuição de factores adicionais envolvidos na fisiopatologia desta síndrome.

7.2.4. Inflamação sistémica aguda e eixos neuroendócrinos

Desde os estudos de Basedovsky e Blalock que foi demonstrado que a presença de IL-1 e outras citocinas pró-inflamatórias na circulação periferia induzem alterações funcionais nos principais eixos neuro-endócrinos.^[228] Os eixos tireotrófico, gonadotrófico, adrenocorticotrófico e lactotrófico apresentam uma resposta bifásica ao stress. Durante a fase aguda, a hipófise é activada com níveis pulsáteis crescentes de TSH, LH, ACTH e prolactina. Durante a fase crónica, a produção destas hormonas hipofisárias diminui.^[229]

a) Eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal

O eixo HHSR tem sido o mais explorado relativamente à sua regulação pelo sistema imunitário e está bem definido actualmente que numerosas citocinas induzem um aumento da actividade secretória deste eixo.^[230] O hipotálamo, através do núcleo paraventricular (NPV)

desempenha um papel chave na activação do eixo HHSR em resposta à inflamação sistémica. Os sinais oriundos da periferia, incluindo diversas citocinas pró-inflamatórias e aferências nervosas, são reconhecidos por neurónios localizados na área pós-extrema, núcleo do tracto solitário e medula ventro-lateral que convergem, por vias directas e indirectas, no NPV. Adicionalmente, o NPV recebe projecções de vias noradrenérgicas ascendentes do tronco cerebral com informação visceral; vias descendentes corticais e límbicas com informação cognitiva e emocional; vias talâmicas com informação sensorial; e conexões intra-hipotalâmicas com aferências de outras estruturas cerebrais. Assim, uma diversidade de estímulos pode levar à activação da zona parvocelular do NPV, iniciando a resposta do eixo HHSR. Nesse núcleo, a secreção de CRH, AVP e outros péptidos para o sistema porta hipotálamo-hipófise induzem, de forma sinérgica, a produção de ACTH que, ao actuar na zona fasciculada da glândula supra-renal, estimula a secreção de corticosteróides.^[231] Adicionalmente, vias nervosas descendentes com origem no NPV activam núcleos do tronco cerebral, neurónios pré-gangliónicos da medula espinhal e, através de projecções simpáticas, os órgãos periféricos como o timo e o baço. Desta forma, o SNC dispõe de duas vias (endócrina e autonómica) pelas quais moléculas biologicamente activas (hormonas, neurotransmissores, neuropéptidos e citocinas) interagem com os linfócitos e outras células do sistema imunitário (macrófagos, células epiteliais, células dendríticas) através de receptores específicos. Na espécie humana, o cortisol é o principal corticosteróide produzido na supra-renal e exerce a sua actividade nos receptores citoplasmáticos mineralocorticóides e glicocorticóides que actuam no núcleo por interacção com o seu ligando.

Em condições basais, o cortisol é produzido num ritmo circadiano, observando-se um pico matinal, poucas horas após o despertar, e um declínio dos seus níveis ao longo do dia.

Numerosos processos biológicos são activados e potenciados pela presença de cortisol e adrenalina, enquanto outros são desactivados ou inibidos (**Tabela 9**). Por um processo de retro-controlo negativo clássico, a elevação dos níveis de corticosteróides vai inibir a produção de CRH no hipotálamo e frenar a activação do eixo HHSR.

No SNC, existem dois tipos receptores intra-celulares para o cortisol: (i) receptores de tipo I (mineralocorticóide), distribuídos quase exclusivamente no sistema límbico; e (ii) receptores de tipo II (glicocorticóide), presentes em estruturas corticais (sobretudo pré-frontais) e sub-corticais (hipotálamo, hipocampo). A afinidade dos receptores tipo I para o cortisol é 6 a 10 vezes superior à dos de tipo II. Assim, durante a fase de decaimento do cortisol (tarde e noite), o cortisol ocupa mais de 90% dos receptores de tipo I e apenas 10% dos receptores de tipo II. Em contraste, durante os picos de secreção de cortisol (pico matinal ou após um factor

de stress) os receptores de tipo I encontram-se saturados e os de tipo II atingem taxas de ocupação superiores a 50%.

Tabela 9. Acções fisiológicas do cortisol

Metabolismo dos hidratos de carbono:

Estimulação da neoglicogénese; Redução da utilização de glicose pelas células; Aumento da glicemia

Metabolismo das proteínas:

Mobilização de proteínas e aminoácidos para o fígado, com redução generalizada de síntese proteica nas células extra-hepáticas.

Metabolismo dos lípidos:

Mobilização dos ácidos gordos do tecido adiposo, com aumento dos lípidos plasmáticos

Efeitos anti-inflamatórios:

Estabilização das membranas lisossomais com redução da libertação de enzimas proteolíticas; Redução da permeabilidade capilar; Redução da produção de prostaglandinas e leucotrienos; Supressão da proliferação linfocitária; Inibição da produção de IL-1.

IL- interleucina

Apesar de o eixo HHSR assumir uma conformação caracteristicamente axial, muitas das moléculas que o constituem (ex: CRH, ACTH e cortisol) e os seus receptores são expressados por células distribuídas em várias regiões do cérebro e de órgãos à periferia. Assim, estas moléculas mantêm uma comunicação cruzada, em termos anatómicos e funcionais, que resulta numa complexa rede em que os elementos individuais assumem funções sinérgicas e complementares em relação aos outros.^[232]

b) Eixo GH/IGF-1

A fisiologia do eixo da hormona de crescimento (*growth hormone*, GH) e do factor de crescimento semelhante à insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1) tem sido estudada no contexto de vários factores de stress agudo, incluindo jejum, infecções, traumatismos e procedimentos cirúrgicos.^[229, 233] O papel deste eixo neuroendócrino na fisiopatologia do *delirium* foi recentemente alvo de alguns estudos.

A GH é uma hormona de origem hipotalâmica cuja secreção é estimulada pela grelina e GHRH e inibida pela somatostatina. Em resposta a uma diversidade de estímulos, a acção conjugada destes péptidos resulta num padrão de secreção pulsátil. A GH é uma hormona anabolizante, promovendo o crescimento de praticamente todos os tecidos do organismo. Para além disso, possui vários efeitos metabólicos nomeadamente a estimulação da síntese proteica, mobilização de ácidos gordos e redução da utilização de glicose pelas células.

Muitos destes efeitos são mediados pela acção do IGF-1, uma proteína produzida no fígado em resposta à estimulação pela hormona de crescimento (*growth hormone*, GH).^[234]

A acção do IGF-1 é vasta estando envolvido numa série de processos biológicos relevantes relacionados com o crescimento e desenvolvimento, envelhecimento, metabolismo da glicose e neurogénese. A interacção deste factor com receptores presentes em diversos tipos de células (IGF1R) tem como resultado uma acção que incrementa a função de diversos tecidos. Por exemplo, no tecido muscular e ósseo promove a síntese proteica, a proliferação celular e inibe a apoptose. Além disso, o IGF-1 circulante desempenha um amplo espectro de acções no SNC regulando a neurogénese e crescimento neuronal, a sinaptogénese bem como a regeneração neuronal^[235].

Tal como acontece com outros eixos neuroendócrinos, a actividade do sistema GH/IGF-1 apresenta um declínio progressivo com o processo do envelhecimento.^[236, 237, 238] A amplitude média do pulso, duração e fracção de GH secretada, mas não a frequência do pulso, diminuem com a idade. Paralelamente, verifica-se uma redução nos níveis de IGF-1 em circulação.^[239] Os mecanismos que determinam este processo, denominado somatopausa, são ainda desconhecidos. De qualquer forma, estudos observacionais demonstram que níveis mais baixos de hormonas anabolizantes, como GH/IGF-1, estão associados a fragilidade, uma síndrome caracterizada por diminuição da reserva fisiológica e associada a declínio funcional.^[240] Com a idade verifica-se um decréscimo progressivo da actividade do eixo GH/IGF-1, associada a um aumento da massa gorda, redução da massa muscular e do declínio funcional característico do processo de envelhecimento.

c) Eixos neuroendócrinos e disfunção cognitiva

Em doentes com doença de Alzheimer (DA), a atrofia do hipocampo é um dado consistentemente observado e que se correlaciona com o grau de progressão da doença. Da mesma forma, condições caracterizadas pela activação continuada do eixo HHSR, como a Perturbação Depressiva ou a Perturbação Pós-Stress Traumático, estão associadas a défices cognitivos designadamente na memória e funções executivas e a uma redução do volume do hipocampo. Estes resultados vêm ao encontro da chamada “hipótese da cascata glicocorticóide” segundo a qual a secreção crónica de elevados níveis de cortisol pode ter um efeito neurotóxico no hipocampo. Assim, estudos em animais revelam que a activação

exagerada do eixo HHSR induz alterações estruturais na região CA3, designadamente retracção e simplificação das sinapses, com consequentes défices na potenciação de longo prazo e na aprendizagem. Adicionalmente, em modelos transgénicos a exposição a cortisol está associada a uma aceleração da deposição de A β ou a uma redução da sua eliminação.^[241, 242] Por sua vez, a acumulação de placas de β -amilóide no hipocampo induz uma desinibição do eixo HHSR com consequente aumento dos níveis de cortisol.^[242] Dados experimentais obtidos em modelos animais^[243] e estudos prospectivos em humanos sugerem igualmente que a exposição a stress crónico se associa a um risco aumentado de demência. Este efeito deletério foi descrito em indivíduos vulneráveis (i.e.: com défice cognitivo ligeiro)^[244] e em indivíduos previamente saudáveis que cuja exposição ao stress se prolongou por várias décadas.^[245]

Estudos com modelos animais demonstraram, de forma robusta, que a supressão do eixo GH/IGF-1 está associada a um aumento da longevidade nos invertebrados, insectos e mamíferos.^[246] Curiosamente, este efeito prejudicial da via GH/IGF-1 na longevidade é oposta aos seus efeitos neuroprotectores e favorecedores da função cognitiva.^[247] Foi mesmo sugerido que os níveis plasmáticos de IGF-1 modulam a remoção de A β do SNC e, em modelos animais, a administração sistémica de IGF-1 conduziu a uma redução de A β no hipocampo e córtex.^[248, 249] No entanto, outros estudos não replicaram estes resultados em animais^[250] e a elevação continuada dos níveis de IGF-1 induzida pela administração de um secretagogo da GH, durante 12 meses, não demonstrou ser eficaz em doentes com DA.^[251] Assim, o papel dos níveis plasmáticos de IGF-1 na fisiopatologia da DA permanece por esclarecer. De qualquer forma, é clara a relevância do IGF-1 na homeostasia do SNC e a relação entre este marcador e a função cognitiva, ainda que indirecta, deve ser considerada na discussão no contexto de um distúrbio neuropsiquiátrico que envolve funções nervosas superiores, como o *delirium*. A desregulação do IGF-1 foi ainda associada a vários estados patológicos e a prognósticos adversos, tal como declínio funcional bem como aumento de taxas de morbilidade e mortalidade.^[237, 252]

7.3. Os efeitos da inflamação sistémica aguda no SNC: influência do envelhecimento e de alterações neurodegenerativas

Como já previamente discutido, os indivíduos com idade avançada e/ou com défice cognitivo prévio (incluindo demência) apresentam um risco aumentado de desenvolver *delirium*. Existe também evidência crescente que a ocorrência de *delirium* está associada a deterioração cognitiva a longo prazo, em doentes com ou sem demência prévia.^[38, 39] Isto sugere que *delirium* e demência partilham características fisiopatológicas que surgem no contexto do processo de envelhecimento, o factor de risco comum para ambas as condições. Assim, é particularmente relevante explorar a influência do envelhecimento e da neurodegeneração na resposta no SNC à inflamação sistémica.

7.3.1. Efeitos da inflamação sistémica aguda no SNC do indivíduo idoso

Vários aspectos da imunidade inata e celular vão sendo afectadas à medida que a idade aumenta, um processo conhecido como “imunosenescência”.^[253, 254] Os indivíduos idosos apresentam uma imunidade adaptativa mais débil, o que os torna mais vulneráveis a infecções e menos reactivos a vacinas e a tratamento com LPS.^[255, 256, 257, 258] Ao mesmo tempo, o processo de envelhecimento está associado a um aumento de 2-4 vezes nos níveis basais de mediadores inflamatórios circulantes, nomeadamente citocinas e proteínas de fase aguda.^[259, 260]

O desempenho cognitivo está habitualmente preservado no envelhecimento normal à excepção de uma diminuição na velocidade de processamento e défice de memória espacial.^[261] O envelhecimento está associado a várias alterações neuropatológicas, celulares e moleculares, designadamente a um declínio no volume e peso encefálicos, redução da densidade e plasticidade sináptica e alterações variáveis nas ramificações dendríticas.^[262, 263] Estudos realizados em indivíduos idosos sem défice cognitivo mostram uma correlação positiva forte entre a idade e alterações no metabolismo da proteína tau com acumulação de tranças neurofibrilares e deposição variável de corpos amiláceos, grânulos argirofílicos, neuromelanina e lipofuscina em diversas regiões cerebrais.^[264, 265] Igualmente relevante é a presença, no cérebro de indivíduos idosos sem demência, de um maior número de células microgliais activadas, com distróficas ou com volume aumentado e alterações imunofenotípicas tais como expressão de MHC classe II.^[266, 267] Embora permaneça

controverso se a presença destas células representam um estado de activação ou de senescência do SNC, é óbvio que as células microgliais são sujeitas, ao longo do processo de envelhecimento, a alterações morfológicas e funcionais que podem induzir um estado pró-inflamatório no cérebro dos indivíduos idosos.^[268] É provável que este estado de “pré-activação” caracterizado por uma reactividade aumentada seja a consequência de vários factores nomeadamente a acumulação crónica de pequenas agressões que resultam em lesão do DNA e na produção de produtos avançados de glicação de proteínas tecidulares e da membrana celular.^[269, 270] A evidência neuropatológica que relaciona fenómenos neuroinflamatórios com sinais clínicos de disfunção cerebral é ilustrada pela descrição de um caso no qual alterações neuroinflamatórias generalizadas induzidas por policondrite recidivante foram responsáveis por um quadro clínico semelhante a demência por corpos de Lewy.^[271] Descrições semelhantes são úteis para explorar as consequências neuropatológicas da inflamação sistémica crónica, mas não aguda, no SNC de indivíduos idosos sem alterações neurodegenerativas. Assim, os modelos animais continuam a ser um método valioso para documentar, com detalhe, como o processo de envelhecimento pode influenciar a resposta do SNC a um estímulo inflamatório sistémico agudo.

Tal como nos seres humanos, o cérebro de ratos “idosos” sem alterações neurodegenerativas apresentam uma expressão aumentada de genes associados à cascata do complemento, resposta imune e actividade oxidativa, sugestiva de um aumento de reactividade microglial.^[272] Após administração periférica de LPS, os animais apresentam uma recuperação mais demorada do *sickness behaviour*, em comparação com os controlos adultos, reflectindo uma diferença no perfil da expressão genética do tecido cerebral com uma resposta neuroinflamatória exagerada e prolongada (**Tabela 10**).^[273] Estes resultados foram replicados após administração de LPS intra-cerebral^[274] o que, ao excluir a possibilidade de uma produção aumentada de citocinas na periferia, confirma que o envelhecimento está associado a uma reactividade aumentada no SNC (**Tabela 10**). Chen *et al.*^[275] mostraram que ratos idosos apresentam, num estado basal, maior densidade microglial e níveis aumentados de citocinas inflamatórias no hipocampo em comparação com controlos adultos jovens. A inoculação periférica de LPS aumenta a expressão de mRNA codificador de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α) no hipocampo de ambos os grupos (idosos e jovens) mas mais significativamente nos animais idosos. Além disso, os animais idosos sujeitos a tratamento com LPS são os que apresentam défices mais graves na capacidade do hipocampo de integrar

nova informação. Num outro estudo, Henry *et al.*^[276] descreveram que as células microgliais de ratos idosos apresentam uma expressão microglial aumentada de MHC classe II, um fenótipo que indica um estado de pré-activação (**Tabela 10**). A estimulação com LPS periférico induziu uma maior reactividade nestas células levando à produção exagerada de IL-1 β , comparativamente com as células microgliais que não expressavam MHC classe II. Estes resultados são consistentes com os descritos por Richwine *et al.*^[277] que encontraram expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias e reduzida expressão de factores neurotróficos no hipocampo de animais idosos, em relação aos controlos adultos (**Tabela 10**). Estas diferenças associaram-se a uma vulnerabilidade aumentada dos neurónios da região CA1 do hipocampo aos fenómenos neuroinflamatórios induzidos por LPS, comprovada por alterações estruturais com diminuição da complexidade dendrítica. Curiosamente, mesmo pequenas agressões cirúrgicas estão associadas a um aumento da expressão de IL-1 β no hipocampo de ratinhos idosos, mas não em controlos adultos, no primeiro dia após a cirurgia (**Tabela 10**).^[278]

Tabela 10. Modelos animais: efeitos da inflamação sistémica aguda no cérebro envelhecido

Autor	Amostra	Intervenção	Resultados
Godbout ^[273]	Ratos com 3 a 6 meses	Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (10 μ g)	Níveis aumentados de citocinas inflamatórias no cérebro.
	Ratos com 20 a 24 meses	Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (10 μ g)	Perfil de transcrição genética sugestivo de pré-activação microglial e inflamação cerebral. “ <i>Sickness behaviour</i> ” prolongado e produção exagerada de citocinas inflamatórias no cérebro, em comparação com os animais jovens.
Huang ^[274]	Ratos com 3 a 4 meses de idade	Soro fisiológico icv LPS (10 ng) icv	Níveis aumentados de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no cerebelo e no hipocampo.
	Ratos com 20 a 24 meses de idade	Soro fisiológico icv LPS (10 ng) icv	Expressão aumentada de marcadores de activação microglial em comparação com os animais adultos. Maior duração do “ <i>sickness behaviour</i> ” associado a aumento de expressão de citocinas em comparação com os animais adultos.

Tabela 10. (Continuação)

Autor	Amostra	Intervenção	Resultados
Chen ^[275]	Ratos com 3 a 4 meses de idade	Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (0,33 mg/Kg)	Níveis aumentados de mRNA de citocinas no hipocampo.
	Ratos com 22 a 24 meses de idade	Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (0,33 mg/Kg)	Aumento do número de células microgliais e níveis elevados de IL-1 β no hipocampo em comparação com animais adultos tratados com soro fisiológico. Níveis aumentados de mRNA de citocinas inflamatórias no hipocampo em comparação com animais adultos tratados com LPS. Défices na memória de trabalho espacial.
Richwine ^[277]	Ratos com 3-6 meses de idade	Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (0,33 mg/Kg)	Aumento da expressão de mRNA de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no hipocampo, com valores máximos às 4h.
	Ratos com 22-24 meses de idade	Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (0,33 mg/Kg)	Expressão aumentada de mRNA de MHC II e expressão diminuída de NGF e BDNF no hipocampo em comparação com animais adultos. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias no hipocampo em comparação com animais adultos. Redução das ramificações dendríticas apicais em comparação com controlos idosos.
Rosczyk ^[278]	Ratos com 4-6 meses de idade Ratos com 23-25 meses de idade	Cirurgia abdominal	Níveis aumentados de mRNA IL-1 β no hipocampo dos animais idosos.
Henry ^[276]	Ratos com 3 a 4 meses de idade	Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (0,33 mg/Kg)	Expressão aumentada de mRNA de IL-1 β e IL-10 nas células microgliais.
	Ratos com 18 a 20 meses de idade	Soro fisiológico i.p. LPS i.p. (0,33 mg/Kg)	Expressão aumentada de MHC II microglial em comparação com os animais adultos. Elevação mais pronunciada de IL-1 β e IL-10 de origem microglial do que nos animais adultos.

BDNF: *brain derived neurotrophic factor*; IL: interleucina; LPS i.p.: lipopolissacarídeo intra-peritoneal; MHC: *major histocompatibility complex*; mRNA: *Messenger Ribonucleic Acid*; NGF: *nerve growth factor*

7.3.2. Inflamação sistémica aguda no contexto de demência

Demência é uma designação genérica aplicada a várias condições que produzem um declínio progressivo e irreversível em múltiplos domínios cognitivos. Manifesta-se por défice de

memória e outros défices cognitivos (ex: afasia, agnosia, défices executivos) com impacto significativo no funcionamento social e no desempenho das actividades de vida diária.^[3]

Os eventos inflamatórios crónicos têm um papel importante na fisiopatologia da demência, particularmente na DA. De facto, uma das características da DA é a presença de micróglia activada e astrócitos reactivos nas placas de A β e tranças neurofibrilares juntamente com uma vasta diversidade de mediadores inflamatórios nas fases precoces da doença mesmo antes do desenvolvimento de neuropatologia tau e atrofia cerebral.^[270] A interacção da A β com os receptores membranares das células microgliais, na presença de moléculas sinérgicas tais como proteínas da cascata do complemento, induz a activação da micróglia com subsequente fagocitose da proteína amilóide e produção de citocinas inflamatórias por estas células.^[279] Curiosamente, o receptor CD14 para o LPS interage com a A β fibrillar o que sugere um mimetismo molecular entre as fibrilhas de A β agregada e os padrões patogénicos associados a microrganismos.^[280, 281] A activação da micróglia pode levar à redução das placas de A β e ter assim um papel neuroprotector.^[282] Contudo, a reactividade microglial e astrocitária contra a A β pode promover ou exacerbar as alterações neuropatológicas da DA.^[283, 284] Efectivamente, a exposição a condições inflamatórias podem impedir a função de resgate microglial, levando a uma reduzida capacidade para internalização de péptidos da proteína precursora da amilóide (APP),^[285] e afectar a expressão e a função das secretases da APP^[286], favorecendo a acumulação de fibrilhas A β . De forma semelhante, as citocinas produzidas pelas células microgliais, nomeadamente a IL-1 β e a IL-6, podem induzir a hiperfosforilação da proteína tau através da activação de p38-MAPK e cinase 5 dependente de ciclina (cdk5), respectivamente.^[287]

Para além da presença aumentada de uma grande variedade de mediadores inflamatórios no cérebro na DA, vários estudos transversais e longitudinais sugerem, embora com resultados contraditórios, que existe uma associação entre os níveis de marcadores inflamatórios no plasma e o risco de declino cognitivo.^[288, 289, 290] Por outro lado, a disfunção da BHE é uma característica implicada em diversas vias fisiopatológicas da DA.^[291] Portanto, ainda que permaneça incerto se níveis sustentadamente elevados de proteínas inflamatórias sistémicas têm um papel etiológico directo na demência, uma BHE disfuncional torna presumivelmente os doentes com DA mais susceptíveis aos efeitos deletérios da inflamação sistémica aguda no SNC. Para clarificar esta questão, alguns estudos exploraram o impacto da inflamação sistémica aguda no curso natural da DA. Holmes *et al.* publicaram os resultados de um estudo

em que eventos inflamatórios sistémicos agudos e níveis elevados de TNF- α se associaram a um grau 2 e 4 vezes superior, respectivamente, de declínio cognitivo.^[292] O impacto dos episódios de *delirium* na evolução natural na DA foi especificamente avaliado num estudo de Fong *et al.* que demonstraram que um episódio de *delirium* induz uma aceleração do declínio cognitivo em cerca de 50%.^[39] Assim, como esperado, a inflamação sistémica aguda, associada ou não a sintomas de *delirium*, interfere com o curso natural da DA. Também Higuchi *et al.*, embora não utilizando instrumentos específicos para *delirium*, encontraram níveis plasmáticos elevados de IL-1 em doentes com DA antes e durante períodos de agitação.^[293]

Os estudos pré-clínicos fornecem dados adicionais acerca do efeito da inflamação sistémica aguda na fisiopatologia da demência. As células microgliais, de animais previamente infectados com priões murinos (modelo neurodegenerativo), apresentam alterações fenotípicas típicas de um estado pré-activado o que se traduz por morfológicas e expressão aumentada de marcadores de membrana, embora com níveis normais de citocinas e de iNOS.^[294] A exposição a uma injeção intraperitoneal de LPS desencadeia uma resposta neuroinflamatória muito mais intensa nos animais com alterações neurodegenerativas, em comparação com os controlos saudáveis, verificando-se um aumento dos níveis de marcadores inflamatórios no hipocampo tais como IL-6, TNF- α , PTX3 e iNOS, e aumento de células com morfologia apoptótica.

Os modelos transgénicos de DA são igualmente úteis para explorar os efeitos do tratamento com LPS nos fenómenos neuroinflamatórios e deposição de amiloide que reproduzem as condições observadas nos cérebros humanos com DA. Se os estudos demonstram, invariavelmente, que a administração de LPS a ratinhos transgénicos com depósitos de amiloide provoca um aumento dos marcadores neuroinflamatórios (activação microglial, aumento de mediadores inflamatórios) os resultados relativos à deposição de amiloide são contraditórios. Assim, enquanto alguns estudos reportam deposição aumentada de A β no parênquima cerebral,^[295, 296] outros revelam uma diminuição da quantidade de A β após exposição ao LPS,^[297, 298, 299] sugerindo que a micróglia desempenha um papel na remoção de amiloide. Com a progressão da doença, verifica-se uma alteração do fenótipo microglial designadamente uma redução da expressão de receptores para A β e de enzimas metabolizadoras de A β juntamente com a expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias. Estas alterações levam provavelmente a uma redução da capacidade de

processamento e remoção da A β pelas células microgliais, contribuindo potencialmente para acelerar a progressão da doença.^[300]

Em resumo, existe evidência clínica e neuropatológica que sugere que a demência pré-existente aumenta significativamente a susceptibilidade do SNC aos efeitos deletérios da inflamação sistêmica aguda. Inversamente, episódios inflamatórios sistêmicos agudos podem agravar as alterações fisiopatológicas associadas ao processo neurodegenerativo em evolução. Apesar de, até ao momento, estas evidências não terem sido consideradas fundamentais para a discussão da fisiopatologia do *delirium*, elas atribuem um papel etiológico para a via neuroinflamatória tanto no *delirium* como na demência, fornecendo uma explicação fisiopatológica para a relação íntima entre estas duas condições.

8. OBJECTIVOS DO ESTUDO

O *delirium* é actualmente conceptualizado como um estado de disrupção aguda dos processos neurofisiológicos do SNC resultante de uma complexa interacção entre factores predisponentes, protectores e precipitantes. O desenvolvimento de biomarcadores de *delirium* teria um enorme impacto não apenas para melhorar a compreensão da fisiopatologia desta síndrome como traria enormes benefícios na qualidade dos cuidados de saúde ao permitir a estratificação do risco, o diagnóstico pré-clínico, a monitorização da evolução clínica e o prognóstico a longo prazo. No presente estudo, realizado num momento em que conhecimento científico sobre a fisiopatologia do *delirium* é escasso e em não existem marcadores fidedignos, o desenvolvimento de biomarcadores foi orientado por hipóteses baseadas em evidências recentes de estudos animais e de investigação clínica. Estas hipóteses permitiram seleccionar um painel de biomarcadores cuja determinação é possível através de uma simples colheita de sangue. Assim, propusemo-nos realizar um estudo observacional no qual os biomarcadores candidatos e as alterações clínicas seriam medidas antes, durante e após um episódio controlado de agressão do SNC. O estudo deveria incidir sobre uma amostra com características demográficas e clínicas semelhantes; na qual fosse possível realizar uma avaliação da linha base; e submetida a um factor precipitante identificável de *delirium*; e cuja taxa esperada de *delirium* fosse elevada.

Consequentemente, os objectivos do estudo foram:

- Estudar o perfil de diversos biomarcadores candidatos de forma a determinar quais os que poderão ser relevantes para serem incluídos em estudos de validação subsequentes na área do *delirium*.
- Determinar em que medida os biomarcadores apresentam valores diferentes em doentes com *delirium* em comparação com indivíduos sem *delirium*.
- Classificar os biomarcadores em marcadores de risco de *delirium* (presentes na avaliação pré-operatória), marcadores de *delirium* ou sub-produtos de *delirium* (presentes na avaliação pós-operatória)
- Caracterizar e descrever as alterações fisiopatológicas associadas a um procedimento cirúrgico através da medição e monitorização dos mediadores envolvidos em diversas vias fisiológicas de adaptação homeostática.

Capítulo II

Material e Métodos

1. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E DE INCLUSÃO

Neste estudo de coorte, eram elegíveis todos os doentes com idade igual ou superior a 60 anos admitidos no Serviço de Ortopedia A dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), para artroplastia total da anca (ATA) programada, entre Outubro de 2008 e Junho de 2009. Após a avaliação médica inicial, realizada na véspera da cirurgia, os doentes foram excluídos quando apresentaram (1) *delirium* de acordo com os critérios da CAM; (2) défices visuais ou auditivos que impediram a realização da entrevista médica pré-operatória e a avaliação neuropsicológica.

2. AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

2.1. Variáveis demográficas e clínicas

A avaliação pré-operatória de base incluiu a avaliação das variáveis definidas na **Tabela 11**.

Tabela 11. Definição das variáveis demográficas e clínicas pré-operatórias

Variável	Definição
Idade	Idade em anos
Género	Sexo masculino ou feminino
Consumo regular de álcool	Consumo habitual, nos últimos 6 meses, de mais de 15 unidades de bebidas alcoólicas por semana nos homens ou mais de 10 unidades de bebidas alcoólicas por semana nas mulheres (uma unidade contém 9,9 g de etanol).
Consumo de tabaco	qualquer consumo activo de tabaco antes da admissão hospitalar, independentemente da frequência.
Défice visual	redução ligeira a moderada da acuidade visual implicando a correcção com óculos
Défice auditivo	redução ligeira a moderada da acuidade auditiva objectivada pelo uso de prótese ou presença de surdez
Número de fármacos administrados no período pré-operatório ($NF_{pré}$)	número de medicamentos habitualmente consumidos em ambulatório (na semana anterior ao internamento) e no hospital até à véspera da cirurgia.
Uso de psicofármacos	consumo habitual de psicofármacos em ambulatório (na semana anterior ao internamento)
Actividade anti-colinérgica dos fármacos no pré-operatório ($ADS_{pré}$)	actividade anti-colinérgica dos fármacos administrados no período pré-operatório determinada através da <i>Anticholinergic Drug Scale</i> (ADS). ^[120]

As comorbilidades foram quantificadas com o Índice de Comorbilidades de Charlson (ICC) que é o instrumento mais usado em estudos longitudinais para reflectir o risco de

mortalidade. O ICC resulta da soma de 19 comorbilidades pré-definidas com os seus pesos relativos (1, 2, 3 ou 6) de acordo com a magnitude dos riscos relativos associados a cada comorbilidade. A três patologias (hepática, diabetes e neoplasias) é atribuído um peso específico diferente dependendo da sua gravidade. O risco relativo de mortalidade a 1 ano para cada ponto do ICC foi determinado em 2,3 (1,9-2,8 para uma intervalo de confiança a 95%) e o modelo global é um preditor altamente significativo de mortalidade.^[301] Pelo menos 9 estudos, englobando mais de 30 mil doentes, validaram o ICC numa grande diversidade de doenças e para vários parâmetros clínicos.^[302]

O **funcionamento geral** foi medido com o Índice de Barthel (IB), um instrumento desenvolvido inicialmente para avaliar a incapacidade de doentes com patologias neuromusculares e músculo-esqueléticas a efectuar programas de reabilitação hospitalar.^[303] O índice consiste numa escala ordinal que aborda dez actividades de vida diária: transferências, deambulação, escadas, uso da casa de banho, vestir, alimentação, continência urinária e fecal, higiene e banho. O IB original é classificado em degraus de 5 pontos para dar um total máximo de 100.

A **função cognitiva** foi avaliada com o *Mini-Mental State Examination* (MMSE), que é o instrumento mais utilizado para avaliação do desempenho cognitivo.^[35] O instrumento consiste num conjunto de diferentes testes neuropsicológicos que avaliam vários domínios cognitivos: orientação, registo, atenção, cálculo, evocação, linguagem e capacidades visuo-espaciais. A classificação final é o resultado da soma de cada item, para um máximo de 30. Os doentes com *delirium* têm habitualmente um mau desempenho no MMSE em consequência de um défice de atenção. No entanto, uma baixa classificação no MMSE não é específico para *delirium* já que pode dever-se a défice cognitivo prévio de longa evolução (demência).

Os **sintomas depressivos** foram avaliados com a *Geriatric Depression Scale* (GDS, 15 itens). A GDS foi inicialmente desenvolvida como um questionário de 30 itens para avaliar sintomas depressivos em doentes idosos. Dados que os sintomas somáticos são frequentes na população idosa e também na depressão, a GDS não inclui questões acerca de sintomas físicos. Adicionalmente, considerando que algumas pessoas de idade avançada apresentam dificuldades cognitivas, foi escolhido um formato simples de resposta sim/não. Atendendo a que a fadiga ou a dificuldade de concentração pode dificultar o preenchimento do

questionário, Sheik e Yesevage desenvolveram uma forma abreviada de 15 itens que apresenta uma elevada correlação com a versão completa da GDS.^[304] A GDS-15 foi testada em vários contextos clínicos e em diversos países. A versão portuguesa apresentou uma sensibilidade de 92,7% e especificidade de 65,2%.^[305]

2.2. Marcadores plasmáticos de disfunção orgânica

Para cada doente foram determinados os parâmetros analíticos de rotina pré e pós-operatória para avaliação orgânica geral (**Tabela 12**).

Tabela 12. Parâmetros analíticos da rotina pré e pós-operatória

Tipo de marcador	Marcador
Lesão muscular	Creatina cinase (CK), Lactato desidrogenase (LDH)
Disfunção das vias biliares	γ -Glutamil transpeptidase (γ -GT), Bilirrubina total, Fosfatase alcalina
Disfunção hepática	Alanina transaminase (ALT); Aspartato transaminase (AST)
Disfunção renal	Creatinina (Cr), Azoto ureico (BUN), Sódio, Potássio, Cloro
Stress metabólico	Glicose
Desidratação	Osmolaridade, Razão BUN/creatinina
Coagulação	<i>International Normalized Ratio (INR)</i>
Capacidade de transporte de oxigénio	Hemoglobina (Hb)
Resposta imunitária, lesão tecidual	Leucócitos, Plaquetas

3. PROCEDIMENTOS MÉDICO-CIRÚRGICOS E VARIÁVEIS INTRA E PERI-OPERATÓRIAS

Os fármacos anti-inflamatórios e anti-agregantes plaquetares foram suspensos em todos os doentes pelo menos uma semana antes da cirurgia. A tromboprolaxia (heparina de baixo peso molecular por via subcutânea) foi administrada a cada doente diariamente desde a véspera da cirurgia. A profilaxia antibiótica foi iniciada no dia da cirurgia, de acordo com o protocolo do Serviço de Ortopedia A dos HUC.

Todos os doentes receberam pré-medicação com uma benzodiazepina oral antes de serem transportados para o bloco operatório. Ao chegarem à sala, a anestesia geral foi induzida com propofol e, após a administração de um relaxante muscular não despolarizante, a traqueia foi entubada e os pulmões foram ventilados. A anestesia regional consistiu na introdução de um cateter no espaço sub-aracnoideu (abaixo do nível da segunda vértebra lombar) através do qual se administrou a medicação analgésica (levobupivacaína). A analgesia intra-operatória consistiu em morfina i.v. (2,5-28mg) e fentanil i.v. (50-250 μ g). Os doentes foram

monitorizados durante a cirurgia e foi usada uma solução cristalóide endovenosa para repor as perdas de fluidos. Quando necessário, foram transfundidas unidades de glóbulos vermelhos ou de sangue total. Foi usada uma abordagem cirúrgica lateral para a artroplastia, com osteotomia trocantérica. A analgesia pós-operatória foi administrada por via endovenosa.

Os dados intra-operatórios foram recolhidos no processo clínico dos doentes, incluindo o registo anestésico, para determinar a via e os fármacos utilizados. As variáveis recolhidas estão descritas da **Tabela 13**.

Tabela 13. Definição das variáveis intra e peri-operatórias

Variável	Definição
Duração da cirurgia	Duração em minutos do tempo da cirurgia
Tipo de anestesia	Geral ou Regional
Agentes anestésicos	Propofol, Fentanil, Atropina, Succinilcolina
Frequência cardíaca média (FCM) intra-operatória	Média das determinações da frequência cardíaca durante a cirurgia
Pressão arterial sistólica média (PASM) intra-operatória	Média das determinações da pressão arterial sistólica durante a cirurgia
Pressão arterial diastólica média (PADM) intra-operatória	Média das determinações da pressão arterial diastólica durante a cirurgia
Hipotensão intra-operatória	Descida da pressão arterial sistólica durante a cirurgia para valores inferiores a 66% dos valores de base.
Saturação média de O ₂ (SMO ₂) intra-operatória	Média das determinações da saturação de O ₂ durante a cirurgia
Analgesia peri-operatória	Administração de analgésicos por via endovenosa durante e após a cirurgia
Transfusão peri-operatória	Número de unidades de sangue autólogo ou heterólogo transfundidas desde o início da cirurgia até ao segundo dia pós-operatório

4. AVALIAÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIA

O estado mental dos doentes foi avaliado por um psiquiatra durante 3 dias consecutivos após a cirurgia, entre as 18 e as 21h. A primeira avaliação ocorreu ao fim da tarde do dia da cirurgia, na enfermaria de Ortopedia, após alta da unidade de recobro anestésico.

Foi usado o CAM para diagnóstico de *delirium* pós-cirúrgico. Como referido anteriormente, trata-se de um instrumento de uso clínico construído para operacionalizar os critérios de *delirium* de acordo com a DSM-III-R: início agudo, curso flutuante, inatenção, discurso desorganizado, alteração do nível da consciência, desorientação, défice de memória,

perturbações perceptivas, agitação ou lentificação psico-motora e alteração do ciclo sono-vigília.^[25] De acordo com o algoritmo de diagnóstico foram avaliadas quatro características clínicas: 1) início agudo e curso flutuante; 2) inatenção; 3) desorganização do pensamento; 4) alteração do nível de consciência. Foi considerado que se cumpriam os critérios para *delirium* quando os itens 1) e 2) estavam ambos presentes juntamente com pelo menos um dos restantes. A aplicação deste instrumento teve em consideração os dados colhidos numa entrevista de 5-10 minutos durante a qual, para além de perguntas informais, se procedeu a uma avaliação cognitiva formal baseada no MMSE. Os casos positivos de *delirium*, segundo o CAM, foram confirmados pelos critérios DSM-IV-TR.

5. DETERMINAÇÕES LABORATORIAIS

Para cada doente foram colhidas amostras de sangue venoso em duas ocasiões: na manhã do dia da admissão hospitalar e na manhã do primeiro dia pós-cirúrgico. As amostras de sangue foram imediatamente centrifugadas e o soro foi preservado a -80°C até análise para determinação de: i) marcadores da actividade colinesterásica plasmática (acetilcolinesterase, butirilcolinesterase, benzoilcolinesterase e aspirina esterase); ii) marcadores de inflamação periférica (CRP, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 e RANTES); iii) marcadores periféricos de eixos neuroendócrinos (cortisol e IGF-1); iv) marcadores de lesão do SNC (JAM-1, NSE e S-100 β).

5.1. Actividade colinesterase plasmática

A actividade colinesterásica do plasma foi determinada *in vitro* por espectrofotometria e usando quatro substratos. Os ensaios usados neste estudo foram designados de acordo com o substrato usado: acetiltiocolina (acetilcolinesterase, AChE), butiriltiocolina (butirilcolinesterase, BuChE), benzoilcolina (benzoilcolinesterase, BzChE) e ácido acetilsalicílico (aspirina esterase, ASAE).

5.1.1. Acetilcolinesterase e butirilcolinesterase

As actividades AChE e BuChE foram determinadas através da medição da produção de tiocolina como resultado da hidrólise do substrato iodeto de acetilcolina e iodeto de S-butirilcolina, respectivamente. A tiocolina produzida nesta reacção reage com o ácido 5,5'-

ditio-bis-2-nitrobenzóico (DTNB) produzindo um anião amarelo, o 5-tio-2-nitrobenzoato. A solução para o ensaio AChE consistiu em 10 μL de plasma, 160 μL de solução de iodeto de acetiltiocolina obtendo-se uma concentração final de 4 mM, 100 μL de DTNB a 10 mM, 2,85 mL 0,1 M de solução tampão fosfato com pH = 8,0. A solução para o ensaio BuChE foi constituída por 4 μL de plasma, 400 μL de solução de iodeto de S-butiriltiocolina obtendo-se uma concentração final de 10 mM, 100 μL de DTNB a 10 mM e 2,626 mL de solução tampão fosfato 0,1 M com pH = 8,0. A produção de 5-tio-2-nitrobenzoato foi monitorizada ao longo do tempo por espectrofotometria medindo a absorvância a 412 nm com uma solução controlo.^[127] Após um período de espera de 120 segundos, as leituras da absorvância foram realizadas em intervalos de 60 segundos durante 360 segundos. Para os dois ensaios (AChE e BuChE), a actividade é quantificada em μmol produzidas por mL de plasma por minuto de incubação. Segundo Ellman, a variação da absorvância/minuto dividida por 13600 é equivalente à produção de 1 mole de 5-tio-2-nitrobenzoato por litro/minuto. Assim, para calcular a actividade AChE, foi usada a seguinte fórmula:

$$\text{Actividade AChE } (\mu\text{mol/mL/min}) = \frac{\Delta A/\text{min} \times 10^6 \times 313}{13600 \times 10^3}$$

onde 13600 é o coeficiente de extinção de 5-tio-2-nitrobenzoato; 313 é o factor de correcção para a diluição do plasma, Volume total/plasma; 10^6 é o factor de conversão de mol para μmol ; e 10^3 é o factor de conversão de L para mL.

A actividade BuChE foi calculada através da fórmula:

$$\text{Actividade BuChE } (\mu\text{mol/mL/min}) = \frac{\Delta A/\text{min} \times 10^6 \times 782,5}{13600 \times 10^3}$$

onde 13600 é o coeficiente de extinção de 5-tio-2-nitrobenzoato; 728,5 é o factor de correcção para a diluição do plasma, Volume total/plasma; 10^6 é o factor de conversão de mol para μmol ; e 10^3 é o factor de conversão de L para mL.

5.1.2 Benzoilcolinesterase

A actividade benzoilcolinesterase do plasma foi determinada por espectrofotometria através da medição da depleção do substrato iodeto de benzoilcolina da solução de incubação. A solução para o ensaio foi constituída por 15 μL de plasma, 20 μL de solução de iodeto de benzoilcolina e 2,965 mL de solução tampão fosfato de sódio/potássio a 0,1 M com $\text{pH} = 7,4$. Após um período de espera de 40 segundos, as leituras da absorvância a 240 nm foram realizadas em intervalos de 20 segundos durante 260 segundos. Nestas condições, Kalow descreveu que a variação de 0,165 na absorvância era equivalente ao desaparecimento de 0,025 μmol de substrato.^[126] Assim, a actividade enzimática, expressa em nmol/mL/min , foi determinada com a seguinte fórmula:

$$\text{Actividade BzChE (nmol/mL/min)} = \frac{\Delta A/\text{min} \times 0,025 \times 200 \times 1000}{0,165}$$

Onde ΔA (de 0.165) \equiv 0.025 μmol de substrato usado; 200 é o factor de correcção para a diluição do plasma, Volume total/plasma; 1000 é o factor de conversão de μmol para nmol .

5.1.3. Aspirina Esterase

A actividade aspirina esterase foi determinada pela medição directa da concentração de salicilato que é produzido em consequência da hidrólise do ácido acetilsalicílico.^[306] O ensaio foi realizado com uma solução inicial que incluía 200 μL de plasma, 20 μL de AAS a 1,5 mM e 2,78 mL de solução tampão tris-HCl a 0,02 M com $\text{pH}=7,4$). A concentração de salicilato foi medida através da comparação da absorvância a 300 nm com uma curva padrão, após 20 minutos de incubação. A actividade, expressa em nmol/mL/min , foi determinada com a seguinte fórmula:

$$\text{Actividade ASAE (}\mu\text{mol/mL/min)} = \frac{[\text{Salicilato}] \times 1000}{20}$$

Onde 1000 é o factor de conversão de μmol para nmol ; e 20 é o tempo em minutos.

5.2. Mediadores inflamatórios

A concentração de oito citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, RANTES) e da proteína C-reativa (*C-reactive protein*, CRP) foi determinada através do xMAP Bio-Plex Suspension Array System 200, usando *multiplex assay kits* (Bio-Rad e Invitrogen). Este método foi desenvolvido para permitir a medição de múltiplos marcadores numa única amostra biológica. A técnica combina a citometria de fluxo com a tradicional ELISA “*sandwich*” usando partículas com 5 μ m de diâmetro, com propriedades espectrais definidas, que são conjugadas com anticorpos específicos para o analito-alvo. Estas partículas, conjuntamente com as amostras (plasma do doente e soluções-padrão), foram pipetadas para os poços da placa de ELISA e incubadas durante 2h. Durante esta primeira incubação, os anticorpos de captura aderentes à superfície das partículas fixam os analitos-alvo. Após uma lavagem, com o objectivo de remover materiais não ligados, foram adicionados anticorpos biotinilados para detecção do analito que são incubados durante 1h. Durante esta segunda incubação, os anticorpos biotinilados de detecção reconhecem os seus epitopos e ligam-se aos analitos, imobilizando-os. Após remoção do excesso de anticorpos de detecção, foi adicionada à solução estreptavidina conjugada com a proteína fluorescente R-ficoeritrina (RPE) incubando durante 30 minutos. Durante esta incubação final, a estreptavidina-RPE liga-se aos anticorpos de detecção biotinilados associados aos imunocomplexos das partículas, formando uma estrutura de 4 elementos. Após lavagem, para remover o excesso de estreptavidina-RPE, as partículas foram analisadas no instrumento LuminexR xMAPR. A concentração dos analitos é determinada através da monitorização das propriedades espectrais das partículas e da intensidade da fluorescência associada à RPE. Para esta técnica basta um volume reduzido de amostra (50 μ L ou menos). A concentração de cada analito foi calculada através do uso de curvas-padrão, de acordo com as instruções do fabricante. Os limites de detecção foram os seguintes: CRP= 0,002 ng/mL; IL-1 β = 0,8 pg/mL; TNF- α = 3 pg/mL; IL-2 = 1,1 pg/mL; IL-6 = 1,1 pg/mL; IL-8 = 0,5 pg/mL; IL-10 = 0,9 pg/mL; MCP-1 = 6,7 pg/mL; RANTES = 1,2 pg/mL.

5.3. Cortisol e *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1)

5.3.1. Cortisol

Os níveis de cortisol plasmáticos foram determinados através de um kit ELISA (Alpco, Salem, NH, USA). O princípio do procedimento é semelhante aos ensaios competitivos. A competição ocorre entre um antigénio não marcado (presente nas amostras padrão, controlos e amostras teste) e um antigénio marcado com uma enzima para um número limitado de locais de ligação a anticorpos nos poços das placas. A lavagem e os procedimentos de decantação removem os reagentes não ligados. Após a lavagem, foi adicionado o substrato da enzima e a reacção enzimática terminou pela adição de uma “solução stop”. A intensidade da coloração da solução é inversamente proporcional à concentração do cortisol na amostra. Foi usado um conjunto de soluções-padrão para criar a curva padrão a partir da qual se determinou a concentração do cortisol nas amostras teste. A sensibilidade deste procedimento é de 0,4 µg/dL.

5.3.2. IGF-1

As concentrações do IGF-1 foram determinadas por kits de ELISA (Assay Designs, Michigan, USA). A densidade óptica das soluções foi medida com um aparelho Bio-Tek Spectrophotometer (Plate Reader) Power Wave XS. As concentrações foram calculadas a partir da curva padrão construída de acordo com as instruções do fabricante. A sensibilidade do ensaio é de 34,2 pg/mL.

5.4. Marcadores de lesão do Sistema Nervoso Central

5.4.1. *Junctional Adhesion Molecule-1* (JAM-1)

As placas Nunc-Immuno Maxi Absorp foram recobertas com anticorpo monoclonal MAbF11 (BD PharMingen Biosciences, NJ, USA), incubados a 23° durante 24h e após lavagem incubados com solução 1% de BSA-PBS. Após adição das amostras às placas foi permitido um período de 2h de incubação ao fim do qual se adicionou anticorpo biotilado anti-JAM-1 (200 ng/mL) durante 1h45m a 23°C. Após lavagem foi adicionada estreptavidina-peroxidase (1:500, 100µL/poço) durante 30 minutos. A solução de substrato (100µL/poço) foi adicionada

e as placas incubadas durante 30 minutos. A absorvância foi medida a 450 nm durante 30 minutos. A sensibilidade do ensaio é de 15,6 pg/mL.

5.4.2. Sub-unidade β da proteína S-100 (S-100 β)

Os níveis plasmáticos de S-100 β foram determinados por ELISA com o uso de dois anticorpos monoclonais murinos específicos para dois diferentes epitopos da proteína (Fujirebio Diagnostics Inc, Malvern, PA, USA). O ensaio determina os níveis de S-100A1B e S-100BB sem reacções cruzadas com outras formas de S-100. As amostras foram incubadas com anticorpo monoclonal Anti-S-100B (MAb) S23 em placas revestidas por estreptavidina. Durante a incubação, a S-100B existente é adsorvida para os poços pelos Anti-S-100B MAb biotilizados. As placas foram submetidas a lavagem e incubadas com peroxidase de rábano marcada com Anti-S-100B MAb S53. Após lavagem, uma solução tampão substrato/reagente (peróxido de hidrogénio, tetra-metilbezidina) foi adicionada a cada poço, permitindo a progressão da reacção enzimática. Durante a reacção, a coloração azul é produzida na presença de antigénio e a sua intensidade é proporcional à quantidade de S-100B existente na amostra. A intensidade da cor foi determinada por espectrofotometria a 620 nm. A concentração de S-100B nas amostras foi determinada a partir das curvas de calibração construídas de acordo com as instruções do fabricante. A sensibilidade do ensaio é de 0,01 μ g/L.

5.4.3. *Neuronal Specific Enolase* (NSE)

A NSE foi determinada através de ELISA de fase sólida, baseada em dois anticorpos monoclonais (de origem murina) dirigidos a dois determinantes antigénicos da molécula de NSE (Fujirebio Diagnostics Inc, Malvern, PA, USA). Os anticorpos monoclonais usados (MAb) são específicos para a sub-unidade γ da NSE detectando desta forma as isoformas $\alpha\gamma$ e $\gamma\gamma$. As amostras dos doentes e de calibração foram incubadas com Anti-NSE-MAbE21 biotilizado e com Anti-NSE-MAb17 marcado com peroxidase de rábano em placas revestidas por estreptavidina. Após lavagem, um reagente tampão substrato/cromogénio (peróxido de hidrogénio e tetrametilbenzidina) foi adicionado a cada poço, permitindo a progressão da reacção enzimática. Durante a reacção química, a presença de antigénio leva à produção de coloração azul, sendo a intensidade da cor proporcional à quantidade de NSE existente nas amostras. A intensidade da cor foi determinada por espectrofotometria a 620 nm, tendo sido

construídas curvas de calibração de acordo com as instruções do fabricante. A sensibilidade do método é $< 1\mu\text{g/L}$.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com a versão 17 do *Statistical Package of Social Sciences* (SPSS Inc, Chiacago, IL). Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais. A normalidade das distribuições foi avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov (KS) com correcção de Lilliefors e teste de Shapiro-Wilk (SW). As variáveis contínuas com distribuição normal são expressas como média (M) e desvio padrão (DP) enquanto as que apresentam distribuição não normal são expressas como mediana (Md) e amplitude inter-quartil (AIQ). No caso dos marcadores inflamatórios, uma vez que as distribuições apresentavam um forte desvio da normalidade, os valores foram transformados antes da comparação entre grupos. Foi usada a família das transformações de potenciação Box-Cox^[307] que é definida por $X' = (X^\lambda - 1)/\lambda$ para $\lambda > 0$, e no limite de $\lambda = 0$, $X' = \log(X)$, onde X é o valor não transformado, X' é o valor transformado, e λ é um expoente diferente de zero.

Para uma análise bivariada, a associação entre cada variável demográfica e clínica (pré e peri-operatórias) e a ocorrência de *delirium* foi analisada pelos Testes do Qui-quadrado (variáveis categoriais), t-Student (variáveis quantitativas com distribuição normal) ou Mann-Whitney (variáveis quantitativas com distribuição não-normal).

A significância das diferenças entre os valores pré e pós-operatórios para cada biomarcador foi determinada com o teste t de Student para amostras emparelhadas. O teste de Wilcoxon foi usado como alternativa não paramétrica ao teste t quando o pressuposto de normalidade não se verificou. A significância da diferença entre a média dos valores de cada biomarcador entre os grupos com e sem *delirium* foi determinada, para os valores pré e pós-operatórios, com o teste t-Student para amostras independentes. O teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi usado quando o pressuposto da normalidade não se verificou.

Para avaliar em que medida o *delirium* afectou a relação entre os níveis pré e pós-operatórios de actividade colinesterásica, de cortisol e JAM-1 foi usado o modelo de regressão linear. Os valores pré-operatórios foram usados como variáveis independentes (preditivas) enquanto os

valores pós-operatórios foram introduzidos como variáveis dependentes. O pressuposto de normalidade, independência dos erros e homocedasticidade foram avaliados com os testes KS, análise visual dos gráficos e estatística de Durbin-Watson, respectivamente. A homogeneidade da inclinação das rectas de regressão dos grupos com e sem *delirium* foi avaliada através da determinação da significância da interacção *delirium*×valor pré-operatório numa ANOVA factorial. Sempre que a homogeneidade da inclinação das rectas foi verificada, efectuou-se a análise da co-variância (ANCOVA) para calcular as médias ajustadas dos valores pós-operatórios nos grupos com e sem *delirium*, controlando para as diferenças nos valores pré-operatórios (usados como co-variáveis).

A associação entre cada biomarcador e as variáveis demográficas e clínicas foi determinada através de uma análise bivariada com o Teste do Qui-quadrado, teste t-Student e teste Mann-Whitney. A associação entre variáveis quantitativas foi testada pelo coeficiente de correlação de Pearson e Spearman para distribuições normais ou não normais, respectivamente. Sempre que a distribuição era normal verificou-se a associação entre as variáveis e o biomarcador através do Modelo Linear Geral (MLG). Para esse efeito, procedeu-se à logaritmização dos valores de ASAE, cortisol, IGF-1, JAM-1, NSE e S-100 β . As variáveis que se associaram significativamente aos níveis do biomarcador ($p < 0,05$) foram ajustadas num novo modelo sendo que a dimensão do efeito foi determinada através do Eta² parcial (η_p^2) (>0,5: muito elevado;]0,25-0,50[: elevado;]0,05-0,25[: médio e $\leq 0,05$: pequeno)

7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Para cada doente foi obtido o consentimento informado por escrito, após explicação dos objectivos do estudo e dos procedimentos a realizar no âmbito do mesmo.

Capítulo III

Caracterização da amostra

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Dos 126 doentes recrutados, apenas 114 foram incluídos no estudo uma vez que em 10 casos a cirurgia foi cancelada após a avaliação inicial e em 2 doentes verificavam-se os critérios para *delirium* pré-cirúrgico. Nenhum doente se recusou a participar no estudo. Em 13 doentes incluídos não foi possível colher uma das amostras de sangue venoso pelo que a amostra final consistiu em 101 doentes (Fig. 1).

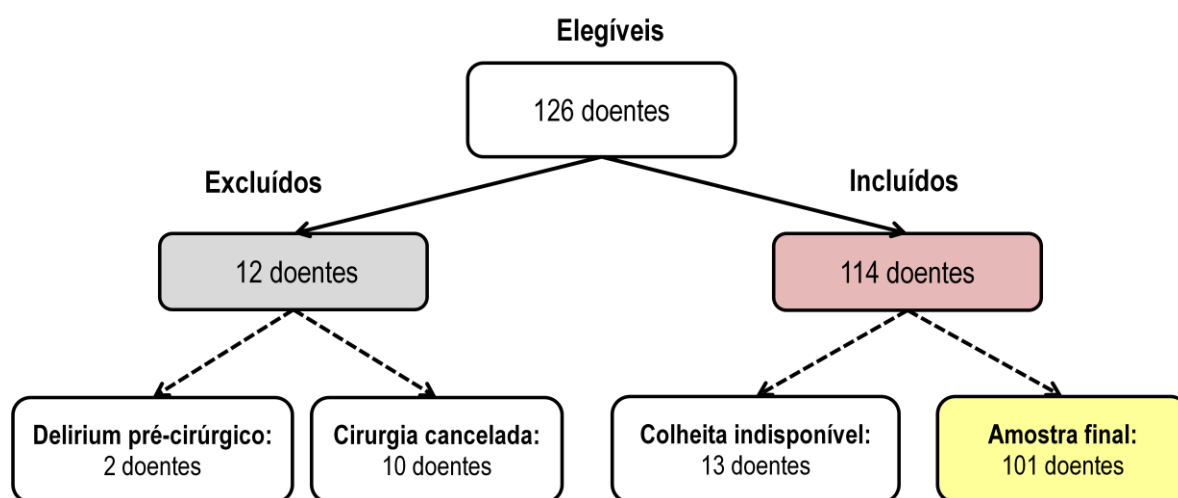


Figura 1: Fluxograma do estudo.

As características clínicas e demográficas da amostra estão expostas na **Tabela 14**. Para efeitos comparativos, os doentes foram divididos em 2 grupos, de acordo com a presença ($n=37$) ou ausência de *delirium* ($n=64$).

Os doentes incluídos no estudo tinham idades compreendidas entre 60 e 89 anos, com uma média de 73 anos. Ambos os sexos estavam representados, com 51 mulheres (50,5%) cuja idade não diferiu significativamente dos homens (73,8 vs 72,3 anos; $t(99)=-1,173$; $p= 0,244$). A maioria dos doentes não apresentava hábitos tabágicos (actuais ou passados) e apresentava consumos regulares e moderados de álcool. No entanto, os hábitos tabágicos e alcoólicos foram influenciados pela variável género. Assim, era o sexo masculino que apresentava uma proporção significativamente maior de doentes com consumos regulares de bebidas alcoólicas (82% nos homens vs. 27% nas mulheres, $\chi^2(1)=30,291$; $p< 0,001$) e de contacto com tabaco (34% nos homens vs. 4% nas mulheres; $\chi^2(1)=14,956$; $p< 0,001$). Os doentes

Capítulo III: Caracterização da amostra

incluídos no estudo tinham, em média 4 anos de escolaridade, e apresentavam, em geral, boa função cognitiva, baixos níveis de co-morbilidades, bom funcionamento global nas actividades de vida diária e baixa frequência de sintomas depressivos. A maioria dos indivíduos possuía algum grau de défice visual ou auditivo (44,6%) e em 12% dos casos esses défices co-existiam. Os défices visuais foram mais frequentes do que os défices auditivos (**Tabela 14**). Na maioria dos casos, os doentes encontravam-se medicados no pré-operatório com fármacos com baixo potencial anti-colinérgico. Os psicofármacos eram usados como medicação crónica numa maior proporção de doentes que desenvolveram *delirium* embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas.

Tabela 14. Características clínicas e demográficas da amostra

Variáveis	Amostra Total (n= 101)	Com <i>Delirium</i> (n = 37)	Sem <i>delirium</i> (n=64)	Valor p
Género (masculino %)	50 (49,50)	15 (40,54)	35 (54,69)	0,216 ^{a)}
Idade*	73,04 ± 6,29 (60-89)	73,65 ± 5,87 (64-89)	72,69 ± 6,53 (60-87)	0,462 ^{b)}
Nível educacional:				
- sem escolaridade	20 (19,8%)	8 (21,6%)	12 (18,7%)	0,848 ^{a)}
- 1-4 anos	69 (68,3%)	24 (64,9%)	45 (70,3%)	
- > 5 anos	12 (9,9%)	5 (13,5%)	7 (10,9%)	
Consumo de tabaco:				
- não	82 (81,2%)	30 (81,1%)	52 (81,3%)	1,000 ^{a)}
- sim (actualmente ou no passado)	19 (18,8%)	7 (18,9%)	12 (18,7%)	
Consumo regular de álcool:				
- não	46 (45,5%)	24 (64,86%)	22 (34,37)	0,004^{a)}
- sim	55 (54,5%)	13 (35,13%)	42 (65,62%)	
Défice visual	53 (52,5%)	16 (43,2%)	37 (57,8%)	0,114 ^{a)}
Défice auditivo	16 (15,8%)	4 (10,8%)	12 (18,8%)	0,223 ^{a)}
MMSE*	26,67 ± 2,79 (19-30)	26,43 ± 2,79 (19-30)	26,80 ± 2,83 (19-30)	0,385 ^{c)}
ICC*	0,54 ± 0,75 (0-4)	0,68 ± 0,91 (0-4)	0,47 ± 0,64 (0-3)	0,358 ^{c)}
IB*	90,99 ± 12,59 (45-100)	88,51 ± 14,33 (50-100)	92,42 ± 11,34 (45-100)	0,148 ^{c)}
GDS*	4,47 ± 3,161 (0-12)	4,62 ± 3,04 (0-12)	4,38 ± 3,25 (0-12)	0,554 ^{c)}
NF _{pré} *	3,37 ± 2,43 (0-9)	3,97 ± 2,79 (0-9)	3,02 ± 2,14 (0-9)	0,115 ^{c)}
Uso de psicofármacos	16 (15,8%)	9 (24,3%)	7 (10,9%)	0,07 ^{a)}
ADS _{pré} *	0,68 ± 1,06 (0-5)	0,84 ± 1,32 (0-5)	0,59 ± 0,69 (0-3)	0,791 ^{c)}

Os valores são expressos em números e percentagem, *média ± desvio padrão (mínimo-máximo)

ADS_{pré}: actividade anti-colinérgica dos fármacos administrados no período pré-operatório determinada pela *anticholinergic drug scale*; ICC: Índice de comorbilidades de Charlson; GDS: *geriatric depression scale*; IB: Índice de Barthel; MMSE: *mini-mental state examination*; NF_{pré}: número de fármacos administrados no período pré-operatório

a) Teste χ^2 ; b) Teste t-student; c) Teste Mann-Whitney

Observou-se uma associação entre a idade, o desempenho cognitivo e a presença de sintomas depressivos. Assim, doentes com idade mais avançada apresentaram classificações no MMSE

mais baixas ($\rho = -0,341$; $p < 0,001$) e mais sintomas depressivos na GDS ($\rho = 0,340$; $p < 0,001$). Verificou-se ainda que os sintomas depressivos eram tanto mais intensos quanto pior era o funcionamento global avaliado pelo IB ($\rho = -0,396$; $p < 0,001$). Não se encontrou uma associação entre a idade e o ICC, IB ou NF_{pré}. Verificou-se uma correlação entre o ICC e o número de fármacos tomados regularmente em ambulatório ($\rho = 0,443$; $p < 0,001$) mas não com o IB.

2. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Dos 101 doentes incluídos no estudo, nenhum apresentava qualquer evidência de *delirium* no momento da avaliação inicial. Destes, 37 cumpriram o diagnóstico de *delirium* de acordo com a avaliação pelo CAM e confirmada pelos critérios DSM-IV-TR em algum momento durante o período em que foram avaliados. Isto corresponde a uma taxa de *delirium* pós-cirúrgico de 36,7%.

Mais de metade dos doentes submetidos a ATA apresentaram pelo menos uma alteração do estado mental durante o período em que decorreu a avaliação psiquiátrica. As alterações psicopatológicas mais frequentemente observadas na amostra total foram a lentificação psicomotora (47,5%), défice de atenção (36,6%) e perturbação da consciência (32,7%) (**Tabela 15**).

Tabela 15. Perfil de alterações psicopatológicas na amostra
(avaliados pela CAM, presentes em qualquer grau de intensidade)

Item da CAM	Amostra Total (N=101)	Com <i>Delirium</i> (N=37)	Sem <i>Delirium</i> (N=64)	Valor p
Alteração estado mental	56 (55,4)	37 (100)	19 (28,7)	<0,001
Défice de atenção	37 (36,6)	37 (100)	0	<0,001
Pensamento desorganizado	11 (10,9)	11 (29,7)	0	<0,001
Perturbação da consciência	33 (32,7)	33 (89,2)	0	<0,001
Desorientação	8 (7,9)	7 (18,9)	1 (1,6)	-
Défice de memória	11 (10,9)	11 (29,7)	0	-
Perturbação da percepção	1 (1)	1 (2,7)	0	-
Agitação psico-motora	3 (3)	2 (5,4)	1 (1,6)	-
Lentificação psico-motora	48 (47,5)	33 (89,2)	15 (23,4)	<0,001
Alteração do ciclo sono-vigília	19 (18,8)	16 (43,2)	3 (4,7)	<0,001

CAM: *Confusion Assessment Method*

As propriedades psicométricas do CAM, aplicadas à amostra em estudo, são apresentadas na **Tabela 16**.

Tabela 16. Propriedades psicométricas da CAM em relação aos critérios DSM-IV-TR

Item do CAM	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Alteração estado mental	1,000 (37/37)	0,703 (45/64)	0,661 (37/56)	1,000 (45/45)
Défice de atenção	1,000 (37/37)	1,000 (64/64)	1,000 (37/37)	1,000 (64/64)
Pensamento desorganizado	0,297 (11/37)	1,000 (64/64)	1,000 (11/11)	0,711 (64/90)
Perturbação da consciência	0,892 (33/37)	1,000 (64/64)	1,000 (33/33)	0,941 (64/68)
Desorientação	0,189 (7/37)	0,984 (63/64)	0,875 (7/8)	0,677 (63/93)
Défice de memória	0,297 (11/37)	1,000 (64/64)	1,000 (11/11)	0,711 (64/90)
Perturbação da percepção	0,027 (1/37)	1,000 (64/64)	1,000 (1/1)	0,640 (64/100)
Agitação psico-motora	0,054 (2/37)	0,984 (63/64)	0,667 (2/3)	0,643 (63/98)
Lentificação psico-motora	0,892 (33/37)	0,766 (49/64)	0,687 (33/48)	0,924 (49/53)
Alteração do ciclo sono-vigília	0,432 (16/37)	0,953 (61/64)	0,842 (16/19)	0,743 (61/82)

CAM: *Confusion Assessment Method*; DSM-IV-TR: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text reviewed*; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

O MMSE pré-operatório foi significativamente mais baixo nos doentes que apresentaram alterações do estado mental após a cirurgia (26,16 vs 27,29; $t(99)=2,038$; $p= 0,044$) ou que desenvolveram lentificação psico-motora (26,12 vs 27,15; $U=932,5$; $W= 2108,5$; $p= 0,02$). Nenhuma das restantes variáveis demográficas e clínicas tiveram influência na presença de sintomas no pós-operatório.

3. DISCUSSÃO

A incidência de *delirium* neste estudo é ligeiramente superior ao descrito em estudos realizados em populações semelhantes que oscila entre 9 e 28%. A exclusão deliberada de doentes com *delirium* pré-operatório e demência deveria reflectir-se por uma diminuição da incidência de *delirium*. Os valores encontrados poderão justificar-se com o facto de avaliação dos doentes ter sido realizada desde o próprio dia da cirurgia (e não apenas no primeiro dia do pós-operatório como na maioria dos estudos). Assim, ao contrário de alguns estudos, que se destinam primariamente a avaliar a frequência de *delirium* e que desvalorizam as alterações existentes no próprio dia da cirurgia, com este estudo pretendeu-se avaliar, tão precocemente quanto possível, as alterações do estado mental dos doentes após um insulto inflamatório agudo. Optou-se por escolher uma amostra submetida ao mesmo tipo de cirurgia (artroplastia total da anca) pois, de acordo com a literatura, o tipo de procedimento cirúrgico é um factor que influencia a ocorrência de *delirium*. Por outro lado, este estudo decorreu apenas durante alguns meses, o que pode ter enviesado a recolha da amostra.

Não se encontraram diferenças entre os grupos (*delirium* versus sem *delirium*) para nenhuma das variáveis avaliadas à excepção dos hábitos de consumo de álcool. A maioria dos doentes referiu consumos regulares de vinho tinto à refeição em quantidades moderadas (uma a duas unidades/dia). Em dois modelos de estratificação de risco, o reconhecimento, por parte do doente, da existência de prejuízos na saúde relacionados com o álcool constituiu um factor associado a *delirium*.^[308, 309] Os doentes que desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico apresentavam, comparativamente com os restantes, menor frequência de consumo regular de bebidas alcoólicas. Isto pode significar que o consumo de quantidades moderadas de vinho tinto confere algum grau de protecção para *delirium*. Alternativamente, ou adicionalmente, a abstinência de bebidas alcoólicas pode ser um marcador de um grupo de doentes com problemas de saúde subsindromáticos e que identifica diferenças no estado de saúde que não são representados nas outras variáveis estudadas. É preciso também considerar que os consumos de álcool foram auto-reportados pelos doentes, o que pode ter criado alguma distorção nos dados. A ingestão de álcool apresenta associações complexas com patologias cardiovasculares e neurodegenerativas. Por um lado, a exposição ao álcool induz lesões no SNC activando vias fisiopatológicas associadas à neuroinflamação e à lesão neuronal.^[310, 311] Por outro lado, diversos estudos epidemiológicos longitudinais confirmaram, em vários tipos de populações, que o consumo moderado de álcool reduz a incidência e as consequências adversas de doenças cardiovasculares, designadamente doença coronária.^[312] Assim, consumos entre ½ a 2 unidades diárias reduz o risco de doença coronária em 25% enquanto doses superiores a 6 unidades agravam o risco. Estudos experimentais em animais revelaram que este efeito cardioprotector de pequenas quantidades de álcool envolve a activação de processos anti-inflamatórios mediador pela proteína cinase C, receptores da adenosina proteínas de choque térmico, superóxido dismutase e NOS.^[312] Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos constataram ainda que indivíduos com consumos regulares e moderados de bebidas alcoólicas apresentam risco diminuído de declínio cognitivo ou demência. Embora alguns dos efeitos benéficos do álcool a nível cardiovascular pudessem justificar este impacto positivo na homeostase do SNC e na função cognitiva, outros mecanismos moleculares, a nível central, que podem contribuir para o efeito neuroprotector, têm sido progressivamente clarificados.^[313] A exposição a níveis sub-tóxicos de etanol promove, nas células gliais e neuronais, a expressão de proteínas de choque térmico, receptores de glutamato e outros “sensores” de agressão celular precoce.^[314] Assim, este “*pré-condicionamento*” das células do SNC induzido pela ingestão de baixas quantidades de álcool ao longo de vários anos pode atenuar os efeitos dos processos neuroinflamatórios

associados ao *delirium* e à demência. Em modelos animais de DA, diversos compostos polifenólicos presentes no vinho tinto actuam na cascata da A β reduzindo a sua deposição.^[315]

A idade é um factor predisponente para *delirium* e em inúmeros estudos com amostras cirúrgicas associou-se a um aumento da sua frequência.^[51, 62, 316, 317, 318, 319, 320] Contrariamente a estes resultados, a idade não diferiu entre os dois grupos (com *delirium* vs sem *delirium*) tal como no modelo desenvolvido em doentes com patologia médica.^[53] Apesar de a idade ser um factor associado a maior número de comorbilidades e de fármacos tomados regularmente, e por essa via agravar o risco de complicações pós-operatórias, não se verificou tal correlação na amostra. Ainda assim, verificou-se que a idade se correlacionou positivamente com sintomas depressivos e negativamente com o desempenho no MMSE o que sugere um efeito de declínio na reserva funcional do SNC. Em estudos anteriores, o MMSE foi inferior em doentes que desenvolveram *delirium*^[58, 321] o que vem de encontro à maior susceptibilidade conferida pelo défice cognitivo. Porém, no presente estudo os doentes com demência foram deliberadamente excluídos para evitar que esta variável diferisse entre os grupos.

Vários estudos têm reportado que défices sensoriais constituem um factor de risco para *delirium* e a diminuição da acuidade visual é mesmo um dos factores de risco incluídos no sistema de estratificação de risco desenvolvido por Innouye para doentes com patologia médica.^[53, 58] É importante referir que Inouye definiu défice visual como uma acuidade visual corrigida menor do que 20/70 ao perto e ao longe e que apenas 6% dos indivíduos avaliados cumpriam esses critérios. A maioria dos restantes estudos não especificou como foram avaliados os défices sensoriais pelo que as taxas encontradas são algo díspares, oscilando entre 5-61% para défices visuais e 11-54% para défices auditivos.^[7] No nosso estudo mais de metade dos doentes apresentava défices visuais e 16% possuía uma diminuição da acuidade auditiva sendo que em 12% dos casos os défices existiam simultaneamente. No entanto, estes défices não estiveram associados a uma maior proporção de casos de *delirium*. Este resultado, embora contrariando dados anteriores, foi também verificado noutros estudos em análise univariada^[322] e multivariada.^[66]

No nosso estudo, os doentes apresentavam, antes da cirurgia, níveis reduzidos de sintomas depressivos e a presença destes sintomas não se associou à ocorrência de *delirium*. Este resultado é coincidente com estudos anteriores.^[61] Outros estudos, realizados em doentes

cirúrgicos, identificaram os sintomas depressivos como factor de risco de *delirium*.^[62, 317, 318, 323, 324] No entanto, a qualidade metodológica da maioria destes estudos é baixa (ex: diagnóstico retrospectivo de *delirium*) e os resultados são potencialmente prejudicados pela presença de variáveis confundentes tais como co-morbilidades médicas.

No nosso estudo, os doentes incluídos utilizavam medicação crónica com reduzido potencial anti-colinérgico que não esteve associado a *delirium*. Diversas classes de fármacos têm sido implicadas no desenvolvimento de estados de *delirium* e, perante um doente com esta síndrome, a revisão da medicação e a identificação de fármacos recentemente introduzidos constitui uma parte fundamental da avaliação clínica. Este conhecimento é também importante como medida preventiva para evitar o uso de fármacos associados a um maior risco de *delirium*. Apesar disso, a evidência científica no que respeita à associação entre fármacos e *delirium* é inconsistente e difícil de interpretar.^[7]

Este estudo confirmou que o *delirium* é uma perturbação complexa sob o ponto de vista psicopatológico e, confirmando estudos anteriores,^[12] caracterizada sobretudo por um défice da atenção e do estado de consciência (vigília). As perturbações da percepção e a agitação psico-motora ocorreram numa proporção muito baixa, ao contrário de estudos realizados em doentes idosos com patologia médica. A lentificação psico-motora foi a alteração mais frequentemente observada após a cirurgia e ocorreu numa proporção significativamente mais elevada no grupo de doentes com *delirium*. Assim, podemos classificar a maioria dos casos de *delirium* no subtipo hipoactivo. Os factores que determinam o perfil psicopatológico dos episódios de *delirium* não estão suficientemente estudados mas reflectem provavelmente a influência de diferentes etiologias, exposição a fármacos e características individuais. Alguns estudos sugerem que o perfil hipoactivo está associado a um conjunto de factores nomeadamente fragilidade, maior gravidade de patologia médica, demência prévia e idade avançada.^[15] Assim, uma vez que, na nossa amostra, os níveis de comorbilidades médicas eram reduzidos e foram excluídos doentes com demência sejam os factores peri-operatórios a explicar o perfil psicopatológico hipoactivo observado nos doentes com *delirium* pós-cirúrgico.

Os itens que apresentaram maior sensibilidade para *delirium* foram o défice de atenção, a perturbação da consciência e a lentificação psico-motora. No entanto, a lentificação psico-motora apresenta uma especificidade e valor preditivo positivo relativamente baixos pelo que a sua presença parece ser pouco útil para afirmar o diagnóstico de *delirium* em doentes

Capítulo III: Caracterização da amostra

cirúrgicos. Inversamente, a ausência de perturbação da consciência ou de lentificação psicomotora são úteis para excluir o diagnóstico de *delirium*.

Em conclusão, este estudo demonstra que o *delirium* pós-cirúrgico é um fenómeno frequente em doentes idosos submetidos a ATA. O desenho do estudo e os critérios de exclusão permitiram obter dois grupos relativamente homogéneos no que respeita às variáveis sócio-demográficas que poderiam influenciar a fisiopatologia do *delirium*.

Capítulo IV

Factores pré e peri-operatórios e risco de
delirium pós-cirúrgico

1. INTRODUÇÃO

O *delirium* é uma complicação frequente de procedimentos cirúrgicos realizados em doentes idosos, designadamente na cirurgia ortopédica. Em artroplastias programadas a incidência de *delirium* pós-cirúrgico varia entre 9-28%.^[58, 59] Nas intervenções urgentes após fracturas do colo do fémur as taxas de *delirium* pós-cirúrgico atingem valores mais elevados (até 53%).^[60] A evidência científica demonstra que, em doentes submetidos a cirurgia ortopédica, a ocorrência de *delirium* é um factor independente de mau prognóstico a curto e a longo prazo.

A ATA é um procedimento cirúrgico comum em Ortopedia, especialmente em doentes idosos, como tratamento para a artrose da anca apresentando um impacto significativo na melhoria da qualidade de vida dos doentes.^[325] Assim, no Reino Unido são realizadas mais de 55000 cirurgias deste tipo por ano^[326] e representa cerca de metade das artroplastias realizadas nos hospitais portugueses.^[327]

Tecnicamente, a ATA consiste na substituição da cabeça do fémur e do acetábulo por componentes protésicos constituídos por materiais plásticos (polietileno), metálicos (titânio, cromo ou aço inoxidável) e/ou cerâmicos. A revisão de ATA é um procedimento que consiste em reconstruir um ou mais dos componentes protésicos em consequência de luxação asséptica, desgaste dos materiais ou outras causas que comprometam a sua função.

Os doentes diferem em relação à sua susceptibilidade para desenvolver *delirium*. A identificação dos factores subjacentes a um risco aumentado de *delirium* proporciona um conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia e, em termos práticos, permite reconhecer os factores potencialmente modificáveis. Uma forma útil de conceptualizar os factores de risco para *delirium*, no contexto de ATA, é distinguir factores presentes antes da cirurgia (pré-operatórios) dos que estão associados ao procedimento cirúrgico e às fases subsequentes (**Tabela 17**). Ainda é possível considerar os factores modificáveis (ex: fármacos) dos não modificáveis (ex: idade).

Factores pré-operatórios

O processo de envelhecimento (ou senescência) é caracterizado pelo declínio da capacidade de resposta ao stress e a um aumento progressivo do desequilíbrio homeostático que se traduz por alterações fisiológicas em praticamente todos os órgãos e sistemas.^[328] Assim, a idade

está associada a um aumento do número de co-morbilidades médicas e a uma maior taxa de complicações peri e pós-operatórias, entre as quais o *delirium*.^[329] Exceptuando os fármacos, que actuam por intermédio das suas propriedades farmacodinâmicas, as vias fisiopatológicas e mediadores responsáveis pela disfunção cerebral permanecem amplamente desconhecidos. Apesar de existirem algumas evidências relacionadas com desequilíbrios de neurotransmissores no SNC (revistos acima), estamos longe de compreender como é que o tecido nervoso reage à acção dessas agressões e como é que esta interacção se converte, por fim, nos sintomas clínicos de *delirium*.

Tabela 17. Factores potencialmente associados a *delirium* pós-cirúrgico

Pré-operatórios	
Idade*	Sintomas depressivos*
Género	Polimedicção
Défice cognitivo (demência)*	Uso de psicofármacos*
Défices sensoriais	Desidratação
Co-morbilidades médicas*	Distúrbios electrolíticos
Factores peri-operatórios	
<i>Factores individuais</i>	<i>Ambiente Físico</i>
Dor	Estímulos sensoriais
Imobilização	Iluminação
Infecção	Orientação
Hipóxia	<i>Procedimentos</i>
Distúrbios electrolíticos	Tipo de cirurgia
Privação alimentar	Tipo de anestesia
Privação de sono	Algáliação
Obstipação	Contenção física
Desidratação	Fármacos

Factores peri-operatórios

No contexto de um procedimento cirúrgico, como a ATA, a actividade do SNC pode ser afectada por um vasto conjunto de factores potencialmente associados a *delirium* incluindo os agentes anestésicos, dor, destruição tecidular, inflamação, infecção, isquémia, desequilíbrios hidro-electrolíticos, fármacos de suporte, obstipação e disrupção do horário habitual do sono (**Tabela 17**). Sob o ponto de vista fisiopatológico, o traumatismo cirúrgico induz a activação de uma série de alterações hemodinâmicas, metabólicas e imunitárias agudas (discutidas em pormenor nos capítulos seguintes) que, iniciando-se nos órgãos e tecidos submetidos ao procedimento, se disseminam a outras regiões.^[330]

Os fármacos anestésicos têm sido apontados como precipitantes de *delirium*. Assim, os receios acerca dos efeitos centrais da anestesia geral na função do SNC têm levado à preferência por técnicas locais ou regionais nos doentes idosos. No entanto, no que respeita à ocorrência de *delirium*, uma revisão da literatura não revela diferenças entre a anestesia regional vs geral.^[7, 331] Níveis elevados de dor no período pós-operatório, antes e depois da cirurgia, foram associados a um aumento da frequência de *delirium*.^[332, 333] Os opióides (morfina, fentanil e hidromorfona) são os analgésicos mais frequentemente usados a doentes no pós-operatório. Os estudos sugerem que não existe risco aumentado de *delirium* com o uso de analgésicos opióides no período pós-operatório.^[309] A excepção é a meperidina, um fármaco pouco usado actualmente, que foi associado a risco acrescido de *delirium* em doentes idosos. A evidência disponível até ao momento não revela diferenças quanto à via de administração da analgesia (epidural vs parenteral) com respeito à ocorrência de *delirium*.^[334] O período peri-operatório está associado a um risco aumentado de infecções, causadas maioritariamente por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, devido à inoculação directa durante o procedimento cirúrgico ou por contaminação através do ar.^[335]

Neste Capítulo examinámos a influência dos factores pré e peri-operatórios, incluindo variáveis intra-operatórias, na ocorrência *delirium* pós-cirúrgico.

2. RESULTADOS

2.1. Marcadores plasmáticos de disfunção orgânica (avaliação pré e pós-operatória)

Os resultados da bioquímica pré-operatória revelam que uma pequena percentagem dos doentes apresentava alterações (**Tabela 18**). Os parâmetros que apresentaram uma maior percentagem de valores fora dos limites de referência foram, na amostra total, azoto ureico, glicose e cálcio. Nos doentes que desenvolveram *delirium*, os parâmetros pré-operatórios mais frequentemente alterados foram azoto ureico, glicose e cloro. Nos restantes doentes o mesmo sucedeu para glicose, azoto ureico e LDH. Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à proporção de valores alterados para cada parâmetro analítico pré-operatório (**Tabela 18**).

Tabela 18. Parâmetros da bioquímica pré-operatória que se apresentaram fora dos valores de referência

Parâmetro analítico	Amostra Total (n= 101)	Com <i>Delirium</i> (n = 37)	Sem <i>Delirium</i> (n=64)	Valor p ^{a)}
Sódio (mmol/L)	7 (6,9%)	2 (5,4%)	5 (7,8%)	0,713
Potássio (mmol/L)	3 (3%)	0 (0%)	3 (4,7%)	0,297
Cloro (mmol/L)	17 (16,8%)	9 (24,3%)	8 (12,5%)	0,168
Cálcio (mg/dL)	24 (23,8%)	7 (18,9%)	17 (26,6%)	0,471
Azoto ureico, BUN (mg/dL)	42 (41,6%)	17 (45,9%)	25 (39,1%)	0,535
Creatinina (mg/dL)	7 (6,9%)	4 (10,8%)	3 (4,7%)	0,418
Glicose (mg/dL)	37 (36,6%)	14 (37,8%)	23 (62,2%)	1,000
Osmolalidade (mOsm/Kg)	9 (8,9%)	3 (8,1%)	6 (9,4%)	1,000
ALT (U/L)	2 (2%)	1 (2,7%)	1 (1,6%)	1,000
Fosfatase Alcalina (U/L)	3 (3%)	1 (2,7%)	2 (3,1%)	1,000
γ-GT (U/L)	17 (16,8%)	7 (18,9%)	10 (15,6%)	0,784
Bilirrubina total (mg/dL)	8 (7,9%)	3 (8,1%)	5 (7,8%)	1,000
AST (U/L)	11 (10,9%)	3 (8,1%)	8 (12,5%)	0,536
LDH (U/L)	20 (19,8%)	10 (27%)	10 (15,6%)	0,199
Creatina cinase, CK (U/L)	11 (10,9%)	4 (10,8%)	7 (10,9%)	1,000
INR	3 (3%)	2 (5,4%)	1 (1,6%)	0,552

ALT: alanina transaminase; AST: aspartato transaminase; γ-GT: γ-glutamil transpeptidase; INR: *international normalized ratio*; LDH: lactato desidrogenase

Os valores são apresentados em número de casos e percentagem.

a) Teste χ^2 (significância do teste exacto, simulação de Monte Carlo)

Relativamente aos parâmetros da bioquímica pré-operatória, não se encontraram diferenças entre os dois grupos excepto para o INR, que apresentou valores significativamente superiores no grupo de doentes que desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico (**Tabela 19**).

Os dois grupos apresentaram diferenças nos valores de Hb pré-operatória, com valores significativamente inferiores nos doentes que viriam a apresentar *delirium*. Nesse grupo, os valores de Hb correlacionaram-se positivamente com CK ($\rho= 0,407$; $p= 0,012$) e negativamente com BUN ($\rho= -0,373$; $p= 0,023$), Fosfatase alcalina ($\rho= -0,454$; $p= 0,005$) e contagem de plaquetas ($\rho= -0,448$; $p= 0,005$). No grupo de doentes sem *delirium*, os valores pré-operatórios de Hb correlacionaram-se positivamente com o volume globular médio (VGM) ($\rho= 0,269$; $p= 0,032$) e negativamente com BUN ($\rho= -0,290$; $p= 0,02$). O género foi uma variável determinante nos valores de Hb pré-operatória, com os homens a apresentarem valores significativamente superiores do que as mulheres ($14,12 \pm 1,35$ vs $12,87 \pm 1,44$; $U = 605,0$; $W = 1931,0$; $p < 0,001$). Usando os critérios da Organização Mundial de Saúde (Hb < 12 g/dL nas mulheres e < 13 g/dL nos homens), a prevalência de anemia dos doentes à entrada era de 21,7% sendo mais frequente nas mulheres (29,4%) do que nos homens (14%)

embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($\chi^2(1)=3,887$; $p= 0,091$; $n=101$).

Tabela 19. Parâmetros da bioquímica pré-operatória

Parâmetro analítico	Amostra Total (n= 101)	Com Delirium (n = 37)	Sem Delirium (n=64)	Valor p
Sódio (mmol/L)	139,48 ± 2,46	139,21 ± 2,46	139,64 ± 2,37	0,446 ^c
Potássio (mmol/L)	4,16 ± 0,42	4,18 ± 0,34	4,15 ± 0,46	0,729 ^b
Cloro (mmol/L)	104,26 ± 2,94	104,19 ± 2,76	104,38 ± 3,25	0,670 ^c
Cálcio (mg/dL)	9,67 ± 0,56	9,64 ± 0,51	9,68 ± 0,58	0,356 ^c
Azoto ureico, BUN (mg/dL)	23,15 ± 7,42	24,6 ± 8,58	22,31 ± 6,59	0,257 ^c
Creatinina, Cr (mg/dL)	0,93 ± 0,34	0,98 ± 0,49	0,90 ± 0,21	0,864 ^c
BUN/Cr	26,04 ± 8,08	26,64 ± 7,6	25,7 ± 8,38	0,403 ^c
Glicose (mg/dL)	110,47 ± 44,16	108,0 ± 44,88	111,91 ± 44,03	0,394 ^c
Osmolaridade (mOsm/Kg)	282,85 ± 5,92	282,58 ± 6,73	283,0 ± 5,45	0,740 ^b
ALT (U/L)	23,83 ± 14,74	23,08 ± 15,05	24,27 ± 14,66	0,361 ^c
Fosfatase Alcalina (U/L)	82,39 ± 25,59	85,16 ± 28,08	80,78 ± 24,12	0,685 ^c
γ -GT (U/L)	33,81 ± 28,52	37,54 ± 34,03	31,66 ± 24,83	0,808 ^c
Bilirrubina total (mg/dL)	0,79 ± 0,38	0,81 ± 0,48	0,78 ± 0,31	0,709 ^c
AST (U/L)	23,83 ± 9,53	24,13 ± 10,59	23,66 ± 8,95	0,796 ^c
LDH (U/L)	210,43 ± 49,48	221,81 ± 61,93	203,84 ± 39,68	0,430 ^c
Creatina cinase, CK (U/L)	103,01 ± 70,96	103,46 ± 79,22	102,89 ± 66,38	0,472 ^c
INR	1,05 ± 0,15	1,09 ± 0,21	1,03 ± 0,09	0,012^c

ALT: alanina transaminase; AST: aspartato transaminase; γ -GT: γ -glutamil transpeptidase; INR: *international normalized ratio*; LDH: lactato desidrogenase

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão

a) Teste χ^2 ; b) Teste t-student; c) Teste Mann-Whitney

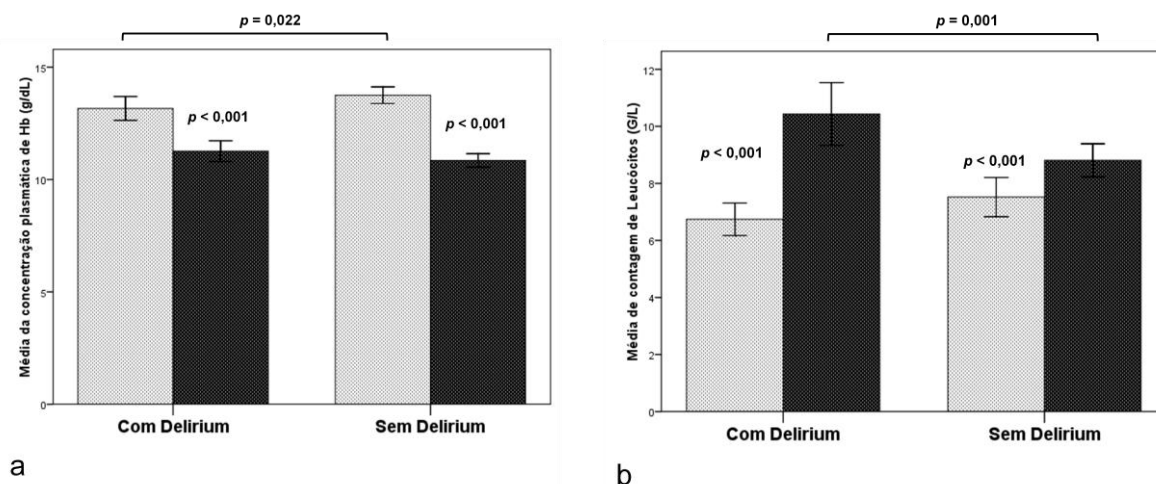


Gráfico 1. Comparação das médias dos valores de hemoglobina (a) e contagem de leucócitos (b).

■ Pré-operatório
■ Pós-operatório

Os valores de p referem-se à significância do teste de Mann-Whitney.

Após a cirurgia, verificou-se uma redução em cerca de 18% dos valores da concentração de Hb pré-operatória. Essa redução foi significativamente menor nos doentes que apresentaram *delirium* (14%) do que nos restantes doentes (20%) (U = 702; W = 1405; Z = -3,397; p= 0,001) (**Gráfico 1**). No hemograma pós-operatório, verificou-se para a amostra total um aumento dos níveis de leucócitos e uma redução da contagem de plaquetas. Os doentes com *delirium* apresentaram, comparativamente com os restantes doentes, níveis superiores de leucócitos (**Tabela 20, Gráfico 1**).

Tabela 20. Parâmetros do hemograma (pré e pós-operatório)

Parâmetro analítico	Pré-operatório		Valor p	Pós-operatório		Valor p	Valor p
	Mediana	M ± DP*		Mediana	M ± DP*		
Leucócitos (G/L)							
Amostra Total (N=101)	7	7,23 ± 2,45 (4,1-20,3)	0,187 ^c	8,8	9,40 ± 2,82 (2,8-18,1)	0,01 ^c	<0,001 ^a
Com <i>Delirium</i> (N=37)	6,8	6,74 ± 1,71 (4,1-11,4)		9,9	10,43 ± 3,30 (5,2-18,1)		<0,001 ^a
Sem <i>Delirium</i> (N=64)	7,1	7,52 ± 2,76 (4,3-20,3)		8,5	8,81 ± 2,32 (2,8-15,3)		<0,001 ^a
Hemoglobina (g/dL)							
Amostra Total (N=101)	13,7	13,54 ± 1,54 (8,3-17,3)	0,022 ^c	11	11,0 ± 1,28 (7,7-14,8)	0,117 ^b	<0,001 ^a
Com <i>Delirium</i> (N=37)	12,8	13,16 ± 1,60 (10,6-17,3)		11	11,26 ± 1,39 (8,5-14,8)		<0,001 ^a
Sem <i>Delirium</i> (N=64)	14	13,75 ± 1,48 (8,3-16,8)		11	10,85 ± 1,2 (7,7-14)		<0,001 ^a
VGM (fL)							
Amostra Total (N=101)	91,1	90,6 ± 5,54 (69,9-106,6)	0,874 ^b	90,3	90,38 ± 5,24 (68,8-105,1)	0,832 ^b	0,054 ^a
Com <i>Delirium</i> (N=37)	90,8	90,49 ± 5,59 (74,6-106,6)		90,2	90,23 ± 5,19 (76,7-105,1)		0,207 ^a
Sem <i>Delirium</i> (N=64)	91,25	90,67 ± 5,55 (69,9-102,7)		90,4	90,46 ± 5,3 (68,8-103)		0,171 ^a
Plaquetas (G/L)							
Amostra Total (N=101)	209	214,81 ± 58,38 (74-434)	0,688 ^c	162	174,6 ± 56,64 (74-422)	0,293 ^c	<0,001 ^a
Com <i>Delirium</i> (N=37)	219	213,89 ± 55,16 (74-345)		156	168,38 ± 64,02 (74-422)		<0,001 ^a
Sem <i>Delirium</i> (N=64)	208,5	215,34 ± 60,59 (102-434)		162	178,2 ± 52,1 (90-316)		<0,001 ^a

*média ± desvio padrão (mínimo-máximo); VGM: volume globular médio; a) Teste de Wilcoxon; b) Teste t de student; c) Teste de Mann-Whitney

2.2. Variáveis intra-operatórias

A cirurgia demorou em média 185 minutos e cerca de 2/3 dos doentes foram submetidos a anestesia geral. A anestesia geral esteve associada ao uso de analgesia pós-operatória em 86,8% dos casos, o que foi significativamente superior aos dos restantes doentes (21,2%, $\chi^2(1)=42,161$; p< 0,001). O fentanil foi utilizado em todos os doentes submetidos a anestesia

geral e em 58% dos restantes. Em contraste, os fármacos propofol, atropina e succinilcolina foram utilizados quase exclusivamente em doentes submetidos a anestesia geral. O tipo de anestesia não interferiu na taxa de episódios de hipotensão intra-operatória nem na proporção de doentes submetidos a transfusão. Os doentes que receberam transfusão peri-operatória apresentavam valores de Hb pré-operatória significativamente inferiores aos restantes doentes (12,7 vs 13,9 g/L; $t(99) = 3,948$; $p < 0,001$).

Das variáveis intra e peri-operatórias analisadas, verificou-se que os doentes que desenvolveram *delirium* foram submetidos em maior proporção a anestesia geral, transfusão peri-operatória e a cirurgias com duração mais longa relativamente aos restantes doentes. No entanto, apenas a utilização de succinilcolina como medicação anestésica esteve associada a *delirium* de forma estatisticamente significativa na análise bivariada (**Tabela 21**).

Tabela 21. Parâmetros das variáveis intra e peri-operatórias

Variáveis	Amostra total (n= 101)	Com <i>Delirium</i> (n = 37)	Sem <i>Delirium</i> (n=64)	Valor p
Anestesia geral	68 (67,33%)	29 (78,38%)	39 (60,94%)	0,082 ^{a)}
Medicação anestésica				
Propofol	63 (62,38%)	24 (68,86%)	39 (60,94%)	0,431 ^{a)}
Fentanil	87 (84,14%)	33 (89,19%)	54 (84,37%)	0,361 ^{a)}
Atropina	25 (24,75%)	10 (27,03%)	15 (23,44%)	0,431 ^{a)}
Succinilcolina	56 (55,44%)	25 (67,57%)	31 (48,44%)	0,048^{a)}
Duração da cirurgia (minutos)*	184,75 ± 58,59 (90-330)	202,7 ± 70,15 (90-330)	174,38 ± 48,37 (90-330)	0,058 ^{c)}
FCM intra-operatória (bpm)*	69,55 ± 10,87 (52,67-114,5)	70,03 ± 10 (55,83-96,25)	69,27 ± 11,42 (52,67-114,5)	0,438 ^{c)}
PASM intra-operatória (mmHg)*	125,61 ± 19,55 (84-182,14)	125,07 ± 19 (90,4-182,14)	125,91 ± 20,01 (84-175,8)	0,836 ^{b)}
PADM intra-operatória (mmHg) *	75,85 ± 11,48 (54,5-106,4)	74,89 ± 9,96 (57,33-95,8)	76,4 ± 12,32 (54,5-106,4)	0,526 ^{b)}
Hipotensão intra-operatória	38 (37,6%)	16 (43,2%)	22 (34,3%)	0,401 ^{a)}
SMO ₂ intra-operatória (%)*	98,04 ± 1,33 (92,5-100)	98,2 ± 1,14 (94,5-99,33)	97,32 ± 5,02 (92,5-100)	0,374 ^{c)}
Analgesia peri-operatória	66 (65,35%)	24 (64,86%)	42 (65,62%)	0,553 ^{a)}
Transfusão peri-operatória	31 (30,69%)	15 (40,54%)	16 (25%)	0,08 ^{a)}

Os valores são apresentados em número e percentagens. *média ± desvio padrão (mínimo-máximo)

FC: frequência cardíaca média; PASM: pressão arterial sistólica média; PADM: pressão arterial diastólica média; SMO: saturação média de O₂; a) Teste χ^2 ; b) Teste student t; c) Teste Mann-Whitney

Resumindo, das 34 variáveis analisadas, duas variáveis pré-operatórias (Hb e INR), uma intra-operatória (uso de succinilcolina) e uma pós-operatória (contagem de leucócitos) demonstraram uma associação estatisticamente significativa com a ocorrência de *delirium* na análise bivariada. Assim, os doentes que desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico apresentavam níveis mais baixos de Hb e mais elevados de INR antes da cirurgia e maior elevação na

contagem de leucócitos no primeiro dia após a cirurgia. O uso de succinilcolina foi a única variável intra-operatória que diferenciou os grupos de doentes com e sem *delirium*.

3. DISCUSSÃO

Atendendo à sua relevância clínica, determinar o risco de *delirium* tem sido um objectivo importante de várias equipas de investigação clínica. De facto, um modelo fidedigno de estratificação do risco poderia orientar a implementação de medidas preventivas; melhorar a relação custo-benefício dos procedimentos alocando os recursos limitados dos serviços de saúde especialmente para os doentes de alto risco; e fornecer uma melhor perspectiva em relação à fisiopatologia do *delirium* num contexto clínico específico. Assim, diversos estudos tentaram identificar quais os factores pré, intra e pós-operatórios associados à ocorrência de *delirium* pós-operatório e, a partir deles, desenvolver modelos probabilísticos de estratificação do risco. Apesar das tentativas de controlar algumas causas de heterogeneidade, através de desenhos prospectivos e da utilização de instrumentos standardizados para avaliar *delirium*, os resultados permanecem bastante inconsistentes entre os vários estudos. Enquanto alguns factores foram identificados em mais do que um estudo, a maioria dos resultados não tem sido replicada. Na cirurgia não cardíaca, as variáveis identificadas numa revisão de 25 estudos incluem: défice cognitivo, idade avançada, défice funcional, défices sensoriais, depressão, uso de psicotrópicos, sintomas psicopatológicos, institucionalização e comorbilidades. Destes, o défice cognitivo e o uso de psicofármacos antes da cirurgia foram os factores mais consistentemente associados a *delirium*.^[52]

Embora o objectivo primordial deste estudo prospectivo não tenha sido o desenvolvimento de um modelo preditivo, avaliámos a contribuição de vários factores para a fisiopatologia de *delirium* pós-cirúrgico numa amostra de doentes cirúrgicos submetidos a artroplastia total da anca. Este tipo de cirurgia é um bom modelo clínico para estudos sobre *delirium* porque é um procedimento cirúrgico comum na população geriátrica e a frequência de *delirium* é elevada. Os factores de risco de *delirium* incluem uma variedade de factores predisponentes, associados a características do próprio doente, e um conjunto de factores precipitantes relacionados com os procedimentos e eventos intra e peri-operatórios. Assim, têm sido desenvolvidos modelos de estratificação do risco de *delirium* com base na avaliação pré-operatória dos factores predisponentes e na identificação de factores precipitantes existentes em determinado contexto clínico. Isto permite implementar medidas preventivas tão cedo

quanto possível e, ao mesmo tempo, corrigir protocolos de actuação médica e de enfermagem. Os resultados mostram que, na nossa amostra, vários factores se associaram a *delirium* pós-cirúrgico numa análise bivariada: aumento do INR, diminuição dos níveis de Hb pré-operatória, uso de succinilcolina durante a anestesia e leucocitose no pós-operatório.

A anemia é uma alteração bastante comum na população geriátrica, sendo detectada pré-operatoriamente em cerca de 25% dos doentes submetidos a artroplastias do joelho e da anca.^[336] Os níveis de Hb antes da cirurgia estão inversamente relacionados com as taxas morbidade e mortalidade pós-cirúrgica.^[337, 338, 339] Um dos mecanismos pelos quais baixos valores de Hb podem estar relacionados com *delirium* é um défice na distribuição de oxigénio no SNC, o que leva a uma disfunção global do cérebro mesmo quando a saturação se mantém em níveis elevados durante a cirurgia, como foi o caso dos doentes do nosso estudo. A anemia pré-operatória é também um dos principais factores de risco para transfusão peri-operatória, e ambos se constituem como factores de risco independentes para mortalidade, isquémia e infecções.^[336] Também no nosso estudo, os doentes que foram submetidos a transfusão peri-operatória apresentavam valores mais baixos de Hb no pré-operatório. Isto sugere que existe a associação entre baixos valores de Hb e *delirium* pode ser mediada, em parte, por fenómenos associados a transfusão peri-operatória. No entanto, o esclarecimento desta complexa relação multivariada necessitará de um estudo observacional com uma amostra maior, dado que a magnitude do efeito de cada variável é baixa. No grupo de doentes sem *delirium*, a Hb pré-operatória correlacionou-se positivamente com o VGM pelo que valores baixos de Hb estiveram associados a microcitose e, portanto, a provável carência de ferro. Já no grupo de doentes com *delirium*, não se verificou esta associação e a Hb pré-operatória correlacionou-se negativamente com BUN, fosfatase alcalina e plaquetas. Isto sugere que, ao contrário dos restantes doentes, a causa de valores baixos de anemia não se deve a carência de ferro mas tenha uma natureza inflamatória/crónica (não associada a microcitose ou a hipocromia). A relevância clínica deste resultado é que a terapêutica com ferro por via oral poderá não ter um impacto positivo para prevenir *delirium*. De facto, a anemia inflamatória ou associada a doenças crónicas caracteriza-se pela presença de níveis elevados de hepcidina que impede a absorção de ferro administrado por via oral.^[336] Existem poucos estudos anteriores que tenham avaliado especificamente a relação entre níveis de Hb e *delirium*. A anemia foi identificada como factor de risco para *delirium* em doentes idosos com patologia médica aguda.^[340] Outros estudos não encontraram relação entre baixos níveis de Hb pré-operatória e *delirium*.^[341]

Neste estudo, não encontramos uma associação entre as variáveis intra-operatórias e *delirium*, à excepção do uso de succinilcolina durante a anestesia. Outros autores referiram que o tipo de anestesia (geral ou regional) não se associou a *delirium* pós-cirúrgico.^[331] A pressão arterial intra-operatória média (sistólica ou diastólica) e a ocorrência de episódios de hipotensão intra-operatória não se relacionaram com *delirium* pós-cirúrgico confirmando os resultados de estudos anteriores.^[58, 342] É provável que este resultado seja o reflexo de uma adequada monitorização clínica realizada pelo anestesista que é eficaz no reconhecimento precoce e na pronta correcção das complicações hemodinâmicas que ocorrem durante a cirurgia.

Ao contrário do estudo de Marcantonio *et al.*^[342] em que um hematócrito < 30% no pós-operatório foi mais frequente nos doentes com *delirium*, no nosso estudo os níveis de Hb no pós-operatório não estiveram associados a *delirium*. Como esperado, os níveis de Hb e de plaquetas diminuíram significativamente após a cirurgia, o que traduz as perdas hemáticas relacionadas com o procedimento cirúrgico e a coagulação subsequente.^[156, 343, 344] A redução dos níveis de Hb ocorreu em ambos os grupos mas de forma mais significativa nos doentes que não desenvolveram *delirium*, o que pode ser explicado pelos valores pré-operatórios superiores e pela maior frequência de transfusão peri-operatória no grupo de doentes com *delirium*. Em relação aos leucócitos, verificou-se em ambos os grupos uma leucocitose pós-operatória. Os doentes com *delirium* pós-cirúrgico apresentaram valores de leucócitos significativamente mais elevados do que os controlos. Estes resultados sugerem que os doentes com *delirium* foram submetidos a um stress cirúrgico superior^[345] e vêm de encontro à escassa evidência que associa leucocitose e *delirium* em doentes hospitalizados.^[54] Vários estudos caracterizaram alterações no número de subpopulações de leucócitos, bem como da sua função, como consequência de um procedimento cirúrgico. O traumatismo cirúrgico, e especificamente a ATA, induz uma subida do número de neutrófilos em circulação associado à libertação de moléculas com potencial oxidativo que representam uma primeira linha de defesa.^[346] Adicionalmente, ocorre uma redução da população linfocitária Th1 (imunidade celular) e um aumento dos linfócitos Th2, com os consequentes efeitos imunossupressores resultantes do padrão de citocinas produzidas por estas células.^[347, 348, 349] A migração das células imunitárias está associada a alterações funcionais e fenotípicas que dependem do tipo celular e do local da sua acção.^[350] Estas alterações, enquadradas na síndrome inflamatória compensatória, tornam o indivíduo mais susceptível a complicações sépticas no pós-

operatório.^[330] De facto, alguns estudos têm demonstrado que o soro de doentes submetidos a intervenções cirúrgicas apresenta propriedades imunossupressoras e inibitórias da actividade dos leucócitos. A produção *ex vivo* de citocinas pró-inflamatórias pelos leucócitos, após estimulação com LPS, encontra-se diminuída durante a primeira semana do pós-operatório.^[348, 351] Este fenómeno está relacionado com a “tolerância ao LPS” que consiste numa resposta adaptativa do hospedeiro para limitar respostas exageradas à infecção bacteriana. Embora neste estudo não tenha sido determinado o fenótipo dos leucócitos, a subida mais elevada verificada nos doentes com *delirium* aponta para alterações na resposta imunitária nestes doentes.

Apesar de as alterações hidro-electrolíticas serem tradicionalmente consideradas como factores precipitantes para *delirium*, a evidência científica disponível caracteriza-se por uma enorme variabilidade, entre os vários estudos, na associação entre estas alterações e a ocorrência de *delirium*. Os dados sobre alterações específicas são escassos e, em geral, não são replicados em estudos subsequentes. Assim, em contraste com o modelo de estratificação de risco de *delirium* em patologia médica,^[53] o aumento da razão BUN/creatinina (indicador de desidratação) não esteve associado a *delirium* no nosso estudo. Isto confirma o descrito por Kalisvaart^[55] em doentes submetidos a artroplastia da anca e sugere que o modelo de Innouye apresenta validade limitada em contexto cirúrgico.

Uma vantagem deste estudo é o facto de ser prospectivo, avaliando uma amostra cirúrgica homogénea na qual a variável confundente de défice cognitivo prévio foi eliminada bem como os casos de *delirium* pré-cirúrgico. Desta forma, conseguimos determinar mais facilmente factores preditores de *delirium*. Como limitação do estudo há a referir que alguns factores previamente associados a *delirium*, como por exemplo a albumina sérica (responsável pelo transporte de várias proteínas e metabolitos no sangue) e os níveis de dor não foram avaliados. Estes resultados sugerem a necessidade de novos estudos para determinar em que medida a optimização de factores pré-operatórios pode reduzir a incidência de *delirium* pós-cirúrgico. Nesse sentido, os níveis de Hb à entrada, identificados neste estudo como factor preditivo de *delirium*, podem ser alvo de correcção.^[352]

Em conclusão, os valores de Hb à entrada reflectem uma vulnerabilidade individual enquanto a leucocitose pós-operatória traduz a magnitude da resposta fisiológica ao stress. Estes resultados reforçam o facto de que o *delirium* levanta muitas incertezas clínicas no que

respeita à valorização dos vários factores de risco na sua etiopatogénese, o que é confirmado pela magnitude baixa ou moderada associada a cada um deles. Adicionalmente, muitos outros factores, não reconhecidos previamente (e por isso não avaliados), podem contribuir para um risco aumentado de *delirium*. Os resultados deste estudo vêm-se somar aos inúmeros estudos anteriores que são consistentes com o modelo multifactorial de *delirium*. Em cada doente específico, existem factores predisponentes e precipitantes que concorrem para induzir sintomas neuropsiquiátricos sempre que um certo limiar individual é atingido. Dada a heterogeneidade dos doentes, procedimentos cirúrgicos e a diversidade de vias envolvidas no *delirium*, não é surpreendente que a tentativa de construir modelos preditivos leve a resultados decepcionantes. De facto, estes modelos preditivos incluem factores de risco reconhecidos em diferentes estudos mas excluem outros factores específicos e que podem contribuir para aumentar a probabilidade de *delirium*. É pois improvável que estudos que usem estratégias semelhantes possam trazer desenvolvimentos relevantes nesta área. A estratificação do risco de *delirium* continua a ser em grande parte empírica e dependente da avaliação de variáveis específicas para determinado contexto clínico. Mesmo para tipos semelhantes de cirurgia, existe uma limitação considerável quando um modelo preditivo bem adaptado para um determinado contexto é generalizado a outro tipo de ambiente e população clínica.

Capítulo V

Marcadores da actividade colinesterásica
plasmática

1. INTRODUÇÃO

Como revisto anteriormente, a hipótese colinérgica tem sido há muito proposta para explicar a fisiopatologia do *delirium*, sobretudo à luz da evidência de que alguns agentes anti-colinérgicos induzem défices cognitivos e sintomas psicóticos de forma aguda e transitória.^[91] De facto, vários estudos identificaram que uma elevada actividade anti-colinérgica sérica se associa a *delirium*^[113, 116] e a um prejuízo no desempenho cognitivo de indivíduos idosos.^[117] Na periferia, a acção combinada da AChE e da BuChE determina a inactivação da ACh circulante. Adicionalmente, a BuChE influencia o metabolismo oxidativo de vários fármacos e drogas nomeadamente aspirina, cocaína, heroína, procaína e succinilcolina.^[128] Este facto é relevante pois, é sabido da experiência clínica que os fármacos podem ser importantes factores precipitantes de *delirium*.

A presença de BuChE no plasma permite que a sua fenotipagem possa ser realizada através de uma simples colheita de sangue, o que tem sido útil na investigação dos efeitos de vários factores (ex.: inflamação aguda, traumatismos) na actividade enzimática. Assim, vários estudos demonstram que patologia médica ou traumática aguda está associada a uma redução na actividade colinesterásica do plasma em doentes idosos (**Tabela 22**). No entanto, a idade não é, por si só, uma variável relacionada com declínio da actividade colinesterásica.

Tabela 22. Estudos sobre factores que influenciam a actividade esterase plasmática

Autor	Amostra	Intervenção	Resultados
Morikawa ^[353]	50 controlos jovens saudáveis (25 homens+ 25 mulheres) Doentes com hepatite aguda (5) + hepatite crónica (10) + cirrose hepática (8) + nefrose (11)	Nenhuma Nenhuma	Actividade ASAE por mL (mas não por mg de albumina) superior no sexo masculino. Hepatite crónica e nefrose: actividade ASAE reduzida por mL e aumentada por mg de albumina. Cirrose: redução da actividade ASAE por mL e por mg de albumina.
Rylance ^[354]	Controlos: Sangue total (74) e Plasma (48) Doentes com artrite reumatóide: Sangue total (43) e Plasma (20)	Nenhuma Aspirina	Cerca de 80% da ASAE localizada na fracção celular ASAE no sangue total > no sexo masculino ASAE plasmática (mas não do sangue total) inferior em relação aos controlos.
Summerbell ^[355]	10 adultos jovens + 7 idosos saudáveis + 10 idosos “frágeis”	Nenhuma	V_{max} reduzida da ASAE no grupo de idosos frágeis. K_m semelhante nos 3 grupos.

Tabela 22. (Continuação)

Autor	Amostra	Intervenção	Resultados
Summerbell ^[356]	22 adultos jovens + 20 idosos saudáveis + 20 idosos “frágeis”	Nenhuma	Actividade colinesterase plasmática, ASAE, paraoxonase e fenilacetato esterase reduzida nos doentes idosos frágeis.
	7 doentes idosos “frágeis” + 7 controlos	Suplemento dietético	Aumento da actividade colinesterásica às 4 semanas no grupo com suplemento dietético mas não às 8 semanas.
O’Mahoney ^[357]	8 doentes com artrose da anca	Artroplastia programada	ASAE plasmática diminuída do 3º dia após a cirurgia, regressando a valores normais 2-6 meses após a cirurgia.
	11 doentes com fractura do colo do fémur	Cirurgia urgente	Baixos valores de ASAE plasmática à entrada, com redução ao 3º dia, e retomando valores normais 2-6 meses após cirurgia.
Emam ^[358]	30 idosos + 16 controlos jovens	Imunização para vírus influenza	Baixos níveis de AChE e BuChE plasmática nos indivíduos idosos. Sem alterações após a imunização.
Abou-Hatab ^[359]	29 doentes com fibrose quística e com infecção respiratória aguda. 27 controlos saudáveis	Tratamento com antibiótico	Baixos níveis de BuChE e BzChE no início da infecção respiratória aguda, com recuperação parcial após tratamento antibiótico.
Abou-Hatab ^[360]	12 indivíduos jovens 17 indivíduos idosos	Herniorrafia	Sem alterações na ASAE, BzChE, AChE e BuChE.
Abou-Hatab ^[361]	70 indivíduos saudáveis de 5 grupos etários	Nenhuma	A idade não se correlacionou com a actividade plasmática de AChE, BuChE, BzChE, ASAE.
Sklan ^[3582]	461 indivíduos	Nenhuma	Correlação negativa entre AChE (mas não BuChE) e traço de ansiedade (mas não estado de ansiedade).
Shapira-Lichter ^[363]	33 doentes + 18 controlos	Colecistectomia ou herniorrafia	Aumento na expressão de AChE-R e diminuição da actividade de AChE plasmática.

AChE: acetilcolinesterase; AChE-R: acetilcolinesterase *read-through*; BuChE: butirilcolinesterase; BzChE: benzoilcolinesterase; ASAE: actividade aspirina esterase.

Encontra-se bem estabelecido que a inflamação sistémica aguda está associada a um aumento dos níveis de citocinas na corrente sanguínea e a défices na função cognitiva, o que é demonstrado pelos estudos que envolvem administração periférica de LPS. De forma idêntica, dados recentes sugerem que estímulos inflamatórios agudos alteram a homeostasia do sistema colinérgico. Cohen *et al.* reportaram que a administração de LPS a indivíduos saudáveis induziu um aumento precoce das citocinas pró-inflamatórias bem como por uma redução da actividade da AChE e aumento da clivagem de AChE-R por proteólise.^[104] Assim, recentemente foi reconhecido que a ACh periférica é um elemento chave no controlo

homeostático da resposta imunológica inata.^[149, 364] A ACh é libertada pelo nervo vago após destruição tecidual ou infecção o que leva a uma inibição dose-dependente da produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células imunitárias, nomeadamente TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-18. Logo, a denominada “via colinérgica anti-inflamatória” pode ser potencialmente relevante na modulação da proposta “via neuroinflamatória” do *delirium* no contexto de inflamação aguda (revisto acima). As colinesterases plasmáticas podem ter, portanto, um papel único na fisiopatologia do *delirium* pois representam um ponto de convergência entre os sistemas imunitário e de metabolização de xenobióticos.

Considerando a possível associação entre uma disfunção colinérgica central e *delirium*, existe um interesse considerável em saber se o sistema colinérgico não-neuronal está também envolvido na fisiopatologia do *delirium*. As alterações na actividade colinérgica plasmática foram, até ao momento, documentadas durante o estado de *delirium* o que indica que esta pode desempenhar um papel importante na etiologia desta síndrome.^[365] No entanto, desconhece-se se estas alterações emergem durante um episódio de *delirium* como tradução de processos fisiopatológicos subjacentes (marcador de doença) ou se estão presentes antes do seu início (marcador de risco). Para esclarecer esta questão, a actividade colinesterásica plasmática foi determinada antes e após uma agressão de natureza cirúrgica controlada que está associada a elevadas taxas de *delirium*. A exclusão de doentes com *delirium* pré-operatório ou demência eliminou o efeito de variáveis confundentes.

2. RESULTADOS

2.1. Valores pré e pós-operatórios

A estatística descritiva da actividade colinesterásica plasmática é apresentada na **Tabela 23**. Os valores pré-operatórios de AChE, BuChE e BzChE apresentaram uma distribuição normal e correlacionaram-se de forma fortemente positiva entre si (**Tabela 24**). Os valores pré-operatórios destes três marcadores foram bons preditores dos respectivos valores pós-operatórios. Pelo contrário, os valores da ASAE (pré e pós-operatórios) desviaram-se da normalidade ($SW(101)_{ASAE_Pré} = 0,938$; $p < 0,001$; $SW(101)_{ASAE_Pós} = 0,924$; $p < 0,001$) e a sua associação com os restantes marcadores foi fraca ou inexistente (**Tabela 24**).

Tabela 23. Parâmetros dos marcadores da actividade colinesterásica plasmática na amostra total

	Mínimo	Z-score	Máximo	Z-score	M ± DP*	Mediana
Valores pré-operatórios						
AChE (µmol/mL/min)	1,33	-2,33	3,89	2,35	2,60 ± 0,55	2,56
BuChE (µmol/mL/min)	2,69	-1,94	8,80	2,91	5,13 ± 1,26	5,07
BzChE (nmol/mL/min)	519,19	-1,95	1622,22	2,79	973,61 ± 232,76	955,56
ASAE (nmol/mL/min)	5,29	-2,15	72,27	3,71	29,84 ± 11,43	28,19
Valores pós-operatórios						
AChE (µmol/mL/min)	1,02	-2,10	3,09	2,41	1,98 ± 0,46	1,97
BuChE (µmol/mL/min)	1,68	-2,18	6,39	3,54	3,48 ± 0,82	3,41
BzChE (nmol/mL/min)	339,39	-2,17	1133,33	2,51	707,91 ± 169,57	710,10
ASAE (nmol/mL/min)	6,26	-2,01	70,97	4,79	25,38 ± 9,52	24,60

AChE: acetilcolinesterase; ASAE: aspirina esterase; BuChE: butirilcolinesterase; BzChE: benzoilcolinesterase

*média ± desvio padrão

Tabela 24. Correlações entre os marcadores da actividade colinesterásica plasmática

	AChE		BuChE		BzChE		ASAE	
	Pós-operatório	Pré-operatório	Pós-operatório	Pré-operatório	Pós-operatório	Pré-operatório	Pós-operatório	
AChE								
Pré-operatório	0,758^a (<0,001)	0,927^a (<0,001)	0,659^a (<0,001)	0,883^a (<0,001)	0,698^a (<0,001)	0,305^b (0,002)	0,115 ^b (0,252)	
Pós-operatório		0,713^a (<0,001)	0,811^a (<0,001)	0,704^a (<0,001)	0,872^a (<0,001)	0,145 ^b (0,147)	0,182 ^b (0,068)	
BuChE								
Pré-operatório			0,636^a (<0,001)	0,866^a (<0,001)	0,667^a (<0,001)	0,274^b (0,006)	0,153 ^b (0,127)	
Pós-operatório				0,603^a (<0,001)	0,823^a (<0,001)	0,187 ^b (0,061)	0,124 ^b (0,216)	
BzChE								
Pré-operatório					0,652^a (<0,001)	0,206^b (0,038)	0,110 ^b (0,273)	
Pós-operatório						0,206^b (0,039)	0,111 ^b (0,270)	
ASAE								
Pré-operatório							0,088 ^b (0,382)	

AChE: acetilcolinesterase (µmol/mL/min); ASAE: aspirina esterase (nmol/mL/min); BuChE: butirilcolinesterase (µmol/mL/min); BzChE: benzoilcolinesterase (nmol/mL/min); a) Coeficiente de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de Spearman (significância do teste bilateral)

2.2. Valores da actividade colinesterásica plasmática e delirium

A actividade colinesterásica plasmática reduziu-se após a cirurgia relativamente aos valores pré-operatórios. Assim, verificou-se uma redução média de 24% para AChE, 32% para BuChE, 27% para BzChE e de 15% para ASAE (**Tabela 25; Gráfico 2;a-d**). Esta redução foi observada tanto nos doentes que desenvolveram *delirium* (22% para AChE, 32% para BuChE, 27% para BzChE e 10% para ASAE) como nos restantes indivíduos (25% para AChE, 32% para BuChE, 27% para BzChE e 17% para ASAE).

Tabela 25. Parâmetros dos marcadores da actividade colinesterásica plasmática nos grupos com e sem *delirium*

AChE ($\mu\text{mol/mL/min}$)	Pré-operatório			Pós-operatório			Valor p ^a
	Md	M \pm DP	Valor p ^a	Md	M \pm SD	Valor p ^a	
Amostra Total (n= 101)	2,56	2,60 \pm 0,55		1,97	1,98 \pm 0,46		<0,001
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	2,40	2,42 \pm 0,57	0,011	1,88	1,88 \pm 0,46	0,091	<0,001
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	2,64	2,71 \pm 0,51		2,04	2,04 \pm 0,45		<0,001
BuChE ($\mu\text{mol/mL/min}$)	Pré-operatório			Pós-operatório			Valor p ^a
	Md	M \pm DP	Valor p ^a	Md	M \pm SD	Valor p ^a	
Amostra Total (n= 101)	5,07	5,13 \pm 1,26		3,41	3,48 \pm 0,82		<0,001
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	4,72	4,79 \pm 1,28	0,037	3,24	3,24 \pm 0,74	0,026	<0,001
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	5,13	5,33 \pm 1,21		3,49	3,61 \pm 0,84		<0,001
BzChE (nmol/mL/min)	Pré-operatório			Pós-operatório			Valor p ^a
	Md	M \pm DP	Valor p ^a	Md	M \pm DP	Valor p ^a	
Amostra Total (n= 101)	955,56	973,61 \pm 232,76		710,10	707,91 \pm 169,57		<0,001
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	855,56	897,54 \pm 241,34	0,012	665,66	657,33 \pm 153,00	0,022	<0,001
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	987,88	1017,58 \pm 217,60		746,97	737,16 \pm 172,89		<0,001
ASAE (nmol/mL/min)	Pré-operatório			Pós-operatório			Valor p ^c
	Md	M \pm DP	Valor p ^b	Md	M \pm DP	Valor p ^b	
Amostra Total (n= 101)	28,19	29,84 \pm 11,43		24,60	25,38 \pm 9,52		<0,001
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	26,39	27,73 \pm 12,67	0,160	21,95	24,90 \pm 11,08	0,267	0,049
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	30,98	31,06 \pm 10,57		24,66	25,66 \pm 8,58		0,001

Md: mediana; M \pm DP: média \pm desvio padrão;

AChE: acetilcolinesterase; ASAE: aspirina esterase; BuChE: butirilcolinesterase; BzChE: benzoilcolinesterase

a) Teste t de student; b) Teste Mann-Whitney; c) Teste Wilcoxon;

Os doentes que desenvolveram *delirium* apresentaram uma actividade plasmática pré-operatória inferior para AChE, BuChE e BzChE quando comparados com os outros doentes. Os intervalos das diferenças (com um grau de confiança a 95%) foram: 0,06-0,50 para AChE ($t(99) = 2,580$; $p = 0,011$); 0,03-1,05 para BuChE ($t(99) = 2,118$; $p = 0,037$); e 27,21-212,86 para BzChE ($t(99) = 2,566$; $p = 0,012$) (**Gráfico 2**, a-c). A actividade pré-operatória de ASAE plasmática não diferiu entre os dois grupos ($t(99) = 1,416$; $p = 0,160$) (**Tabela 25**; **Gráfico 2**, d).

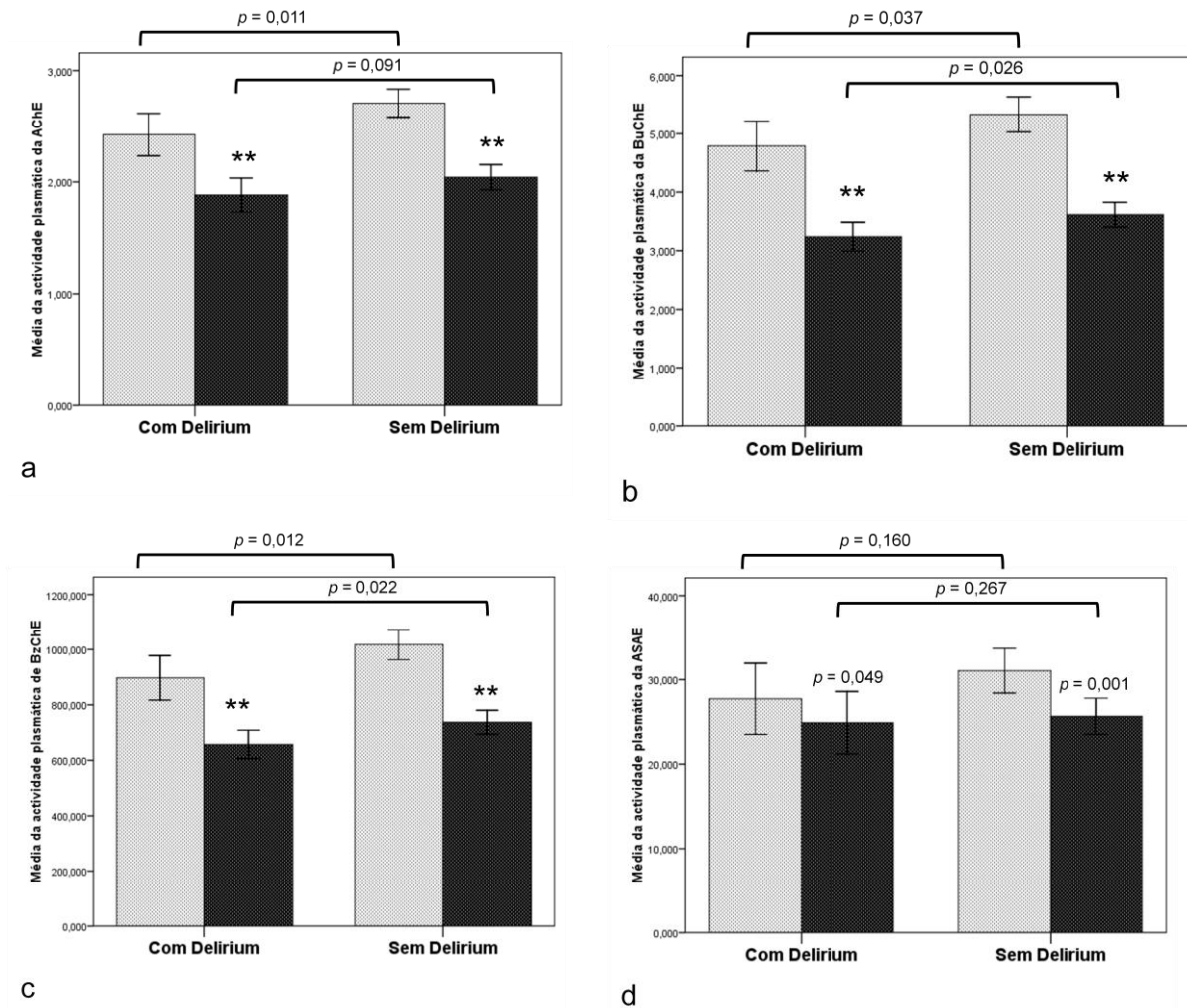


Gráfico 2. Actividade plasmática de AChE, BuChE, BzChE e ASAE

■ Pré-operatório
■ Pós-operatório

AChE: acetilcolinesterase ($\mu\text{mol}/\text{mL}/\text{min}$); ASAE: aspirina esterase ($\text{nmol}/\text{mL}/\text{min}$); BuChE: butirilcolinesterase ($\mu\text{mol}/\text{mL}/\text{min}$); BzChE: benzoilcolinesterase ($\text{nmol}/\text{mL}/\text{min}$)
Os valores de p referem-se à probabilidade de significância do teste Student t (a-c) e de Mann-Whitney/Wilcoxon (d); ** $p < 0,001$

Os valores pós-operatórios foram inferiores para BuChE e BzChE no grupo de doentes com *delirium* (Gráfico 2; b,c). No entanto, as médias ajustadas foram semelhantes nos dois grupos de doentes (com e sem *delirium*) depois de controlar os valores de BuChE ($F(1, 98) = 1,370$, $p = 0,245$) e BzChE ($F(1, 98) = 0,779$, $p = 0,380$).

A análise da homogeneidade da regressão dos valores de AChE, BuChE e BzChE que a relação entre os níveis de actividade plasmática pré-operatórios (co-variável) e pós-operatórios (variável dependente) não diferiu significativamente em função do tipo de anestesia (geral vs regional), fármacos usados durante a anestesia, episódios de hipotensão ou saturação de O_2 intra-operatória. Verificou-se uma correlação positiva entre o declínio da actividade colinesterásica e a duração da cirurgia para AChE ($\rho = 0,425$; $p < 0,001$), BuChE

($\rho = 0,350$; $p < 0,001$) e BzChE ($\rho = 0,398$; $p < 0,001$). O decréscimo da BzChE correlacionou-se, ainda que em pequena magnitude, com a pressão diastólica média intra-operatória ($\rho = 0,227$; $p = 0,022$). A relação entre os níveis pré-operatórios (co-variável) e pós-operatórios (variável dependente) de actividade plasmática não diferiu significativamente em função da ocorrência de *delirium* para AChE ($F(1, 97) = 3,551$, $p = 0,062$), BuChE ($F(1,97) = 3,365$, $p = 0,070$) e BzChE ($F(1,97) = 3,363$, $p = 0,07$), (Gráfico 3; a-c).

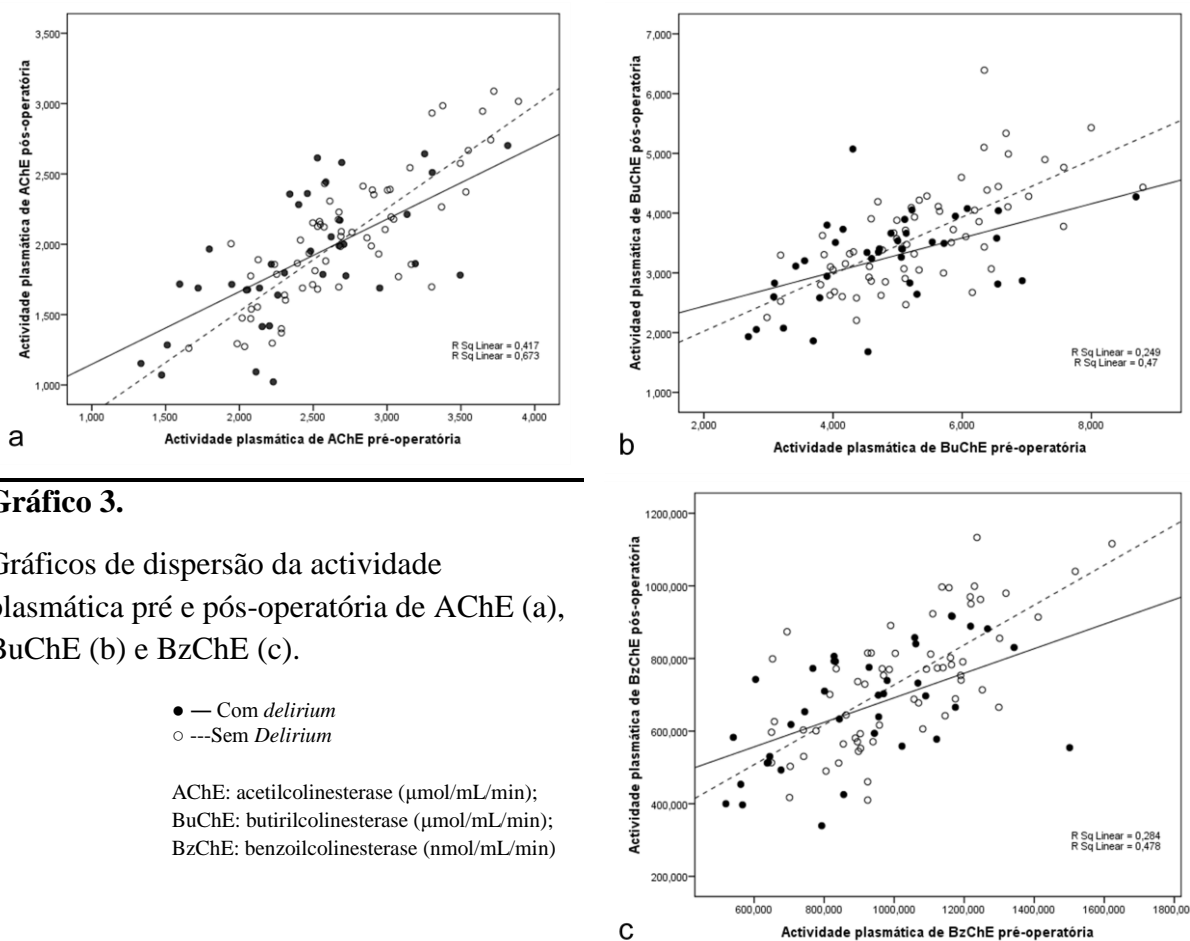


Gráfico 3.

Gráficos de dispersão da actividade plasmática pré e pós-operatória de AChE (a), BuChE (b) e BzChE (c).

Uma análise detalhada ao perfil de resposta individual permitiu verificar que 95% dos doentes respondeu com uma diminuição da actividade AChE (redução média de 25%); em 98% dos doentes ocorreu uma redução da BuChE (redução média de 32%); em 96% ocorreu uma redução de BzChE (redução média de 28%). O perfil de resposta da actividade da ASAE foi mais heterogéneo: em 70% dos casos verificou-se uma redução após a cirurgia (superior a 30% em mais de metade desses doentes) e nos restantes casos ocorreu uma elevação da actividade ASAE (superior a 1,3x em metade desses doentes). O perfil de resposta dos vários marcadores não diferiu significativamente em função da variável *delirium*.

2.3. Relação entre actividade colinesterásica plasmática e outras variáveis

Valores pré-operatórios

Verificou-se uma relação entre os valores pré-operatórios de AChE e o ICC ($F(1,99)= 4,873$; $p= 0,030$) de pequena dimensão ($\eta_p^2 = 0,047$) traduzindo-se por uma correlação positiva de baixa magnitude ($\rho= 0,203$; $p= 0,042$) que se manteve apenas no grupo de doentes com *delirium* ($\rho= 0,377$; $p= 0,021$). Relativamente à BuChE, não se encontrou qualquer associação com os valores pré-operatórios e as variáveis clínicas e demográficas avaliadas, à excepção de uma correlação positiva com o ICC no grupo de doentes com *delirium* ($\rho= 0,352$; $p= 0,033$). Os níveis pré-operatórios de BzChE estiveram associados ao padrão de consumo de álcool (sem consumo regular: $910,87 \pm 241,73$; com consumo regular: $1026,07 \pm 213,24$; $F(1,98)= 7,165$; $p= 0,009$; $\eta_p^2 = 0,068$). Os níveis basais de actividade ASAE não se associaram às variáveis demográficas e clínicas avaliadas.

Na população total, os valores pré-operatórios de cálcio, Hb, bilirrubina total e INR correlacionaram-se significativamente com os níveis de actividade plasmática de AChE, BuChE e BzChE enquanto a CK se relacionou com BuChE e BzChE (**Tabela 26**). A BzChE correlacionou-se ainda com os valores pré-operatórios de glicose e ALT. Os restantes valores laboratoriais não apresentaram qualquer relação com a actividade colinesterásica plasmática (dados disponíveis no **Apêndice**).

Tabela 26. Correlações entre valores pré-operatórios de actividade colinesterásica plasmática e parâmetros do hemograma e bioquímica

	AChE	BuChE	BzChE
Cálcio (mg/dL)	0,366 ^b (<0,001)	0,389 ^b (<0,001)	0,398 ^b (<0,001)
Hemoglobina (g/dL)	0,317 ^a (<0,001)	0,350 ^a (<0,001)	0,416 ^b (<0,001)
ALT (U/L)	0,188 ^b (0,060)	0,194 ^b (0,052)	0,257 ^b (0,009)
Glicose (mg/dL)	0,182 ^b (0,068)	0,129 ^b (0,199)	0,230 ^b (0,021)
Creatina cinase (U/L)	0,184 ^b (0,066)	0,021 ^b (0,026)	0,223 ^b (0,025)
Bilirrubina total (U/L)	-0,232 ^b (0,020)	-0,237 ^b (0,017)	-0,203 ^b (0,042) ^b
INR	-0,227 ^b (0,022)	-0,300 ^b (0,002)	-0,226 ^b (0,023)

AChE: acetilcolinesterase ($\mu\text{mol/mL/min}$); ALT: alanina transaminase; BuChE: butirilcolinesterase ($\mu\text{mol/mL/min}$); BzChE: benzoilcolinesterase (nmol/mL/min); INR: *international normalized ratio*;

a) Pearson (coeficiente e significância do teste bilateral); b) Spearman (coeficiente e significância do teste bilateral);

Valores pós-operatórios

Os valores pós-operatórios de AChE, BuChE e BzChE foram determinados pelos respectivos valores pré-operatórios ($F_{AChE_{pós}}(1,97)= 171,768$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,639$; $F_{BuChE_{pós}}(1,95)= 98,056$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,508$; $F_{BzChE_{pós}}(1,98)= 96,585$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,496$) e pela duração da cirurgia ($F_{AChE_{pós}}(1,97)= 2,486$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,142$; $F_{BuChE_{pós}}(1,97)= 9,108$; $p = 0,003$; $\eta_p^2 = 0,087$; $F_{BzChE_{pós}}(1,98)= 17,677$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,153$). Adicionalmente, verificou-se que a $AChE_{pós}$ se correlacionou positivamente com os níveis de Hb pós-operatória ($\rho = 0,304$; $p = 0,002$). A actividade $BuChE_{pós}$ esteve associada aos hábitos tabágicos ($F_{BuChE_{pós}}(1,95)= 6,553$; $p = 0,012$; $\eta_p^2 = 0,065$), sintomas depressivos ($F_{BuChE_{pós}}(1,95)= 9,108$; $p = 0,003$; $\eta_p^2 = 0,087$), e SO_2 ($F_{BuChE_{pós}}(1,95)= 4,209$; $p = 0,043$; $\eta_p^2 = 0,042$). Observou-se uma correlação positiva entre $AChE_{pós}$, $BuChE_{pós}$ e $BzChE_{pós}$ com os níveis pós-operatórios de Hb. Os níveis de actividade $ASAE_{pós}$ estiveram associados (após transformação logarítmica) à frequência cardíaca média intra-operatória ($F_{LnASAE_{pós}}(1,97)= 13,607$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,123$) e à transfusão peri-operatória ($F_{LnASAE_{pós}}(1,97)= 14,484$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,130$).

Relação entre valores pós e pré-operatórios (pós/pré)

A duração da cirurgia influenciou os valores de $AChE_{pós/pré}$ ($F(1,99)=14,603$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,129$), $BuChE_{pós/pré}$ ($F(1,99)=14,603$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,129$) e $BzChE_{pós/pré}$ ($F(1,98)=15,088$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,133$), correlacionando-se negativamente com esta. Adicionalmente, a relação entre os níveis pós e pré operatórios de BzChE foi inferior nos indivíduos que apresentavam consumos regulares de bebidas alcoólicas ($F(1,98)=6,073$; $p=0,015$; $\eta_p^2 = 0,058$).

3. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo prospectivo mostram que a artroplastia total da anca induz uma redução na actividade colinesterásica plasmática nos quatro ensaios usados (24% para AChE, 32% para BuChE, 27% para BzChE e 15% para ASAE). Adicionalmente, pudemos identificar uma redução nos níveis de actividade pré-operatória das colinesterases plasmáticas nos doentes que desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico.

Um dos objectivos deste estudo foi comparar 4 ensaios diferentes para medir a actividade colinesterásica plasmática de modo a determinar qual o mais fidedigno. Para isso, foram usados os ensaios designados por AChE, BuChE, BzChE e ASAE de acordo com os substratos usados: acetiltiocolina, butiriltiocolina, benzoilcolina e ácido acetilsalicílico (AAS) respectivamente. A quantificação da actividade enzimática foi estabelecida pela medição da absorvância ao longo do tempo. Com este procedimento, os valores mais consistentes foram obtidos para os substratos acetiltiocolina, butiriltiocolina e benzoilcolina. Em contraste, os valores da actividade ASAE apresentaram uma distribuição que se desviou da normalidade e apresentando uma fraca ou nenhuma correlação com os resultados obtidos pelos restantes métodos. As razões que explicam este facto não são claras mas outros estudos descreveram que os valores de ASAE não se correlacionam com os dos restantes ensaios, sugerindo que o metabolismo do AAS pode envolver outras vias enzimáticas para além das colinesterases.^[366] Em relação aos valores pré-operatórios, os ensaios AChE e BuChE foram os que se correlacionaram mais fortemente enquanto no pós-operatório a correlação mais elevada verificou-se entre a AChE e a BzChE. Verificou-se que os valores pré-operatórios se associaram mais intensamente aos valores pós-operatórios no ensaio da AChE. Assim, este estudo confirma que os métodos de determinação da actividade colinesterásica do plasma com os ensaios da AChE, BuChE e BzChE apresentam elevada fiabilidade.

O uso de succinilcolina durante a anestesia, como relaxante muscular, é uma das causas conhecidas de redução da actividade colinesterásica do plasma uma vez que este fármaco é um éster dicolinico metabolizado pela BuChE.^[110] Um declínio na actividade colinesterásica plasmática foi previamente documentado numa pequena amostra de indivíduos submetidos a artroplastia programada com regresso dos valores normais 2-6 meses após a cirurgia.^[357] Em oposição, procedimentos cirúrgicos menos traumáticos podem não desencadear essas alterações.^[360] Esta diferença sugere que a intensidade da resposta fisiopatológica após um traumatismo cirúrgico é responsável pelas alterações nos sistemas de enzimáticos de metabolização. Níveis reduzidos de actividade colinesterásica plasmática foram associados à elevação de marcadores inflamatórios na circulação durante patologia médica aguda^[359, 366] e após inoculação com LPS periférico^[104, 125] o que sugere uma interacção significativa entre o sistema imunitário e colinérgico. Assim, para além da anestesia, a diminuição observada no nosso estudo está muito provavelmente relacionada com a resposta fisiopatológica ao traumatismo cirúrgico agudo. A sustentar esta hipótese está o facto de a duração da cirurgia ter sido uma variável que se associou ao declínio da actividade plasmática da AChE, BuChE

e BzChE. Adicionalmente, os níveis pós-operatórios de ASAE relacionaram-se com a FCM intra-operatória e transfusão peri-operatória. É conhecido, desde há vários anos, que os processos inflamatórios alteram o metabolismo, a distribuição e a eliminação de vários fármacos, alguns dos quais com acção directa ou indirecta sobre o SNC. Consequentemente, os resultados verificados no nosso estudo podem ser comparáveis à supressão das enzimas do citocromo P450 (CYP), por diminuição da expressão de mRNA, após destruição tecidual ou procedimentos cirúrgicos.^[367] Um dado que vem ao encontro desta hipótese é a associação observada entre o consumo de tabaco e valores superiores de actividade BuChE plasmática após a cirurgia. A relevância clínica da redução da actividade colinesterásica plasmática na capacidade de eliminação de fármacos traduz-se num aumento potencial da toxicidade e eventualmente a alterações nas suas actividades farmacológicas.

Tal como descrito por White *et al.*^[365], os níveis de actividade plasmática de BuChE (embora não os de AChE) estavam diminuídos durante a ocorrência clínica de *delirium* pós-cirúrgico em comparação com os restantes doentes. O nosso estudo demonstra ainda que esta redução estava já presente antes da cirurgia. Assim, os indivíduos que desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico apresentavam uma actividade plasmática pré-operatória de AChE, BuChE, BzChE cerca de 11% inferior em comparação com os doentes sem *delirium*. Depois de controlar as diferenças pré-operatórias, os níveis pós-operatórios das colinesterases plasmáticas foram semelhantes nos dois grupos. Portanto, os factores pré-operatórios, e não os intra ou pós-operatórios, parecem desempenhar um papel importante na mediação da associação entre a actividade colinesterásica plasmática e *delirium* pós-cirúrgico. Este resultado poderá, aparentemente, parecer contraditório com a evidência que tem associado o défice central de ACh à fisiopatologia do *delirium*. Com efeito, o uso de fármacos que diminuem a actividade da AChE como o donepezil, rivastigmina e galantamina aumenta a disponibilidade de ACh na fenda sináptica e tem efeitos benéficos na função cognitiva em doentes com DA. Em alguns centros clínicos de investigação os fármacos inibidores das colinesterases têm sido também usados para a prevenção e/ou tratamento de *delirium*, com base no relato de alguns casos clínicos^[79, 80, 81, 83] e em *guidelines* (ex: *American Psychiatric Association*). Em sentido contrário, os ensaios clínicos controlados por placebo não evidenciaram qualquer benefício do donepezil ou da rivastigmina no tratamento ou prevenção do *delirium*.^[82, 84, 85, 368] Além disso, o estudo mais recente realizado em doentes internados em UCI foi interrompido precocemente devido a um aumento da mortalidade no grupo da rivastigmina. O uso de rivastigmina esteve associado a maior gravidade de *delirium* e aumento do tempo de

internamento.^[86] Estes resultados negativos e, de alguma forma, inesperados dos ensaios clínicos podem ser enquadrados com os resultados do nosso estudo. De facto, é compreensível que nos doentes que desenvolveram *delirium*, a administração de fármacos inibidores das colinesterases, agravaria os défices de actividade destas enzimas já presentes antes da cirurgia. Isto não implica refutar a hipótese colinérgica de *delirium* já que o nível de actividade colinesterásica não traduz necessariamente os níveis de ACh no plasma e no SNC. Portanto, será necessário aprofundar os estudos nesta área para determinar em que medida os níveis de actividade colinesterásica estão relacionados com a homeostasia do sistema colinérgico periférico e central. Além disso, trabalhos futuros deverão esclarecer se a acção dos fármacos inibidores das colinesterases pode trazer benefícios a determinados subgrupos de doentes com *delirium* como, por exemplo, indivíduos em que o *delirium* se sobrepõe a demência prévia.

No contexto de stress agudo, como um procedimento cirúrgico, a AChE, habitualmente confinada ao interior dos glóbulos vermelhos, é produzida sob a sua forma solúvel (AChE-R) e é sujeita a um processo de clivagem. Para além dos efeitos do péptido C-terminal, o excesso de AChE-R deveria teoricamente conduzir a um aumento da actividade colinesterásica no plasma. Isso, por sua vez, iria diminuir a concentração de ACh e aliviar o controlo sobre a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, aumentando as concentrações dessas citocinas na circulação e induzindo consequentes cascatas de activação e proliferação. Embora neste estudo não se tenha caracterizado especificamente a presença de AChE-R, os resultados sugerem que a homeostasia colinérgica foi igualmente afectada pela cirurgia, independentemente das alterações fisiopatológicas ocorridas durante o episódio de *delirium*.

Tal como em estudos anteriores, não encontramos relação entre os valores de actividade colinesterásica no plasma e idade.^[361, 366] Apesar de o nosso estudo ter sido realizado em doentes com idade ≥ 60 anos, e assim ter excluído idades mais jovens, este resultado parece confirmar que, em indivíduos sem patologia inflamatória ou infecciosa aguda, a idade não é, por si só, um factor que afecta o metabolismo de fármacos metabolizados por estas enzimas. Foi igualmente descrito que o envelhecimento normal não afecta a actividade de outras enzimas hepáticas tais como NADPH, CYP3A e álcool desidrogenase.

No nosso estudo, os níveis reduzidos de actividade colinesterase plasmática no grupo de doentes que desenvolveu *delirium* não se podem atribuir a diferenças na idade, género,

exposição a fármacos anti-colinérgicos ou número e gravidade de comorbilidades, relativamente aos outros doentes. No entanto, os valores basais de actividade colinesterase plasmática correlacionaram-se positivamente com os níveis de cálcio e de Hb e correlacionaram-se negativamente com a bilirrubina total e INR. A redução da actividade esterase plasmática foi associada previamente ao conceito de fragilidade, uma síndrome cada vez mais reconhecida como estando relacionada com uma diminuição da reserva fisiológica e risco acrescido de complicações médicas e de mau prognóstico funcional.^[356, 366] Isto é consistente com os resultados do nosso estudo quando demonstra que os doentes com menor actividade colinesterásica no plasma tenderam a apresentar níveis mais baixos de cálcio e Hb e, inversamente, valores mais elevados de bilirrubina e de INR. Estes dados apontam para uma diminuição da reserva funcional do fígado, um órgão que desempenha um papel importante no contexto de uma agressão inflamatória ou stress agudo, como uma cirurgia, ao centralizar uma resposta periférica com produção de proteínas de fase aguda necessárias à resolução da inflamação. Curiosamente, um maior número de comorbilidades (medida através do ICC) esteve associado não a uma redução mas sim a um aumento da actividade colinesterásica plasmática pré-operatória nos doentes com *delirium*. Isto sugere que um mecanismo que pode relacionar a redução da actividade colinesterásica do plasma a um risco aumentado de *delirium* é uma diminuição da reserva homeostática que não se traduz clinicamente por um maior número de co-morbilidades e que justifica, por isso, a homogeneidade demográfica e clínica da amostra no pré-operatório. De facto, a fragilidade tem sido proposta como um indicador útil para predizer o risco de *delirium* mas a investigação nesse campo tem sido dificultada pela falta de consenso quanto a uma definição e a critérios operacionais.^[369] Outra possibilidade é que causas genéticas condicionem as diferenças da actividade esterase plasmática de acordo com a transmissão de alelos distintos, o que tem sido bem documentado para a BuChE.^[128, 370] Assim, apesar de 96% dos indivíduos caucasianos serem homozigóticos para a forma mais comum (usual) do alelo BHCE (UU) com produção de níveis normais de enzima activa, os restantes 4% são portadores de pelo menos um alelo que é responsável pela produção de enzima com afinidade alterada ou em quantidades diminuídas.^[110]

O presente estudo apresenta algumas limitações. Apesar dos resultados obtidos com o método de Kalow e de Ellman com os substratos acetiltiocolina, butiriltiocolina e benzoiltiocolina terem fornecido resultados com elevada correlação entre si, não é possível inferir a contribuição relativa nas duas enzimas responsáveis pela actividade colinesterásica do plasma

(AChE e BuChE) devido à sobreposição da sua acção sobre os substratos. Em futuros estudos, esse aspecto poderá ser corrigido com o uso de inibidores específicos a AChE (ex: BW284C51) e da BuChE (ex: OMPA) nos ensaios laboratoriais. Além disso, existem alguns problemas que podem afectar a fiabilidade da determinação da actividade colinesterásica no plasma. A hemólise pode induzir elevação dos valores de actividade enzimática devido à contribuição da AChE libertada dos glóbulos vermelhos. A presença de fármacos ou outros xenobióticos no plasma deve também ser considerada devido à possível alteração da absorvância e subsequente interferência nos resultados.^[128]

A determinação da actividade colinesterásica do plasma proporciona um meio rápido e acessível de caracterizar um dos componentes do sistema colinérgico que tradicionalmente tem sido implicado na fisiopatologia do *delirium*. O sangue periférico é frequentemente usado para doseamento de inúmeras substâncias como parte de uma avaliação pré e pós-operatória. Isto contrasta com os procedimentos necessários a uma punção lombar necessária para obter LCR. Portanto, a identificação de níveis alterados de actividade colinesterásica no plasma é de particular importância uma vez que pode servir como potencial indicador da homeostasia do sistema colinérgico. No entanto, uma proporção significativa da actividade colinesterásica plasmática deriva dos tecidos periféricos e da produção hepática e, muito provavelmente, não traduz as alterações subtis que ocorrem no SNC.

Em conclusão, neste estudo descrevemos que a actividade colinesterásica do plasma pode ser um biomarcador útil para identificar indivíduos em risco de desenvolver *delirium* pós-cirúrgico. No futuro, serão necessários mais estudos para avaliar se estes resultados podem ser replicados em populações mais heterogéneas e em diferentes contextos clínicos. De igual forma, será necessário aprofundar a investigação no sentido de identificar os factores que influenciam os níveis basais de actividade colinesterásica do plasma. Em última análise, estes resultados podem repercutir-se significativamente numa melhoria da qualidade dos cuidados de saúde oferecidos aos doentes se forem materializados num teste laboratorial de rotina, facilmente executável, que identifique os doentes em maior risco de desenvolver *delirium*. Isso permitiria implementar imediatamente algumas estratégias profiláticas e melhorar o prognóstico associado a esta síndrome.

Capítulo VI

Marcadores inflamatórios periféricos

1. INTRODUÇÃO

A artroplastia da anca pode ser considerada um evento traumático controlado que induz directamente destruição e isquémia tecidual. Muitos outros factores estão associados a este procedimento cirúrgico, tais como hipotensão, hipoxia, dor, perdas de sangue, anestesia e fármacos. Globalmente, o impacto de todos estes factores no corpo humano inicia um conjunto de respostas fisiológicas complexas caracterizadas pela libertação de citocinas para a circulação, activação da cascata inflamatória e recrutamento de células inflamatórias.^[169, 371]

1.1. Marcadores inflamatórios: citocinas e proteína C-reativa

As citocinas são glicoproteínas de tamanho variável que, em condições normais se encontram em concentrações muito baixas no plasma. No entanto, a sua produção aumenta rapidamente perante factores de stress celular desempenhando um papel crucial na resposta inicial à agressão cirúrgica. As moléculas englobadas sob a designação de citocinas apresentam heterogeneidade estrutural significativa. Além disso, a sua função é caracterizada pelo pleiotropismo (uma citocina desempenha diversas funções) e redundância (diferentes citocinas exercem a mesma função). Outra característica importante é que existe uma interdependência entre as várias citocinas de modo que cada uma exerce uma acção potenciadora ou inibitória sobre a produção ou os efeitos de outras. Tendo em conta aspectos funcionais e a sua origem, as citocinas são habitualmente classificadas em interleucinas, factores de necrose tumoral, interferões, quimiocinas, hematopietinas e factores de estimulação de colónias. O termo interleucina (seguido de um número), inicialmente usado para designar citocinas produzidas ou actuando nos leucócitos, engloba actualmente um conjunto heterogéneo em relação à origem, estrutura e função (**Tabela 27**). As quimiocinas (ex: MCP-1 e RANTES) são uma classe de citocinas que determinam a migração das células para o local da sua produção, de acordo com o gradiente de concentração (quimiotaxia).^[372] Embora a classificação das citocinas seja algo complexa e arbitrária, uma divisão útil consiste em dividir estas moléculas em: (i) *citocinas pró-inflamatórias*, como a IL-1, TNF- α , IL-6 e IL-8, cuja acção consiste primariamente em induzir a cascata da inflamação; e (ii) *citocinas anti-inflamatórias*, como a IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β , que exercem uma acção inibitória sobre as primeiras.^[230, 373]

Tabela 27. Características biológicas dos principais mediadores inflamatórios

Mediador	Origem	Efeito
TNF- α	Macrófagos, epitélio, linfócitos T	Activação do endotélio e \uparrow permeabilidade vascular Activação da cascata da inflamação, coagulação e catabolismo muscular. \uparrow prostaglandinas, leucotrienos, glicocorticóides \uparrow proteínas de fase aguda
IL-1	Macrófagos, monócitos, epitélio, fibroblastos e endotélio	Activação do endotélio e linfócitos \uparrow prostaglandinas; \uparrow TNF- α , IL-6 \uparrow proteínas de fase aguda
IL-2	Linfócitos T _{H1}	Proliferação de linfócitos \uparrow Imunoglobulinas
IL-4	Linfócitos T _{H2} , mastócitos, basófilos	Hematopoiese Diferenciação de linfócitos B Inibição dos efeitos de IL-1, TNF- α , IL-6 e IL-8
IL-6	Macrófagos, monócitos, epitélio, linfócitos T _{H2}	Activação dos linfócitos \uparrow proteínas de fase aguda
IL-8	Macrófagos, monócitos, fibroblastos, endotélio	Migração de neutrófilos, basófilos e linfócitos T Angiogénese
IL-10	Macrófagos, monócitos, epitélio, linfócitos T _{H2}	\downarrow IL-1, \downarrow TNF- α , \downarrow IL-2
IL-12	Monócitos, macrófagos	Activação das células NK Indução da diferenciação T _{H1}
MCP-1	Monócitos, Macrófagos, Fibroblastos, Queratinócitos	Migração de monócitos, células NK, linfócitos T, basófilos e células dendríticas
RANTES (CCL5)	Linfócitos T, Endotélio, Plaquetas	Migração de monócitos, células NK, linfócitos T, basófilos, eosinófilos, células dendríticas

IL: interleucina; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; NK: *natural killer*; RANTES: *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*; TNF: *tumor necrosis factor*

A proteína C-reactiva (*C-reactive protein*, CRP) é uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado em resposta a IL-1, TNF- α e IL-6.^[374] A sua acção é de algum modo semelhante às imunoglobulinas mas, ao contrário destas, interage com um espectro muito vasto de componentes bacterianos. Ao opsonizar os microrganismos, a CRP activa simultaneamente a cascata do complemento.

1.2. Inflamação e *delirium*

Como revisto acima, a homeostasia cerebral, incluindo a neurotransmissão e as funções neurofisiológicas de vários centro regulatórios do SNC, pode ficar comprometida devido ao efeito neurotóxico de citocinas, ERO, óxido nítrico e outros mediadores inflamatórios produzidos e libertados sobretudo por células microgliais e astrocíticas. Presumivelmente, no decurso destes fenómenos, a disfunção de áreas cerebrais corticais e de estruturas sub-corticais tem como resultado uma capacidade reduzida de interacção com o ambiente e de

integração dos estímulos na experiência cognitiva. Isto fornece um modelo neurobiológico plausível, apoiado por uma associação temporal, que relaciona os fenómenos neuroinflamatórios à falência de funções cognitivas, comportamentais e emocionais complexas, tal como observado no *delirium*. Isto é especialmente pronunciado em doentes idosos e/ou com demência. Em ambos os casos várias redes fisiológicas envolvidas na neuroprotecção apresentam-se caracteristicamente desreguladas e as células microgliais hiperactivadas em mesmo em condições basais. É pois provável que indivíduos com idade avançada e/ou com perturbações neurodegenerativas se encontrem em maior risco de desenvolver *delirium* uma vez que, mesmo excluindo outros factores, a resposta neuroinflamatória está amplificada. Isto deve-se à combinação de micróglia pré-activada, maior produção de mediadores pró-inflamatórios e diminuição de mecanismos neuroprotectores. Outra importante questão prende-se com o facto de saber se as alterações neuroinflamatórias associadas à ocorrência de *delirium* têm implicações no desenvolvimento de alterações neurodegenerativas e deterioração cognitiva a longo prazo. Como evidenciado pelos estudos clínicos e em animais, a inflamação sistémica aguda induz, para além da fase imediata, uma desregulação prolongada dos eventos neuroinflamatórios que potencialmente agravam fenómenos neurodegenerativos pré-existentes e, conseqüentemente, os défices cognitivos.

Diversos estudos têm explorado a contribuição da inflamação sistémica aguda no *delirium* (**Tabela 28**). Assim, doentes com *delirium* apresentam níveis plasmáticos mais elevados de CRP, IL-6 e IL-8. Estes estudos apresentam limitações. Isto deve-se, em parte, ao facto de a maioria destes estudos se ter debruçado no perfil de resposta das citocinas em doentes onde já decorria um processo inflamatório (ex: fractura da anca) em algum momento antes do início do estudo. De igual forma, a tradução clínica da reacção inflamatória aguda, particularmente em que medida esta contribui para os sintomas neuropsiquiátricos, permanece largamente inexplorada.

Tabela 28. Mediadores inflamatórios e *delirium*

Marcador	Evidência existente
CRP	<i>Doentes com patologia médica aguda:</i> Elevação dos níveis plasmáticos associada a maior incidência ^[375, 376] e prevalência de <i>delirium</i> ^[375, 376] embora outros estudos não tenham replicado esses resultados. ^[319, 379, 380, 381] Dados contraditórios quanto à relação à recuperação de <i>delirium</i> . ^[375, 376]
	<i>Doentes cirúrgicos (cirurgia cardíaca):</i> O valor máximo de CRP plasmática atingido no pós-operatório foi associado a <i>delirium</i> . ^[382] Níveis mais elevados nos doentes com <i>delirium</i> , sem atingir a significância estatística, ^[319] e outro estudo não encontrou esta relação. ^[383]
TNF- α e IL-1	Os estudos existentes não evidenciaram qualquer relação com <i>delirium</i> ^[319, 379, 380, 381, 384] e descreveram níveis de detecção no plasma muito baixos. ^[168]
IL-6	Níveis plasmáticos elevados em doentes com fractura da anca e <i>delirium</i> , com pico durante o episódio. ^[168, 385] Níveis elevados durante <i>delirium</i> após cirurgia abdominal ^[386] e no primeiro dia após cirurgia cardíaca em doentes com <i>delirium</i> . ^[387] Estudos negativos: ^[321, 380, 381, 384]
IL-8	Níveis superiores em doentes com fractura da anca e <i>delirium</i> , com pico antes do episódio. ^[168, 385] Estudo negativo. ^[384]
IL-10	Aumento pós-cirúrgico superior em doentes com <i>delirium</i> ^[319] Sem relação com <i>delirium</i> ^[379, 384] com níveis de detecção muito baixos ^[168]
IFN- γ	Num estudo não se verificou relação com <i>delirium</i> ^[380] mas noutro observou-se uma correlação com a intensidade de <i>delirium</i> . ^[381]
Outras citocinas	IL-12: Níveis de detecção muito baixos e sem relação com <i>delirium</i> ^[168] IL-1ra: níveis baixos associados a <i>delirium</i> ^[381] LIF: sem associação com <i>delirium</i> ^[380, 381]

CRP- *C-reactive protein*; IFN- γ : interferon γ ; IL: interleucina; IL-1ra: *IL-1 receptor antagonist*; LIF: *leukemia inhibitory factor*; TNF: *tumor necrosis factor*

O objectivo primário deste Capítulo foi determinar a relação entre mediadores inflamatórios presentes na circulação periférica e a ocorrência de *delirium*. Para esse efeito, os níveis de vários marcadores inflamatórios foram medidos no plasma, antes e após a cirurgia, numa amostra de doentes admitidos para ATA programada e sem co-morbilidades médicas agudas. As hipóteses subjacentes a este estudo consistiram na suposição de que: i) os níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios antes da cirurgia são marcadores de risco de desenvolver *delirium* pós-cirúrgico; ii) os níveis plasmáticos no pós-operatório são mais elevados nos doentes que apresentam *delirium*; iii) a magnitude da resposta inflamatória é superior nos doentes com *delirium* pós-cirúrgico. Um objectivo secundário do estudo foi determinar a cinética da concentração plasmática de citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias, CRP e quimiocinas (MCP-1, RANTES) numa fase precoce após a ATA.

2. RESULTADOS

2.1. Marcadores inflamatórios: valores pré-operatórios

Estatística descritiva dos marcadores inflamatórios (valores pré-operatórios)

A estatística descritiva dos marcadores inflamatórios pré-operatórios é apresentada na **Tabela 29**. Todos os marcadores inflamatórios apresentaram uma distribuição não normal e assimétrica à direita. Os níveis de CRP, IL-1 β e TNF- α estiveram abaixo dos limites de detecção em 8%, 21% e 27% dos casos respectivamente. Nos doentes que desenvolveram *delirium*, os níveis de CRP foram detectáveis numa proporção significativamente maior do que nos restantes doentes (100% vs. 87,5%). Os dois grupos (com *delirium* vs sem *delirium*) não diferiram em relação aos valores pré-operatórios de nenhum dos marcadores estudados.

Tabela 29. Concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pré-operatório

Marcador	Mediana	AIQ	Média \pm DP	Valor p ^a	Valores detectáveis	Valor p ^b
CRP_{pré}						
Amostra Total (n= 101)	0,42	0,932	1,49 \pm 2,91		93 (92,1%)	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	0,38	1,17	1,58 \pm 2,77	0,863	37 (100%)	0,025
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	0,51	0,91	1,44 \pm 3,01		56 (87,5%)	
IL-1β_{pré}						
Amostra Total (n= 101)	0,31	0,77	2,79 \pm 17,17		80 (79,21%)	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	0,26	0,77	0,48 \pm 0,7	0,506	28 (75,68%)	0,612
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	0,46	0,83	4,13 \pm 21,51		52 (81,25%)	
TNF-α_{pré}						
Amostra Total (n= 101)	6,12	11,27	11,56 \pm 41,14		74 (73,27%)	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	6,12	10,78	6,99 \pm 8,53	0,682	27 (72,92%)	1,000
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	6,2	11,46	14,10 \pm 51,24		47 (73,44%)	
IL-6_{pré}						
Amostra Total (n= 101)	8,06	8,95	17,51 \pm 65,13		100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	7,95	8,59	10,54 \pm 10,93	0,652	-	-
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	8,27	8,49	21,54 \pm 81,37		-	
IL-8_{pré}						
Amostra Total (n= 101)	8,75	6,78	12,27 \pm 21,43		100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	9,16	7,02	16,67 \pm 34,69	0,556	-	-
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	8,6	6,51	9,72 \pm 4,85		-	
IL-10_{pré}						
Amostra Total (n= 101)	1,91	1,44	8,39 \pm 54,46		100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	1,81	1,64	2,12 \pm 1,05	0,396	-	-
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	2	1,37	12,02 \pm 68,34		-	
MCP-1_{pré}						
Amostra Total (n= 101)	54,43	42,27	66,11 \pm 40,65		100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	48,52	35,56	59,55 \pm 35,44	0,216	-	-
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	57,12	51,26	69,89 \pm 43,18		-	
RANTES_{pré}						
Amostra Total (n= 101)	3339,87	1455,93	3876,63 \pm 1502,91		100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	3309,39	1636,3	3825,25 \pm 1395,81	0,642	-	-
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	3416,52	1312,4	3906,33 \pm 1571,48		-	

AIQ: amplitude inter-quartil; CRP- *C-reactive protein*; DP: desvio padrão; IL: interleucina; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; RANTES: *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*; TNF: *tumor necrosis factor*

a) Teste de Mann-Whitney; b) Teste χ^2

Correlações entre os marcadores inflamatórios (valores pré-operatórios)

Os valores pré-operatórios das todas as citocinas estudadas, à excepção de RANTES, correlacionaram-se positivamente entre si considerando quer a amostra total quer cada grupo isoladamente (**Tabela 30**). Assim, os coeficientes de correlação foram em geral superiores a 0,5 com o mais elevado a verificar-se entre os valores de TNF- α e de IL-1 β ($\rho=0,896$; $p<0,001$). Em contraste, os níveis de RANTES não se associaram com nenhum outro marcador (dados não apresentados). Os valores pré-operatórios de CRP associaram-se apenas aos valores de IL-6 no grupo de doentes sem *delirium* (**Tabela 30**).

Tabela 30. Correlações entre as concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pré-operatório

		TNF- α _{pré}	IL-1 β _{pré}	IL-6 _{pré}	IL-8 _{pré}	IL-10 _{pré}	MCP-1 _{pré}
CRP_{pré}	Amostra Total (n= 101)	-0,057 (0,572)	-0,123 (0,222)	0,356 (<0,001)	0,085 (0,398)	0,095 (0,345)	-0,049 (0,627)
	Com <i>Delirium</i> (n= 37)	-0,285 (0,088)	-0,304 (0,067)	0,224 (0,182)	0,091 (0,593)	-0,017 (0,918)	-0,098 (0,564)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	0,038 (0,764)	-0,043 (0,733)	0,398 (0,001)	0,084 (0,507)	0,125 (0,324)	-0,046 (0,718)
	Amostra Total (n= 101)		0,896 (<0,001)	0,612 (<0,001)	0,498 (<0,001)	0,771 (<0,001)	0,605 (<0,001)
TNF-α_{pré}	Com <i>Delirium</i> (n= 37)		0,913 (<0,001)	0,574 (<0,001)	0,386 (0,018)	0,682 (<0,001)	0,602 (<0,001)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)		0,883 (<0,001)	0,638 (<0,001)	0,555 (<0,001)	0,828 (<0,001)	0,623 (<0,001)
	Amostra Total (n= 101)			0,656 (<0,001)	0,562 (<0,001)	0,727 (<0,001)	0,650 (<0,001)
IL-1β_{pré}	Com <i>Delirium</i> (n= 37)			0,597 (<0,001)	0,456 (0,005)	0,664 (<0,001)	0,588 (<0,001)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)			0,704 (<0,001)	0,623 (<0,001)	0,764 (<0,001)	0,682 (<0,001)
	Amostra Total (n= 101)				0,465 (<0,001)	0,610 (<0,001)	0,554 (<0,001)
IL-6_{pré}	Com <i>Delirium</i> (n= 37)				0,471 (0,003)	0,491 (0,002)	0,527 (<0,001)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)				0,467 (<0,001)	0,675 (<0,001)	0,566 (<0,001)
	Amostra Total (n= 101)					0,574 (<0,001)	0,510 (<0,001)
IL-8_{pré}	Com <i>Delirium</i> (n= 37)					0,472 (0,003)	0,369 (0,024)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)					0,635 (<0,001)	0,591 (<0,001)
	Amostra Total (n= 101)						0,533 (<0,001)
IL-10_{pré}	Com <i>Delirium</i> (n= 37)						0,449 (0,005)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)						0,572 (<0,001)
	Amostra Total (n= 101)						

CRP- C-reactive protein; IL: interleucina; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; RANTES: regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted; TNF: tumor necrosis factor
Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Relação entre os marcadores inflamatórios (valores pré-operatórios) e outras variáveis

Na amostra total, a idade correlacionou-se negativamente com os valores basais de TNF- α ($\rho = -0,209$; $p = 0,036$) e de RANTES ($\rho = -0,205$; $p = 0,04$), não tendo influenciado qualquer outro marcador inflamatório estudado. Verificou-se uma associação entre a CRP e o ICC ($\rho = 0,246$; $p = 0,013$) que se manteve apenas para o grupo de doentes com *delirium* ($\rho = 0,419$; $p = 0,01$); e entre IL-6 e o IB ($\rho = -0,220$; $p = 0,027$) para a amostra total mas não para cada grupo isoladamente. O número de fármacos no pré-operatório associou-se aos valores basais de IL-8 ($\rho = -0,210$; $p = 0,035$) e o potencial anti-colinérgico dos fármacos usados antes da cirurgia relacionaram-se com as concentrações plasmáticas pré-operatórias de IL-1 β ($\rho = -0,228$; $p = 0,021$), TNF- α ($\rho = -0,298$; $p = 0,002$) e IL-10 ($\rho = -0,245$; $p = 0,013$). Os níveis de MCP-1 não se relacionaram com nenhuma das variáveis demográficas e clínicas avaliadas neste estudo. Alguns parâmetros analíticos da rotina pré-operatória (hemograma e bioquímica) relacionaram-se com os níveis basais de CRP e citocinas (**Tabela 31**).

Tabela 31. Correlações significativas entre as concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios e parâmetros laboratoriais de rotina no pré-operatório

CRP_{pré}	Amostra total	Cloro (-0,284; 0,040); Fosfatase Alcalina (0,334; 0,001); Hemoglobina: (-0,212;0,034); Plaquetas (0,268;0,007)
	Sem <i>Delirium</i>	Cloro (-0,351;0,004); Fosfatase Alcalina: (0,374;0,002); Leucócitos: (0,276;0,027); Plaquetas (0,258;0,039)
TNF-α_{pré}	Amostra total	Osmolaridade (-0,202;0,043); Leucócitos (0,244;0,014); Plaquetas (0,221;0,027)
	Sem <i>Delirium</i>	Glicose (-0,353;0,032); Bilirrubina total (-0,349;0,034); LDH (0,344;0,037)
IL-1β_{pré}	Amostra total	Hb (0,261;0,037); Plaquetas (0,251;0,046)
	Sem <i>Delirium</i>	BUN (-0,208;0,037) ; CK (0,224;0,024); Leucócitos (0,251;0,011); Hemoglobina (0,261;0,008)
IL-6_{pré}	Amostra total	Glicose (-0,332;0,045); Bilirrubina total (-0,419;0,010); CK (0,340;0,039)
	Sem <i>Delirium</i>	Hemoglobina (0,366;0,003)
IL-8_{pré}	Amostra total	Fosfatase Alcalina (0,213;0,033)
	Sem <i>Delirium</i>	Glicose (-0,355;0,031); LDH (0,359;0,029)
IL-10_{pré}	Amostra total	Glicose (-0,242;0,015); ALT (0,199;0,046)
	Sem <i>Delirium</i>	ALT (0,331;0,045); Bilirrubina total (-0,353;0,032)
MCP-1_{pré}	Amostra total	LDH (0,247;0,013); CK (0,218;0,028); Leucócitos (0,296;0,003); Plaquetas (0,350;<0,001)
	Sem <i>Delirium</i>	LDH (0,327;0,048); CK (0,333;0,044); Leucócitos (0,422;0,009); Plaquetas (0,327;0,048)
RANTES_{pré}	Amostra total	Plaquetas (0,367;0,003)
	Sem <i>Delirium</i>	CK (0,216;0,030); Hemoglobina (0,205; 0,040)
CRP_{pré}	Amostra total	Hemoglobina (0,277; 0,026)
	Sem <i>Delirium</i>	ALT (-0,227;0,022); AST (-0,259;0,009)
CRP_{pré}	Amostra total	AST (-0,426;0,009)
	Sem <i>Delirium</i>	Fosfatase Alcalina (-0,253;0,044); Plaquetas (-0,283; 0,023)

CRP- *C-reactive protein*; IL: interleucina; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; RANTES: *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*; TNF: *tumor necrosis factor*
 Coeficiente de Spearman (significância); As correlações não significativas são apresentadas no **Apêndice**.

Estas associações, em geral de reduzida magnitude, verificaram-se, em alguns casos, apenas para um dos grupos (com *delirium* ou sem *delirium*). As associações mais fortes foram observadas para o grupo de doentes com *delirium* (IL-1 β com bilirrubina total; IL-10 com leucócitos; RANTES com AST).

2.2. Marcadores inflamatórios: valores pós-operatórios

Estatística descritiva dos marcadores inflamatórios (valores pós-operatórios)

Os valores do pós-operatório apresentaram, tal como no pré-operatório, distribuições não normais assimétricas à direita. A CRP, IL-1 β , TNF- α e IL-6 foram indeseáveis em 4%, 28%, 44% e 3% dos casos, respectivamente. Esta proporção foi semelhante para os doentes com e sem *delirium* (**Tabela 32**). Não se verificaram diferenças entre os níveis de cada marcador entre os grupos (com *delirium* vs sem *delirium*).

Tabela 32. Concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pós-operatório

Marcador	Mediana	AIQ	Média \pm DP	Valor p ^a	Valores detectáveis	Valor p ^b
CRP_{pós}						
Amostra Total (n= 101)	16,76	13,65	14,89 \pm 9,20		97 (96%)	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	18,31	11,82	15,69 \pm 9,68	0,634	36 (97,3%)	1,000
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	15,89	15,31	14,43 \pm 8,96		61 (95,31%)	
IL-1β_{pós}						
Amostra Total (n= 101)	0,2	0,6	1,33 \pm 6,3		73 (72,27%)	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	0,2	0,63	1,02 \pm 3,63	0,859	27 (72,97%)	1,000
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	0,2	0,59	1,52 \pm 7,42		46 (71,87%)	
TNF-α_{pós}						
Amostra Total (n= 101)	0,54	9,22	11,16 \pm 47,05		57 (56,44%)	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	0	6,51	6,84 \pm 12,67	0,319	17 (45,95%)	0,145
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	1,03	9,8	13,65 \pm 58,35		40 (62,5%)	
IL-6_{pós}						
Amostra Total (n= 101)	98,1	115,08	129,89 \pm 146,82		98 (97,03%)	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	117,39	148,07	161,37 \pm 199,06	0,143	35 (94,59%)	0,552
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	93,18	99,25	103,79 \pm 101,67		63 (98,43%)	
IL-8_{pós}						
Amostra Total (n= 101)	17,47	11,64	21,04 \pm 21,02		100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	18,83	17,3	25,72 \pm 28,46	0,140		
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	16,59	11,25	18,34 \pm 14,77			
IL-10_{pós}						
Amostra Total (n= 101)	3,17	3,3	4,60 \pm 5,12		100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	3,17	3,23	4,17 \pm 2,95	0,972		
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	3,18	3,85	4,85 \pm 6,04			
MCP-1_{pós}						
Amostra Total (n= 101)	72,28	60,69	84,78 \pm 52,98		100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	67,36	52,73	79,04 \pm 45,20	0,503		
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	75,96	69,08	88,10 \pm 57,08			

Tabela 32. (Continuação)

Marcador	Mediana	AIQ	Média ± DP	Valor p ^a	Valores detectáveis	Valor p ^b
RANTES_{pós}						
Amostra Total (n= 101)	3990,01	2366,14	4295,93 ± 2076,91	0,637	100%	
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	3779,61	2348,03	4191,44 ± 2081,64			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	4182,52	2403,55	4356,34 ± 2088,22			

AIQ: amplitude inter-quartil; CRP- *C-reactive protein*; DP: desvio padrão; IL: interleucina; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; RANTES: *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*; TNF: *tumor necrosis factor*

a) Teste de Mann-Whitney; b) Teste χ^2

Correlações entre os marcadores inflamatórios (valores pós-operatórios)

Tal como em relação aos valores pré-operatórios, observou-se uma associação significativa entre os níveis de alguns marcadores inflamatórios após a cirurgia (**Tabela 33**). As correlações mais fortes verificaram-se entre TNF- α e IL-1 β e entre IL-6, IL-8 e IL-10. Os valores de RANTES correlacionaram-se negativamente com os de IL-6 e de IL-10.

Tabela 33. Correlações entre as concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pós-operatório

		TNF- α _{pós}	IL-1 β _{pós}	IL-6 _{pós}	IL-8 _{pós}	IL-10 _{pós}	MCP-1 _{pós}	RANTES _{pós}
CRP_{pós}	Amostra Total (n= 101)	-0,012 (0,902)	0,035 (0,729)	0,510 (<0,001)	0,332 (0,001)	0,316 (0,001)	0,230 (0,020)	-0,243 (0,014)
	Com <i>Delirium</i> (n= 37)	-0,103 (0,544)	0,035 (0,729)	0,567 (<0,001)	0,321 (0,053)	0,277 (0,097)	0,254 (0,129)	-0,326 (0,049)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	0,029 (0,822)	0,010 (0,938)	0,453 (<0,001)	0,329 (0,008)	0,323 (0,009)	0,207 (0,100)	-0,199 (0,116)
TNF-α_{pós}	Amostra Total (n= 101)		0,733 (<0,001)	-0,056 (0,580)	-0,006 (0,952)	0,027 (0,787)	0,148 (0,140)	0,255 (0,01)
	Com <i>Delirium</i> (n= 37)		0,670 (<0,001)	-0,310 (0,062)	-0,108 (0,525)	-0,162 (0,338)	0,003 (0,985)	0,230 (0,171)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)		0,773 (<0,001)	0,110 (0,388)	0,074 (0,563)	0,125 (0,324)	0,196 (0,121)	0,294 (0,018)
IL-1β_{pós}	Amostra Total (n= 101)			0,117 (0,244)	0,094 (0,352)	0,235 (0,018)	0,165 (0,098)	0,010 (0,921)
	Com <i>Delirium</i> (n= 37)			-0,003 (0,984)	0,027 (0,876)	0,248 (0,139)	0,143 (0,399)	-0,198 (0,240)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)			0,160 (0,206)	0,658 (<0,001)	0,229 (0,069)	0,179 (0,157)	0,152 (0,229)
IL-6_{pós}	Amostra Total (n= 101)				0,668 (<0,001)	0,770 (<0,001)	0,445 (<0,001)	-0,488 (<0,001)
	Com <i>Delirium</i> (n= 37)				0,648 (<0,001)	0,736 (<0,001)	0,358 (<0,001)	-0,744 (<0,001)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)				0,658 (<0,001)	0,810 (<0,001)	0,532 (<0,001)	-0,303 (0,015)
IL-8_{pós}	Amostra Total (n= 101)					0,637 (<0,001)	0,448 (<0,001)	-0,269 (0,007)
	Com <i>Delirium</i> (n= 37)					0,577 (<0,001)	0,206 (0,221)	-0,442 (0,006)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)					0,652 (<0,001)	0,601 (<0,001)	-0,144 (0,256)

Tabela 33. (Continuação)

		TNF- α _{pós}	IL-1 β _{pós}	IL-6 _{pós}	IL-8 _{pós}	IL-10 _{pós}	MCP-1 _{pós}	RANTES _{pós}
IL-10 _{pós}	Amostra Total (n= 101)						0,547 (<0,001)	-0,433 (<0,001)
	Com <i>Delirium</i> (n= 37)						0,509 (0,001)	-0,648 (<0,001)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)						0,578 (<0,001)	-0,310 (0,013)
MCP-1 _{pós}	Amostra Total (n= 101)							-0,029 (0,776)
	Com <i>Delirium</i> (n= 37)							-0,315 (0,058)
	Sem <i>Delirium</i> (n= 64)							0,089 (0,484)

CRP- *C-reactive protein*; IL: interleucina; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; RANTES: *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*; TNF: *tumor necrosis factor*
Coeficiente de Spearman (significância)

Relação entre os marcadores inflamatórios (valores pós-operatórios) e outras variáveis

A análise da relação entre a concentração plasmática dos marcadores inflamatórios e as variáveis clínicas e demográficas revelou várias associações (ver **Apêndice**). Destas, as que tiveram maior dimensão foram observadas no grupo de doentes com *delirium*:

- correlações positivas entre ICC e CRP ($\rho= 0,457$; $p= 0,004$), IL-6 ($\rho= 0,369$; $p= 0,025$) e negativa com RANTES ($\rho= -0,383$; $p= 0,019$);
- correlação entre FCM intra-operatória e IL-1 β ($\rho= 0,448$; $p= 0,005$) e CRP ($\rho= 0,419$; $p= 0,01$);
- correlação entre PASM intra-operatória e TNF- α ($\rho= 0,362$; $p= 0,028$);

Os marcadores inflamatórios apresentaram valores semelhantes no pós-operatório independentemente do tipo de anestesia (geral vs regional), pressão sistólica intra-operatória média, saturação média de O₂ intra-operatória, episódios de hipotensão intra-operatória e transfusão peri-operatória. Os níveis de CRP e IL-1 β após a cirurgia foram mais baixos nos doentes a quem foi administrado propofol ($p= 0,014$) e atropina ($p= 0,034$), respectivamente.

As correlações entre os níveis pós-cirúrgicos dos marcadores inflamatórios estudados e o hemograma pós-operatório são apresentadas na **Tabela 34**.

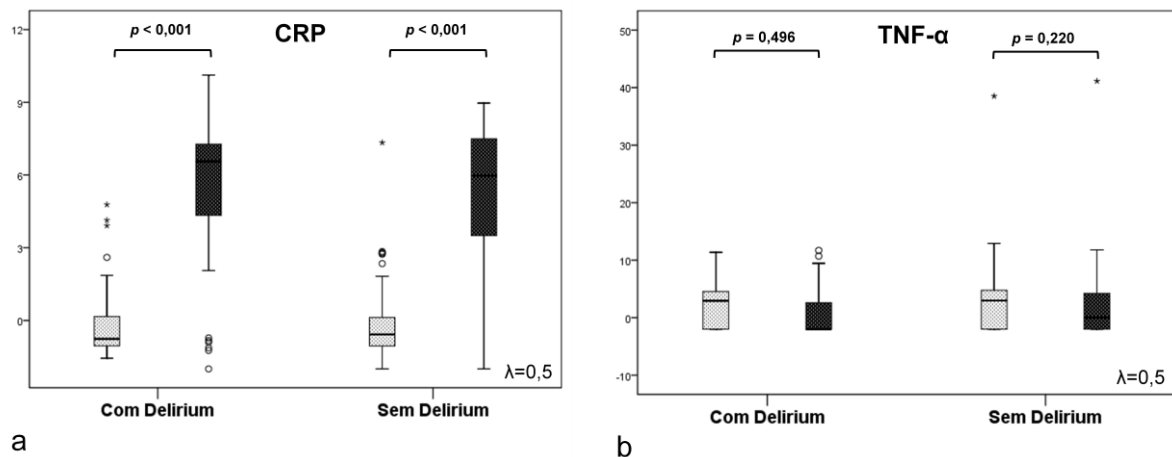
Tabela 34. Correlações significativas entre as concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios e parâmetros laboratoriais de rotina no pós-operatório

CRP _{pós}	Amostra total	Hemoglobina ($\rho=0,197$; $p=0,048$)
	Com <i>Delirium</i>	Hemoglobina ($\rho=0,418$; $p=0,010$)
TNF-α _{pós}	Amostra total	Plaquetas ($\rho=0,365$; $p<0,001$)
	Com <i>Delirium</i>	Plaquetas ($\rho=0,437$; $p=0,007$)
	Sem <i>Delirium</i>	Plaquetas ($\rho=0,316$; $p=0,011$)
IL-6 _{pós}	Amostra total	Hemoglobina ($\rho=0,222$; $p=0,026$)
	Com <i>Delirium</i>	Hemoglobina ($\rho=0,383$; $p=0,019$); Plaquetas ($\rho=-0,358$; $p=0,035$)
IL-8 _{pós}	Sem <i>Delirium</i>	Leucócitos ($\rho=-0,290$; $p=0,020$)
MCP-1 _{pós}	Amostra total	Leucócitos ($\rho=-0,216$; $p=0,030$)
	Sem <i>Delirium</i>	Leucócitos ($\rho=-0,247$; $p=0,049$)
RANTES _{pós}	Amostra total	Leucócitos ($\rho=-0,250$; $p=0,012$); Plaquetas ($\rho=0,201$; $p=0,044$)

CRP- *C-reactive protein*; IL: interleucina; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; RANTES: *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*; TNF: *tumor necrosis factor*
(Coeficiente de Spearman e significância); As correlações não significativas são apresentadas no **Apêndice**.

2.3. Marcadores inflamatórios: valores pré-operatórios vs pós-operatórios

Os valores pré-operatórios foram significativamente diferentes em relação ao pós-operatório para todos os marcadores inflamatórios, à exceção de IL-1 β e TNF- α (**Gráfico 4**). A cirurgia induziu uma elevação na mediana da CRP (40x), IL-6 (12x), IL-8 (2x), IL-10 (1,7x), MCP-1 (1,3x) e RANTES (1,2x).



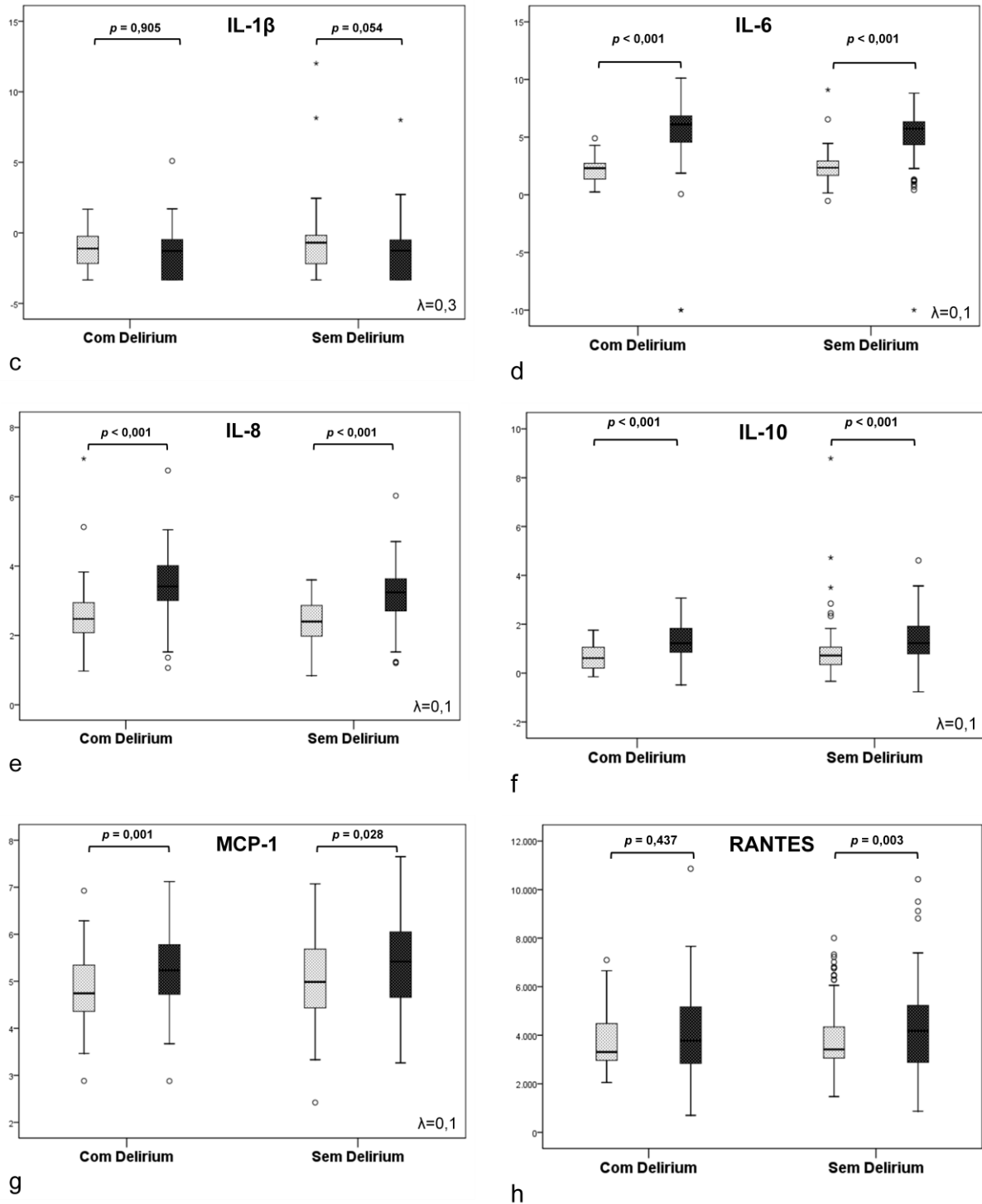


Gráfico 4. Concentrações plasmáticas dos mediadores inflamatórios no pré e no pós-operatório

Pré-operatório
 Pós-operatório

CRP- C-reactive protein; IL: interleucina; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; RANTES: regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted; TNF: tumor necrosis factor. Os valores de p referem-se à probabilidade de significância do teste de Wilcoxon; λ : parâmetro de potenciação na transformação Box-Cox

Uma análise mais detalhada permitiu observar dois perfis distintos quanto à resposta de cada marcador inflamatório à cirurgia (**Tabela 35**). Assim, na maioria dos doentes (que variou

entre 50,5% para IL-1 α a 84,2% para IL-6) os níveis pós-operatórios foram iguais ou superiores aos valores basais dos marcadores inflamatórios, o que ocorreu numa proporção semelhante nos dois grupos (com e sem *delirium*). Isso representou, para mais de metade dos doentes, um aumento dos níveis pós-operatórios em relação aos valores pré-operatórios de 20x para CRP, 12x para IL-6, 1,8x para IL-8, 1,6x para IL-10, 1,2x para MCP-1 e 1,1x para RANTES.

Tabela 35. Diferença entre as concentrações plasmáticas pós e pré-operatórias dos mediadores inflamatórios

Marcador	Mediana	AIQ	Média \pm DP	Valor p ^a	Diferença \geq 0 ^b	Valor p ^c
ΔCRP						
Amostra Total (n= 101)	14,73	13,82	13,4 \pm 8,97	0,632	84 (83,2)	0,434
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	15,35	13,33	14,1 \pm 9,43			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	14,62	13,71	12,99 \pm 8,75			
ΔIL-1β						
Amostra Total (n= 101)	0	0,68	-1,46 \pm 15,59	0,149	51 (50,5)	0,227
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	0	0,65	0,54 \pm 3,52			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	-0,03	0,77	-2,62 \pm 19,37			
ΔTNF-α						
Amostra Total (n= 101)	0	9,82	-0,4 \pm 11,35	0,553	52 (51,5)	0,275
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	0	9,31	-0,14 \pm 9,7			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	-0,3	9,91	-0,55 \pm 12,28			
ΔIL-6						
Amostra Total (n= 101)	88,87	113,1	107,37 \pm 159,83	0,126	85 (84,2)	0,574
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	113,21	147,21	150,83 \pm 197,3			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	76,09	110,56	82,25 \pm 128,66			
ΔIL-8						
Amostra Total (n= 101)	7,09	12,02	8,77 \pm 13,66	0,470	81 (80,2)	0,339
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	7,57	13,31	9,05 \pm 14,42			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	7,04	12,58	8,61 \pm 13,32			
ΔIL-10						
Amostra Total (n= 101)	1,16	3,19	-3,79 \pm 54,36	0,524	70 (69,3)	0,204
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	1,27	3,80	2,05 \pm 2,89			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	1,11	3,10	-7,16 \pm 68,22			
ΔMCP-1						
Amostra Total (n= 101)	9,54	43,66	18,68 \pm 51,38	0,313	65 (64,4)	0,055
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	12,33	39,3	19,49 \pm 27,54			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	7,05	42,11	18,21 \pm 61,29			
ΔRANTES						
Amostra Total (n= 101)	417,04	2137,14	419,3 \pm 1772,34	0,477	61 (60,4)	0,359
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	221,85	2038,65	366,19 \pm 2035,11			
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	466,9	2359,21	450 \pm 1617,63			

AIQ: amplitude inter-quartil; CRP- *C-reactive protein*; Δ : diferença entre os valores pós e pré-operatórios; DP: desvio padrão; IL: interleucina; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; RANTES: *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*; TNF: *tumor necrosis factor*.

a) Teste de Mann-Whitney; b) os resultados são expressos em número e percentagem c) Teste χ^2

Correlações entre as diferenças dos valores dos marcadores inflamatórios (Δ = pós-operatório - pré-operatório)

A Tabela 36 apresenta as correlações entre as diferenças dos valores pós e pré-operatórios para os marcadores estudados. Observam-se associações entre os diversos marcadores sendo estas especialmente fortes e consistentes para Δ IL-6, Δ IL-8 e Δ IL-10.

Tabela 36. Correlações entre as diferenças das concentrações plasmáticas pós e pré-operatórias dos mediadores inflamatórios

		Δ TNF- α	Δ IL-1 β	Δ IL-6	Δ IL-8	Δ IL-10	Δ MCP-1	Δ RANTES
Δ CRP	Amostra Total (n= 101)	-0,139 (0,165)	0,048 (0,634)	0,484 (<0,001)	0,318 (0,001)	0,305 (0,002)	0,189 (0,059)	-0,113 (0,260)
	Com Delirium (n= 37)	0,030 (0,858)	0,053 (0,754)	0,535 (0,001)	0,466 (0,004)	0,347 (0,036)	0,415 (0,011)	-0,190 (0,260)
	Sem Delirium (n= 64)	-0,245 (0,051)	0,019 (0,883)	0,441 (<0,001)	0,225 (0,073)	0,271 (0,030)	0,065 (0,610)	-0,073 (0,568)
Δ TNF- α	Amostra Total (n= 101)		0,615 (<0,001)	-0,087 (0,388)	-0,016 (0,875)	0,149 (0,137)	0,302 (0,002)	-0,076 (0,452)
	Com Delirium (n= 37)		0,691 (<0,001)	0,167 (0,323)	-0,081 (0,632)	0,039 (0,821)	0,288 (0,083)	-0,021 (0,900)
	Sem Delirium (n= 64)		0,546 (<0,001)	-0,092 (0,471)	0,032 (0,800)	0,209 (0,098)	0,324 (0,009)	-0,117 (0,358)
Δ IL-1 β	Amostra Total (n= 101)			0,128 (0,201)	0,185 (0,064)	0,334 (0,001)	0,384 (<0,001)	-0,149 (0,137)
	Com Delirium (n= 37)			0,001 (0,997)	0,030 (0,860)	0,163 (0,334)	0,235 (0,162)	-0,160 (0,345)
	Sem Delirium (n= 64)			0,166 (0,189)	0,269 (0,031)	0,414 (0,001)	0,448 (<0,001)	-0,146 (0,248)
Δ IL-6	Amostra Total (n= 101)				0,717 (<0,001)	0,701 (<0,001)	0,417 (<0,001)	-0,354 (<0,001)
	Com Delirium (n= 37)				0,665 (<0,001)	0,725 (<0,001)	0,247 (0,140)	-0,579 (<0,001)
	Sem Delirium (n= 64)				0,746 (<0,001)	0,696 (<0,001)	0,446 (<0,001)	-0,184 (0,147)
Δ IL-8	Amostra Total (n= 101)					0,735 (<0,001)	0,532 (<0,001)	-0,283 (0,004)
	Com Delirium (n= 37)					0,715 (<0,001)	0,268 (0,108)	-0,339 (0,040)
	Sem Delirium (n= 64)					0,739 (<0,001)	0,651 (<0,001)	-0,235 (0,062)
Δ IL-10	Amostra Total (n= 101)						0,634 (<0,001)	-0,456 (<0,001)
	Com Delirium (n= 37)						0,503 (0,002)	-0,495 (0,002)
	Sem Delirium (n= 64)						0,672 (<0,001)	-0,431 (<0,001)
Δ MCP-1	Amostra Total (n= 101)							-0,218 (0,029)
	Com Delirium (n= 37)							-0,174 (0,303)
	Sem Delirium (n= 64)							-0,231 (0,066)

CRP- C-reactive protein; Δ : diferença entre os valores pós e pré-operatórios; IL: interleucina; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; RANTES: regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted; TNF: tumor necrosis factor. Coeficiente de Spearman (significância).

Relação entre a diferença dos valores pré e pós-operatórios dos marcadores inflamatórios e outras variáveis

A diferença entre os valores pós e pré-operatório associou-se a diversas variáveis clínicas, demográficas e peri-operatórias (ver tabelas detalhadas no **Apêndice**). As relações de maior dimensão foram observadas no grupo de doentes com *delirium*:

- correlação entre FCM intra-operatória e Δ IL-1 β ($\rho= 0,547$; $p < 0,001$), Δ TNF- α ($\rho= 0,378$; $p= 0,021$) e Δ CRP ($\rho= 0,326$; $p= 0,049$);
- correlação entre ADS_{pré} e Δ IL-8 ($\rho= 0,413$; $p= 0,011$);
- correlação entre ICC e Δ CRP ($\rho= 0,387$; $p= 0,018$) e Δ IL-6 ($\rho= 0,340$; $p= 0,039$);

Não se observou qualquer associação com as variáveis sexo, tipo de anestesia (geral vs regional) e hipotensão intra-operatória. O consumo regular de álcool esteve associado a valores inferiores de Δ IL-1 β ($p= 0,046$) e de Δ TNF- α ($p= 0,042$). O uso de propofol e a transfusão peri-operatórias estiveram associados a valores inferiores de Δ CRP.

2.4. Relação entre citocinas pró-inflamatórias e citocinas anti-inflamatórias

Na análise da relação entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, as razões IL1 β /IL-10, TNF- α /IL-10, IL-6/IL-10 e IL-8/IL-10, consideradas isoladamente, não foram significativamente diferentes nos dois grupos (com *delirium* e sem *delirium*). No entanto, a soma destas razões é significativamente mais elevada nos doentes com *delirium* (**Tabela 37**).

Tabela 37. Relação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias

	Pré-operatório			Pós-operatório		
	Com <i>Delirium</i> n= 37	Sem <i>Delirium</i> n= 64	Valor p*	Com <i>Delirium</i> n= 37	Sem <i>Delirium</i> n= 64	Valor p*
IL1β/IL-10	0,21 \pm 0,37	0,25 \pm 0,45	0,745	0,26 \pm 0,73	0,2 \pm 0,42	0,972
TNF-α/IL-10	3,11 \pm 4,38	2,55 \pm 2,45	0,803	2,42 \pm 5,74	2,09 \pm 3,54	0,339
IL6/IL10	4,97 \pm 4,07	4,12 \pm 3,41	0,394	34,92 \pm 31,73	22,65 \pm 15,03	0,119
IL8/IL10	9,59 \pm 23,7	4,41 \pm 2,1	0,317	9,1 \pm 19,24	5,15 \pm 2,58	0,327
Soma	17,89 \pm 24,31	11,34 \pm 5,63	0,210	46,69 \pm 43,21	30,1 \pm 15,13	0,045

IL: interleucina; TNF: *tumor necrosis factor*.

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. *Teste de Mann-Whitney

3. DISCUSSÃO

Dados de experimentação animal e de investigação clínica (revistos acima) comprovam, de forma consistente, que a exposição aguda a inflamação sistémica desencadeia uma síndrome neurocognitiva clinicamente análoga a *delirium* associada a uma reacção neuroinflamatória que afecta a função sináptica e neuronal. No entanto, não é ainda claro se os mediadores inflamatórios periféricos são úteis como marcadores de *delirium*. Neste estudo prospectivo, investigámos a associação entre um painel de marcadores inflamatórios e a ocorrência de *delirium* numa população de doentes com idade ≥ 60 anos submetidos a ATA programada.

Os resultados deste estudo demonstraram que nos doentes com *delirium*, a razão entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias foi significativamente mais elevada do que nos doentes sem *delirium* no pós-operatório. Adicionalmente, este estudo revelou (a) níveis pré-operatórios de marcadores inflamatórios semelhantes nos dois grupos de doentes mas níveis de CRP detectáveis numa proporção superior de doentes com *delirium*; (b) uma correlação positiva entre os níveis pré-operatórios das várias citocinas, excepto RANTES; (c) uma associação, de dimensão média, entre os valores pré-operatórios de IL-1 β , IL-10, RANTES e bilirubina total, leucócitos e AST, respectivamente, no grupo de doentes com *delirium*; (d) níveis pós-operatórios semelhantes nos dois grupos de doentes, com correlações fortes entre os valores de TNF- α e IL-1 β e entre IL-6, IL-8 e IL-10; (e) correlação entre os níveis pós-operatórios de CRP e de Hb; (f) uma elevação da CRP (20x), IL-6 (12x), IL-8 (1,8x), IL-10 (1,6x), MCP-1 (1,2x) e RANTES (1,1x), mas não de TNF- α e de IL-1 β , após a cirurgia; (g) uma forte correlação entre Δ IL-6, Δ IL-8 e Δ IL-10.

Um dos objectivos deste estudo era elucidar o papel da cascata inflamatória induzida por uma agressão cirúrgica, na sua fase inicial, no desenvolvimento de sintomas de *delirium*. A literatura científica acerca da relação entre inflamação a *delirium* tem-se debruçado mais sobre o papel dos marcadores inflamatórios *durante* os episódios de *delirium*. Isto deve-se sobretudo a razões metodológicas sendo que a maioria dos estudos tem um desenho transversal ou misto recrutando, no início do estudo, doentes independentemente de terem ou não *delirium* em várias fases de evolução. Apesar do recurso a métodos de análise estatística complexos, a ausência de uma adequada correspondência temporal entre o início dos sintomas e o momento das colheitas dificulta a interpretação dos resultados. Neste estudo, os

marcadores plasmáticos foram medidos na manhã do primeiro dia do pós-operatório, com um desfasamento de poucas horas entre as avaliações clínicas do estado mental.

3.1. Níveis pré-operatórios

Uma questão importante, avaliada no nosso estudo, foi esclarecer se indivíduos com níveis basais elevados de mediadores inflamatórios (CRP e citocinas) apresentam uma maior probabilidade de desenvolver *delirium*. Todas as evidências sugerem que o nível de inflamação sistêmica basal pode ser relevante como factor de risco para *delirium*. A confirmar-se esta hipótese, os níveis dos marcadores inflamatórios deveriam ser significativamente diferentes nos doentes que desenvolveram *delirium*, comparativamente com os restantes doentes, *antes* da cirurgia. Na nossa amostra de doentes relativamente “saudáveis”, todos os que vieram a desenvolver *delirium* apresentavam, antes da cirurgia, valores de CRP acima dos níveis de detecção, enquanto nos restantes doentes isto se verificou em 87,5% dos casos. Isto poderia sugerir que a ocorrência de *delirium* esteve associada a um aumento dos níveis basais de inflamação. No entanto, os níveis pré-operatórios de CRP basais não diferenciaram os doentes em risco de desenvolver *delirium* pós-cirúrgico. Dois estudos que incluíram doentes idosos com patologia médica aguda, reportaram que níveis elevados de CRP na admissão hospitalar se associaram à ocorrência de *delirium*^[375] embora não à sua duração ou intensidade.^[376] No entanto, estes resultados não foram replicados por outros autores em doentes com patologia médica ou ortopédica aguda.^[321, 380, 381] Assim, podemos concluir que o resultado do nosso estudo parece confirmar que a CRP é um marcador bastante inespecífico e pouco útil como marcador de risco de *delirium* numa população de doentes sem co-morbilidades médicas agudas. Isso não exclui que continue a ser clinicamente relevante para identificar doentes com processos inflamatórios e/ou infecciosos e assim permitir uma monitorização mais apertada do seu estado físico geral e mental.^[388]

A correlação positiva entre os níveis basais de CRP e o ICC indica que os doentes com níveis mais elevados de CRP apresentaram maior número ou gravidade de co-morbilidades. Analisados separadamente os dois grupos de doentes (com e sem *delirium*), essa relação verificou-se apenas o grupo de doentes com *delirium*. Adicionalmente, considerando todos os doentes, os níveis de IL-6 foram tanto mais elevados quanto menor foi a classificação no IB. Estes resultados vêm de encontro de várias linhas de evidência que apontam para a existência de uma relação estreita entre envelhecimento, inflamação, funcionamento cognitivo e

fragilidade. De facto, níveis elevados de marcadores inflamatórios em indivíduos idosos previamente saudáveis, designadamente CRP e IL-6, estão associados ao desenvolvimento ou agravamento de declínio cognitivo a longo prazo.^[288, 289, 290, 389, 390] Em doentes com DA a ocorrência de episódios inflamatórios periféricos agudos está associada a um aumento dos níveis de TNF- α e tem um impacto negativo na função cognitiva.^[292] Em indivíduos idosos, níveis elevados de IL-6 constituem um factor de risco para deterioração do desempenho físico, diminuição da força muscular, incapacidade funcional e mortalidade.^[391, 392]

Em relação aos outros marcadores inflamatórios, não se encontrou qualquer diferença entre os níveis pré-operatórios entre doentes que vieram a desenvolver *delirium* comparativamente com os que não desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico. Este resultado, apesar de ser contrário ao esperado, confirma o que foi descrito por Lemstra *et al.* que não encontraram, em doentes ortopédicos, relação entre os níveis basais de marcadores inflamatórios e o desenvolvimento de *delirium*.^[321] Em doentes com patologia médica aguda, Adamis *et al.* também não encontraram relação entre os níveis de citocinas à entrada (IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-6, TNF- α e *Leukemia Inhibitory Factor*) e a ocorrência de *delirium*.^[380] Em contraste, van Munster *et al.* reportaram que, em doentes com patologia médica aguda, os níveis de IL-8 estão elevados antes do início do episódio de *delirium*.^[168] Em conclusão, em doentes sem comorbilidades significativas, os níveis basais de mediadores inflamatórios (citocinas e proteínas de fase aguda) não influenciam o risco de *delirium* pós-cirúrgico e o seu papel como marcadores de risco é escasso.

Os valores pré-operatórios das todas as citocinas estudadas, à excepção de RANTES, correlacionaram-se positivamente entre si considerando quer a amostra total quer cada grupo isoladamente. Esta forte associação sugere que os doentes apresentavam, à partida, uma adequada homeostasia do sistema imunitário traduzida por uma expressão basal equilibrada de citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e quimiocinas. Isso é corroborado pela correlação, de média dimensão entre os níveis de IL-10 e a contagem de leucócitos. Outras associações observadas, designadamente entre marcadores inflamatórios e marcadores de função hepática, sugerem um equilíbrio funcional entre o sistema imunitário e o fígado, o que não é surpreendente atendendo ao papel central deste órgão na fisiologia da resposta imunitária (na chamada “reação de fase aguda”). O significado das restantes correlações encontradas entre os níveis pré-operatórios dos marcadores inflamatórios e os parâmetros do hemograma e da bioquímica são, em geral, de pequena dimensão e de significado incerto. À

luz do conceito da imunosenescência, que associa ao envelhecimento um estado inflamatório crónico, esperar-se-ia que houvesse uma correlação positiva entre o nível basal de citocinas pró-inflamatórias e a idade.^[253, 254] No entanto, na amostra total, a idade correlacionou-se negativamente com os valores basais de TNF- α e de RANTES, não tendo influenciado qualquer outro marcador inflamatório estudado. Além disso, os níveis de IL-1, IL-8, IL-10 e MCP-1 não se relacionaram com nenhuma das variáveis demográficas e clínicas avaliadas neste estudo. Este resultado sugere que, na nossa amostra, o grau de inflamação basal não dependia de fenómenos relacionados com o processo de envelhecimento. Apesar de ter sido descrita uma relação inversa entre os níveis de inflamação sistémica e a função cognitiva,^[321] não encontramos qualquer associação entre os níveis dos marcadores inflamatórios basais e o desempenho do MMSE. Por um lado, este resultado justifica-se porque esta relação é modesta em indivíduos sem défices cognitivos prévios. Para além do mais, o MMSE é um instrumento de avaliação neuropsicológica pouco sensível para documentar alterações em domínios cognitivos associados à inflamação (ex: funções executivas).^[288]

3.2. A resposta inflamatória induzida pela cirurgia

O papel das citocinas tem sido bastante estudado em diversas patologias médicas, incluindo distúrbios auto-imunes e inflamatórios crónicos. Estudos anteriores usando a ATA como modelo confirmaram a existência de uma resposta inflamatória robusta no pós-operatório, traduzida por níveis aumentados de velocidade de sedimentação e CRP com níveis máximos no segundo dia após a cirurgia. No entanto, existem dados limitados em relação ao perfil de libertação de citocinas após um procedimento cirúrgico e em que medida este influencia a resposta fisiopatológica à cirurgia. Assim, um dos objectivos deste estudo foi aprofundar o conhecimento relativamente à cinética da concentração plasmática de vários marcadores inflamatórios no contexto de ATA.

CRP:

No nosso estudo, os níveis plasmáticos pós-operatórios de CRP foram superiores aos níveis basais (20x) mas não se verificaram diferenças entre os grupos com e sem *delirium*. Apesar de não existirem, tanto quanto sabemos, estudos que tenham investigado a associação entre níveis pós-operatórios de CRP e *delirium* no modelo da ATA, os resultados do nosso estudo foram semelhantes aos encontrados por Hudetz *et al.*, que não encontraram qualquer relação entre os níveis pós-operatórios de CRP e *delirium* em cirurgia cardíaca.^[383] Ao contrário,

Burkhart *et al.* descreveram, também em doentes submetidos a cirurgia cardíaca, que o valor máximo de CRP atingido no pós-operatório se associou a *delirium*.^[382] Dois estudos, de pequena dimensão, descreveram níveis mais elevados de CRP durante episódios de *delirium* em doentes com patologia médica aguda^[377, 378] embora estudo não tenha replicado essa associação.^[379]

A CRP tem sido também testada, no pós-operatório, como marcador precoce de complicações infecciosas pós-cirúrgicas e tem sido sugerido que a magnitude de elevação dos seus níveis reflecte o stress cirúrgico.^[345] No entanto, mesmo na ausência de infecção, os níveis plasmáticos de CRP aumentam após a cirurgia, atingindo um pico ao 2º-3º dia e retomando valores normais ao fim de 3 semanas.^[160, 344, 345, 393, 394, 395, 396, 397] Assim, a CRP é usada, juntamente com a velocidade de sedimentação, para excluir infecção da prótese quando ambos os marcadores estão negativos.^[398] Em conclusão, a CRP poderá ser potencialmente útil como marcador de stress cirúrgico mas tem um valor limitado como factor de prognóstico e como marcador de *delirium* pós-cirúrgico. Atendendo a que a produção hepática de CRP depende das citocinas pró-inflamatórias, a existir uma relação entre CRP e *delirium* ela é provavelmente indirecta e um reflexo da acção específica das citocinas.

Citocinas:

Um dos aspectos mais salientes deste estudo foi o facto de se ter verificado uma subida generalizada dos vários marcadores estudados, com uma elevação da IL-6 (12x), IL-8 (1,8x), IL-10 (1,6x), MCP-1 (1,2x) e RANTES (1,1x). Apesar de esperada, esta resposta inflamatória robusta verificada no nosso estudo, traduzida pela elevação simultânea dos vários marcadores, não foi descrita em estudos anteriores. A IL-6 foi a citocina em que se verificou uma subida mais acentuada (12x em relação aos níveis basais), o que está de acordo com o descrito previamente para este marcador. Assim, a maioria dos estudos mostra um aumento de cerca de 25x dos níveis de IL-6 entre as 6 e as 24h após ATA, com um pico de concentração entre as 6 e as 24h após a cirurgia.^[156, 158, 345, 396, 397, 399, 400] Os níveis plasmáticos de IL-6 têm-se revelado potencialmente úteis para reflectir a intensidade do stress cirúrgico e valores aumentados deste marcador estão associados a um pior prognóstico traduzido nomeadamente pela ocorrência de efeitos adversos no pós-operatório.^[398]

Ao contrário da IL-6, os estudos que investigaram a cinética dos níveis plasmáticos IL-1 e ao TNF- α mostram que invariavelmente estes se mantêm inalterados após a cirurgia. A semi-vida do TNF- α é inferior a 20 minutos mas a sua breve presença é suficiente para evocar alterações metabólicas e hemodinâmicas bem como activar a cascata inflamatória. Em

relação à IL-1 β , a sua presença em circulação é ainda mais curta, com uma semi-vida de 6 minutos^[343], o que torna a sua detecção no plasma especialmente problemática. No nosso estudo, tal como em estudos anteriores realizados em cirurgia ortopédica,^[156, 168, 397, 400, 401] verificámos que os níveis destes dois mediadores inflamatórios após a cirurgia não diferiram dos níveis pré-operatórios. Além disso, foram os marcadores nos quais se verificou uma maior proporção de casos de níveis plasmáticos indoseáveis. Assim, estas moléculas, apesar do seu papel crucial na génese da cascata inflamatória, revelam ter pouca utilidade como marcadores inflamatórios periféricos.^[402]

Existem poucos dados relativamente ao perfil da concentração plasmática dos outros mediadores em cirurgia ortopédica. Os estudos disponíveis até ao momento não registaram alterações nos níveis pós-operatórios de IL-2,^[397] IL-8 e IL-12.^[156] em doentes submetidos a ATA. Relativamente à IL-10, foram descritas alterações nos níveis plasmáticos em doentes após traumatismo fechado^[403] mas não no pós-operatório de doentes submetidos a ATA.^[397, 401] Apenas um estudo descreveu que os níveis plasmáticos de MCP-1 diminuem às 6h e normalizam às 48h após ATA.^[397] O resultado do nosso estudo vem de encontro à conhecida fisiopatologia da resposta inflamatória a intervenções cirúrgicas. Juntamente com os efeitos locais, as citocinas produzidas pelos macrófagos extravasam para o sangue desencadeando uma série de efeitos em diversos órgãos que contribuem para a resposta fisiológica à agressão. A acção sinérgica destes mediadores é confirmada, no presente estudo, pelas correlações encontradas nos valores pós-operatórios. Por exemplo, a IL-6 correlacionou-se positivamente com a CRP, o que está de acordo com o papel desta citocina, juntamente com a IL-1 β e o TNF- α , na activação da síntese hepática de proteínas de fase aguda. Adicionalmente, estas citocinas activam a medula óssea, o hipotálamo e as fibras musculares e adipócitos. Isto resulta, respectivamente, no recrutamento de neutrófilos, aumento da temperatura corporal (febre) e mobilização de reservas energéticas. Subsequentemente, verifica-se a expressão, em poucos minutos, de várias moléculas, incluindo prostaglandinas e diversas citocinas.^[350, 401, 404] O papel central da IL-6 na activação da cascata inflamatória foi demonstrado neste estudo pelo elevado número de correlações com outros mediadores. Assim, nos doentes com e sem *delirium*, esta citocina associou-se positivamente com os níveis de IL-8, IL-10 e MCP-1 e negativamente com os valores de RANTES. O grau de activação inflamatória plasmática relaciona-se não apenas com a intensidade do traumatismo cirúrgico mas também com a facilidade com que certos procedimentos promovem a libertação e difusão de mediadores inflamatórios para a corrente sanguínea (ex: cirurgias em órgãos altamente vascularizados).^[177] A produção e libertação simultânea dos diversos

mediadores participantes na cascata inflamatória, frequentemente com a mesma origem (macrófagos, fibroblastos, endotélio) explica ainda as correlações fortes encontradas entre os valores de TNF- α e IL-1 β e entre IL-6, IL-8 e IL-10 que traduzem a sua complexa acção sinérgica pró-inflamatória (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) e anti-inflamatória (IL-10).

Uma das hipóteses subjacentes a este estudo consistia na suposição de que a ocorrência de *delirium* estaria associada a uma resposta inflamatória sistémica exagerada. De facto, estudos anteriores descreveram associações entre *delirium* e alguns marcadores examinados neste estudo, designadamente IL-6, IL-8 e IL-10. Além disso, a resposta inflamatória à cirurgia foi associada, por alguns estudos, ao prognóstico funcional dos doentes após a cirurgia. Assim, num estudo de Hall *et al.*, foi encontrada uma correlação significativa entre a duração da cirurgia e a concentração máxima de CRP mas não de IL-6.^[396] Ao contrário dos marcadores neuroendócrinos, a elevação destes marcadores inflamatórios associaram-se a uma recuperação funcional mais lenta. Isto fundamenta a teoria segundo a qual a resposta inflamatória, mais do que a neuroendócrina, é determinante para a recuperação funcional do doente. Assim, em esperados nos doentes com *delirium* (em relação aos restantes doentes): i) níveis plasmáticos de citocinas aumentados no pós-operatório; e/ou ii) uma maior elevação dos níveis pós-operatórios em relação aos níveis basais. De forma algo inesperada, os resultados obtidos indicam que a relação entre inflamação sistémica e *delirium* não é assim tão óbvia. No período pós-operatório imediato, os níveis plasmáticos de citocinas e a magnitude do seu aumento relativamente aos níveis pré-operatórios foram semelhantes nos grupos de doentes com e sem *delirium*. Ao contrário, num estudo prospectivo, Rudolph *et al.* reportaram um aumento de IL-1 e IL-10 6h e 4 dias após cirurgia cardíaca, em relação aos valores pré-cirúrgicos,^[319] tendo o aumento de IL-10 sido superior nos doentes que desenvolveram *delirium*. Num estudo de van Munster *et al.*,^[168] a prevalência e incidência de *delirium* foi avaliada em doentes internados por fractura da anca, com colheitas seriadas durante o internamento. Os doentes que desenvolveram *delirium* apresentaram níveis superiores de IL-6 e IL-8 antes, durante e depois do episódio em comparação com os doentes sem *delirium*. Os picos nos níveis de IL-6 e IL-8 ocorreram durante e antes do episódio de *delirium*, respectivamente. Num estudo em doentes idosos com patologia médica, Adamis *et al.* verificaram que a ocorrência de *delirium* está associada a baixos níveis de IL-6 e que o IFN- γ se correlaciona com a sua intensidade.^[168] Em cirurgia cardíaca, a ocorrência de *delirium* esteve associada a níveis aumentados de IL-6^[387] no pós-operatório. Por outro lado, outros estudos que exploraram a relação entre a resposta inflamatória e *delirium* foram, tal

como o nosso, negativos. Assim, num estudo transversal com 185 doentes idosos com patologia médica aguda não se verificou qualquer associação entre os níveis plasmáticos de IL-6, IL-8, IL-10 ou TNF- α e *delirium*.^[379] Apenas um estudo, realizado em doente submetidos a cirurgia cardíaca, investigou o papel das quimiocinas na fisiopatologia do *delirium*. Embora o estudo não tenha sido desenhado para determinar o papel de cada mediador específico, os níveis plasmáticos de um painel de quimiocinas 6h após a cirurgia foram significativamente superiores nos doentes com *delirium*.^[384]

A resposta inflamatória induzida pela cirurgia relacionou-se com algumas variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais. As associações entre o ICC, CRP_{pós} e IL-6_{pós} observadas no grupo de doentes com *delirium* indicam que, nestes doentes, a intensidade da resposta inflamatória foi influenciada pelo estado físico geral anterior à cirurgia (ao contrário dos restantes doentes em que essa associação não se verificou). Adicionalmente, a correlação entre a FCM intra-operatória e as concentrações pós-operatórias de IL-1 e CRP, nos doentes com *delirium*, apontam para uma relação estreita entre a resposta inflamatória e a resposta neurovegetativa. A correlação negativa entre a idade e os níveis de TNF- α _{pós} e IL-1 β _{pós} sugere que existirá uma supressão de pelo menos alguns aspectos da fase inicial da resposta inflamatória nos indivíduos mais idosos. No grupo de doentes com *delirium*, os níveis pós-operatórios de Hb correlacionaram-se positivamente com a CRP e IL-6. A interpretação desta associação é dificultada pelo facto de os níveis pós-operatórios de Hb terem sido influenciados não apenas pelas perdas hemáticas associadas ao procedimento cirúrgico como também à transfusão peri-operatória. Como referido no **Capítulo IV**, a redução dos níveis de Hb ocorreu de forma mais significativa nos doentes que não desenvolveram *delirium*, o que pode ser explicado pela maior frequência de transfusão peri-operatória no grupo de doentes com *delirium*. Isso pode explicar por que níveis pós-operatórios de Hb superiores no pós-operatório estiveram associados a níveis aumentados de CRP e IL-6. Verificaram-se ainda associações, embora de dimensão reduzida, entre a contagem de leucócitos e os níveis de IL-8_{pós}, MCP-1_{pós} e de RANTES_{pós} o que estará relacionado com o papel destes mediadores no recrutamento de células inflamatórias em resposta a um insulto cirúrgico.

3.3. Relação entre citocinas pró e anti-inflamatórias

Para avaliar a relação entre citocinas pró e anti-inflamatórias, antes e depois a cirurgia, foi calculada a razão entre os níveis de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8 (citocinas pró-inflamatórias) e

de IL-10 (citocina anti-inflamatória). As citocinas pró-inflamatórias são produzidas sobretudo pelos monócitos e macrófagos, após estimulação antigénica, apesar de poderem ser produzidas por outros tipos de células. A cirurgia pode induzir directamente a produção de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-8 que, por sua vez, estimulam a produção de outras citocinas. Embora a relação entre cada citocina pró-inflamatória e IL-10 não tenha diferenciado os doentes com e sem *delirium*, a soma das razões foi significativamente superior nos doentes com *delirium* para os valores pós-operatórios ($46,69 \pm 43,21$ vs $30,1 \pm 15,13$). Este resultado sugere que o *delirium* está associado a uma resposta imunológica à cirurgia caracterizada por um excesso de produção de citocinas pró-inflamatórias. Deste modo, a razão entre citocinas pró e anti-inflamatórias pode ter utilidade como marcador de *delirium*. O desequilíbrio da relação entre citocinas pró e anti-inflamatórias foi previamente descrito em doentes com síndromas coronárias e apontado como factor de mau prognóstico, estando associado à instabilidade das placas ateroscleróticas.^[405]

Os estudos realizados em animais sugerem que a manifestação clínica de sintomas semelhantes a *delirium* em consequência de um tal desequilíbrio pró-inflamatório resulta provavelmente de interacções celulares e moleculares sinérgicas em diferentes regiões cerebrais e particularmente no hipocampo. Por exemplo, a IL-1 reduz o condicionamento de medo dependente do hipocampo e tem um papel importante nos processos neurofisiológicos da consolidação de memória e, possivelmente, participa na modulação da plasticidade sináptica.^[406] A IL-6 também induz disfunção no hipocampo e animais transgénicos sem IL-6 não apresentam alterações na memória espacial e de trabalho após tratamento com LPS.^[220] Em contraste, a IL-10 parece contrabalançar os efeitos da IL-1 e IL-6, inibindo as consequências comportamentais e cognitivas da infecção periférica.^[223, 225] A diminuição de *brain-derived growth factor* (BDNF) no hipocampo, com aumento do stress oxidativo e disfunção mitocondrial, está relacionada com défice de aprendizagem e de memória, no contexto de neuroinflamação.^[221, 222] Em conjunto, estes dados sugerem que, mesmo na ausência de morte celular significativa, a acção combinada de ROS, citocinas pró-inflamatórias, metaloproteinases, NO e quimiocinas, produzidas localmente em diversas regiões cerebrais, podem induzir alterações funcionais em neurónios tais como disfunção da plasticidade sináptica e défices da potenciação de longo prazo que podem afectar a aprendizagem e a memória.^[407, 408, 409] Além disso, a activação microglial e astrocitária pelos estímulos imunitários periféricos pode afectar a viabilidade das células cerebrais através de vias apoptóticas que promovem um desequilíbrio Bax/Bcl-2.^[197] Em casos fatais de choque

séptico, Sharshar *et al.* descreveram, em cérebros humanos, apoptose neuronal e glial nos centros cerebrais do sistema autonómico correlacionada com a expressão de iNOS endotelial.^[410] Lee *et al.* sugeriram que a activação da amiloidogénese associada à neuroinflamação poderia ser um mecanismo importante implicado na apoptose neuronal e disfunção cognitiva induzida por estímulos inflamatórios periféricos.^[224] Assim, a cascata de eventos que ocorre no SNC após estimulação inflamatória aguda periférica pode afectar a viabilidade neuronal a longo prazo. Animais expostos a uma única dose de LPS ou TNF- α sistémico apresentaram um aumento dos níveis de mRNA TNF- α no cérebro juntamente com perda significativa de neurónios dopaminérgicos na SN observada aos 7 meses (redução de 23%) e com gravidade crescente aos 10 meses após o insulto (redução de 47%).^[199] Atendendo a que a SN apresenta elevada densidade de células microgliais, é provável que a lesão neuronal progressiva de início tardio seja uma consequência da microgliose reactiva e da produção de citocinas.

3.4. Pontos fortes e limitações do estudo

Este estudo tem pontos fortes e limitações. Um ponto forte óbvio deste estudo foi a possibilidade de estudar o perfil de um painel alargado de marcadores inflamatórios através da utilização de uma tecnologia recente. Na maioria dos estudos que até ao momento investigaram o papel de marcadores inflamatórios no *delirium*, foi usado o método de ELISA para determinar os níveis plasmáticos de um número pequeno de citocinas. A citometria de fluxo com dois canais é um avanço recente que permite a determinação simultânea dos níveis de múltiplas citocinas usando uma amostra reduzida (da ordem dos microlitros). Dessa forma foi-nos possível adquirir uma perspectiva geral sobre a cinética e as interações existentes entre as diversas citocinas e inferir o seu papel na resposta inflamatória. Ao mesmo tempo, o grande número de marcadores estudados dificulta a interpretação dos resultados no que respeita à relação entre inflamação e *delirium*. Outra vantagem deste estudo foi o facto de ter sido realizado numa amostra submetida a cirurgia programada. Isso permitiu realizar uma avaliação pré-operatória de base em doentes livres, tanto quanto possível, de fenómenos inflamatórios agudos e fazer determinações antes e após o procedimento cirúrgico cuja magnitude e sequência temporal foi possível controlar. A obtenção de colheitas adicionais, durante o próprio procedimento cirúrgico teria sido útil para caracterizar com detalhe as rápidas flutuações dos níveis de cada marcador durante as primeiras horas.

3.5. Conclusões e perspectivas para o futuro

A evidência relacionada com o papel das citocinas e dos mediadores inflamatórios na fisiopatologia do *delirium* é ainda muito limitada e continua por elucidar. Por um lado, a evidência de estudos em animais suporta claramente um papel das citocinas periféricas como indutoras de fenómenos neuroinflamatórios e sintomas semelhantes aos que ocorrem no *delirium* (revisto acima). Isto é particularmente relevante no contexto do envelhecimento de processos neurodegenerativos. Por outro lado, os resultados de estudos em humanos não confirmam que os marcadores inflamatórios na periferia estejam necessariamente relacionados com a ocorrência de *delirium*. Uma explicação provável para esta aparente contradição é que os níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios não reflectem necessariamente os valores no SNC. Além disso, os estudos actualmente disponíveis foram maioritariamente realizados em doentes com patologia médica ou cirúrgica associada a processos inflamatórios já em evolução (ex: infecções, fractura da anca) e focaram-se num reduzido número de marcadores. Uma explicação para a dificuldade da falta de consistência entre os diferentes estudos é que o paradigma subjacente ao método de avaliar cada marcador inflamatório isoladamente pode não ser o mais correcto. Com efeito, a resposta inflamatória é mediada por uma rede de mediadores inflamatórios inespecíficos que é, sem qualquer dúvida, extremamente complexa e sujeita a diversas interações com outros sistemas fisiológicos. Se as citocinas são elementos indispensáveis à restauração da homeostase, uma actividade excessiva de citocinas pró-inflamatórias ou pré-inflamatórias pode ser prejudicial ao organismo. Os resultados do presente estudo sugerem que, mais do que os níveis isolados de cada marcador inflamatório, é a caracterização do desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias que poderá ter utilidade no esclarecimento da fisiopatologia do *delirium* pós-cirúrgico. Nos últimos anos, várias estratégias têm sido desenvolvidas para modular a resposta imunitária no contexto de lesões traumáticas, incluindo fármacos anti-inflamatórios, imunoestimulação e técnicas de transfusão e procedimentos cirúrgicos que limitam a disfunção imunitária.^[411] De igual forma, alguns agentes com acção farmacológica foram usados com sucesso para reduzir a activação microglial/astrocitária, tal como a produção de mediadores pró-inflamatórios, após administração de LPS, com benefícios na recuperação dos sintomas neuropsiquiátricos associados.^[197, 412, 413, 414] Também em modelos de sépsis experimental existe evidência de que o bloqueio de C5a, um pequeno péptido derivado da activação do complemento, pode prevenir a disrupção da BHE.^[415] A confirmar-se a associação entre um desequilíbrio pró-inflamatório e *delirium*, será importante

Capítulo VI: Marcadores inflamatórios periféricos

determinar o potencial dessas técnicas e agentes farmacológicos para reduzir a incidência e/ou intensidade de episódios de *delirium* pós-cirúrgico.

Capítulo VII

Marcadores periféricos dos eixos
neuroendócrinos: cortisol e IGF-1

1. INTRODUÇÃO

1.1. Eixos neuroendócrinos e stress agudo

A exposição do organismo a diversos factores de stress, tais como traumatismos, cirurgia, inflamação sistémica e dor activa respostas dos principais eixos neuroendócrinos, designadamente o eixo HHSR e o eixo GH/IGF-1.

A activação do eixo HHSR, através da libertação de ACTH, estimula a produção de cortisol e de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) da glândula supra-renal.^[241] Estas hormonas, essenciais para a adaptação geral ao stress, induzem um conjunto de respostas fisiológicas a nível cardiovascular, metabólico e imunitário, no sentido de aumentar a disponibilidade de energia e de permitir uma adaptação rápida a um procedimento cirúrgico.

As respostas associadas à activação simpática e do eixo HHSR incluem aumento da frequência cardíaca e respiratória, aumento do fluxo sanguíneo musculares, mobilização de leucócitos e degradação de reservas energéticas, aumentando os níveis de glicose em circulação. O cortisol tem ainda uma potente acção imuno-supressora e anti-inflamatória, o que aliás se reflecte no seu uso terapêutico em doenças auto-imunes e inflamatórias. As células imunitárias, como os linfócitos, são influenciadas pela presença de catecolaminas libertadas no contexto de stress devido à interacção com os receptores adrenérgicos presentes nestas células.^[416] Assim, existe uma relação bidireccional entre o sistema imunitário e o eixo HHSR. Desde há vários anos é também reconhecido que a activação excessiva ou prolongada do eixo HHSR pode levar a alterações dos níveis de cortisol que são prejudiciais ao organismo e mesmo à recuperação do doente no pós-operatório. Os resultados dos estudos têm sido contraditórios e embora alguns tenham identificado o cortisol como factor de risco independente para complicações pós-operatórias,^[417] outros não replicaram estes resultados.^[396]

Embora a maioria dos estudos tenha incidido sobre o eixo HHSR, estudos em modelos animais e em seres humanos indicam que também o eixo GH/IGF-1 está envolvido da fisiopatologia da resposta ao stress cirúrgico. Após um procedimento cirúrgico, como a ATA, ocorre um estado de “resistência à GH” que induz um estado metabólico caracterizado por catabolismo, perda de tecido muscular e balanço negativo de azoto. Globalmente, isto resulta numa redução dos efeitos metabólicos da GH que são, em parte, mediados pela acção do

IGF-1 produzido no fígado e nos tecidos periféricos. Esta resposta poderá ser benéfica pois mobiliza aminoácidos e glicose de tecidos periféricos, como os músculos ou tecido ósseo, para poderem ser usados na resposta aguda ao stress: neoglicogénese, ciclo da ureia, produção de proteínas de fase aguda, metabolismo oxidativo, proteínas envolvidas na cicatrização e no sistema imunitário.^[229, 234]

1.2. Eixos neuroendócrinos e *delirium*

Os glicocorticóides libertados na corrente sanguínea actuam não apenas à periferia mas também no SNC, depois de atravessarem a BHE, particularmente na amígdala, hipocampo e córtex frontal. A sua acção é crucial para o processamento, codificação e armazenamento de informação associada a estímulos emocionalmente relevantes.^[418] Várias linhas de evidência apontam para que níveis elevados de cortisol estejam associados à ocorrência de *delirium* (hipótese da resposta aberrante ao stress).^[419, 420] Inúmeros estudos realizados em animais e em seres humanos confirmaram que a exposição aguda a níveis elevados de corticosteróides tem um impacto negativo na função cognitiva e, especificamente, na memória declarativa e memória de trabalho.^[421] Existe ainda alguma evidência de que o processo de envelhecimento, que constitui um factor de risco para *delirium*, está associado a alterações na homeostasia do eixo HHSR designadamente a um aumento dos níveis basais de cortisol.^[422] Os estudos que exploraram especificamente a relação entre cortisol e *delirium* descreveram, de forma consistente, que os níveis de cortisol no plasma^[385, 386, 387, 423, 424, 425, 426] e no LCR^[426] estão elevados nos doentes com *delirium*.

Embora os efeitos do IGF-1 tenham sido investigados sobretudo no que respeita à sua acção anabólica periférica, existem recentes evidências, em grande parte inesperadas, de que este mediador, ao atravessar a BHE, pode ter um impacto significativo na função cerebral e desempenho cognitivo. Assim, em várias patologias psiquiátricas (ex: depressão, esquizofrenia e DA) foram descritas alterações do eixo GH/IGF-1. Por outro lado, os níveis plasmáticos de IGF-1 correlacionam-se positivamente com o desempenho cognitivo global e, especificamente, com a velocidade de processamento, funções executivas e memória.^[427] Em conjunto, os efeitos do IGF-1 no SNC contribuem para a “reserva cognitiva” do indivíduo, um conceito que traduz o conjunto de recursos neurofisiológicos subjacentes aos processos cognitivos. Portanto, no contexto de um stress agudo, é admissível que os indivíduos que apresentem alterações mais marcadas no eixo GH/IGF-1 possam ter maior susceptibilidade

para desenvolver complicações, designadamente *delirium*. Curiosamente, o transporte de IGF-1 para o SNC através da BHE é estimulado pelo exercício físico,^[428, 429] um factor protector para *delirium* e declínio funcional durante o internamento.^[430] É também provável que o declínio do eixo GH/IGF-1 associado ao processo de envelhecimento desempenhe, em conjunto com muitos outros factores, um papel importante na diminuição da reserva homeostática que ocorre com a idade influenciando, por exemplo, a resistência da massa óssea e a força muscular.^[238, 431]

Para explorar a relação entre os eixos HHSR e GH/IGF-1 e *delirium*, avaliámos os níveis plasmáticos de cortisol e IGF-1, antes e depois da cirurgia, em doentes idosos submetidos a ATA e comparámos os doentes que desenvolveram *delirium* com os controlos sem *delirium*. Adicionalmente, pretendeu-se alargar o conhecimento da fisiologia do sistema GH/IGF-1 no contexto de um factor de stress metabólico agudo (cirurgia) caracterizado por induzir um estado catabólico.

2. RESULTADOS

2.1. Cortisol

Estatística descritiva e comparação entre grupos

Os valores pré-operatórios do cortisol (Cortisol_{pré}) apresentaram uma distribuição normal ($KS(101)=0,065$; $p= 0,200$) e os valores pós-operatórios (Cortisol_{pós}) desviaram-se na normalidade com assimetria direita ($KS(101)=0,112$; $p=0,003$).

Observou-se que, na amostra total, os níveis de cortisol plasmático no pós-operatório foram significativamente superiores aos do pré-operatório (22,76 [10,28] vs 15,73 [56,12], $p < 0,001$; **Tabela 38**). A mediana dos valores pré-operatórios foi semelhante nos dois grupos (com *delirium* vs sem *delirium*) e a cirurgia induziu um aumento dos valores pós-operatórios em ambos, comparativamente com os níveis de base (**Tabela 38**). No pós-operatório, os doentes com *delirium* apresentaram níveis significativamente mais elevados de cortisol do que os restantes indivíduos (28,38 [16,53] vs 20,13 [8,91], $p= 0,002$; **Tabela 38**).

Uma análise ao perfil individual de resposta do cortisol à cirurgia, considerando a razão entre os valores pós e pré-operatórios (Cortisol_{pós/pré}) permitiu observar que: i) na amostra total, em mais de metade dos doentes a elevação dos níveis pré-operatórios foi superior a 1,8x; ii) no

grupo de doentes com *delirium*, a cirurgia induziu, em metade dos doentes, uma elevação superior a 1,9x; iii) no grupo de doentes sem *delirium*, os valores pós-operatórios foram pelo menos 1,5x superiores aos valores pré-operatórios, em metade dos doentes; iv) verificou-se uma diferença estatisticamente significativa de $Cortisol_{pós/pré}$ entre os dois grupos ($U= 770$, $W= 2850$, $Z= -2,918$, $p= 0,004$).

Na maioria dos doentes (79,2%), a cirurgia induziu uma elevação dos níveis de cortisol basais de 1,01-6,65x (mediana 1,9x), o que ocorreu numa proporção semelhante nos grupos de doentes com e sem *delirium* ($\chi^2(1)= 3,532$; $p= 0,076$), (**Gráfico 5**, a, b). Neste subgrupo de doentes, verificou-se que os doentes com *delirium* apresentaram uma relação entre os valores pós-operatórios e pré-operatórios significativamente superiores (2,39 [1,62]) relativamente aos doentes sem *delirium* (1,79 [0,84]) ($U=562$; $W=1690$; $p=0,037$).

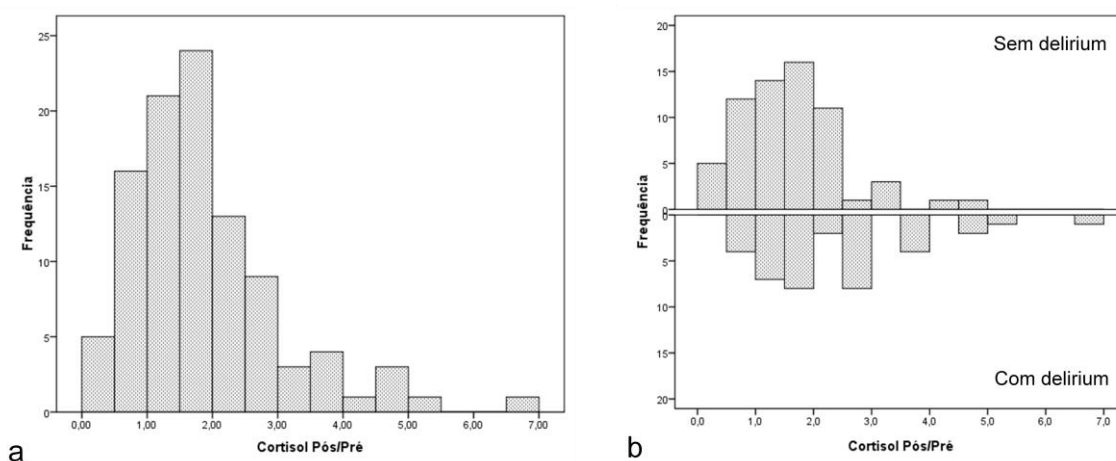


Gráfico 5. Relação entre a concentração plasmática de cortisol no pós e no pré-operatório ($Cortisol_{pós/pré}$)

Em contraste, verificou-se que 20,8% dos doentes tiveram uma resposta caracterizada pela redução dos níveis pré-operatórios, apresentando níveis pós-operatórios que corresponderam a 20-99% dos valores basais (mediana 73%). Embora este perfil de resposta tenha sido menos frequente nos doentes com *delirium* (10,8%) em relação aos controlos (26,6%), a diferença não foi estatisticamente significativa ($\chi^2(1)= 3,532$; $p= 0,076$) e a magnitude do decréscimo foi semelhante nos dois grupos ($U= 20$; $W= 173$; $p= 0,210$). Este perfil de resposta, com redução dos níveis pós-operatórios, esteve associada a níveis de cortisol plasmáticos mais baixos no pré-operatório ($14,05 \pm 6,30$ vs $23,4 \pm 7,70$; $U= 279$, $W= 3519$, $p< 0,001$).

Tabela 38. Concentrações plasmáticas de cortisol e IGF-1

	Pré-operatório			Pós-operatório			Valor p ^b
	Md (AIQ)	M ± DP	Valor p ^a	Md (AIQ)	M ± SD	Valor p ^a	
Cortisol (µg/dL)							
Amostra Total (n= 101)	15,73 (10,28)	15,99 ± 7,60	0,220	22,76 (56,19)	24,68 ± 10,83	0,002	<0,001
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	13,83 (28,45)	14,69 ± 6,85		28,38 (16,53)	29,78 ± 13,31		<0,001
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	16,88 (10,58)	16,74 ± 7,95		20,13 (8,91)	21,73 ± 7,79		<0,001
IGF-1 (ng/mL)							
Amostra Total (n= 101)	115,87 (76,04)	125,15 ± 59,24	0,477	71,89 (63,78)	85,89 ± 46,50	0,639	<0,001
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	101,5 (76,27)	119,28 ± 51,02		76,72 (68,96)	87,29 ± 45,44		<0,001
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	120,63 (75,68)	128,54 ± 60,12		69,51 (61,67)	85,08 ± 47,44		<0,001

Md (AIQ): mediana (amplitude inter-quartis); M ± DP: média ± desvio padrão;

a) Teste Mann-Whitney; b) Teste Wilcoxon;

Na amostra total não se verificou uma correlação entre os valores pré e pós-operatórios ($\rho=0,189$; $p=0,058$). Enquanto o mesmo se verificou no grupo de doentes sem *delirium* ($\rho=0,141$; $p=0,267$) no grupo de doentes com *delirium* observou-se uma correlação positiva entre os valores pré e pós-operatórios ($\rho=0,414$; $p=0,011$).

Usando o MLG, com os valores pós-operatórios logaritmizados, confirmou-se que a regressão dos valores pré e pós-operatórios de cortisol não é homogênea indicando que a relação entre os níveis de cortisol plasmático pré-operatórios (co-variável) e pós-operatórios (variável dependente) diferiu significativamente em função da variável *delirium* ($F(1, 97) = 0,842$, $p=0,039$) (**Gráfico 6**). Assim, no grupo de doentes com *delirium*, observou-se uma relação significativa entre os níveis pré-operatórios e pós-operatórios de cortisol ($F(1,35)=7,690$; $p=0,009$) ao contrário dos restantes doentes em que os valores pré-operatórios não foram preditores dos níveis de cortisol após a cirurgia ($F(1,62)=0,517$; $p=0,475$).

Relação entre valores de cortisol e outras variáveis

a) Valores pré-operatórios

Os valores pré-operatórios de cortisol plasmático não foram influenciados pela idade, género, GDS, MMSE, IB ou ICC. Verificou-se uma correlação positiva com os níveis pré-operatórios de potássio ($r=0,224$; $p=0,024$), glicose ($\rho=0,207$; $p=0,038$), Leucócitos ($\rho=0,222$; $p=0,025$) e Plaquetas ($\rho=0,236$; $p=0,018$).

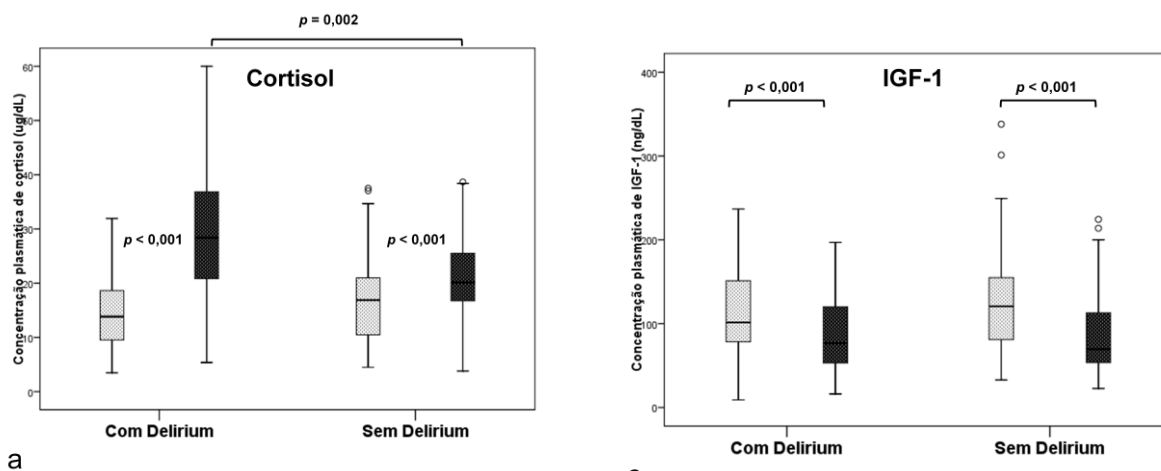
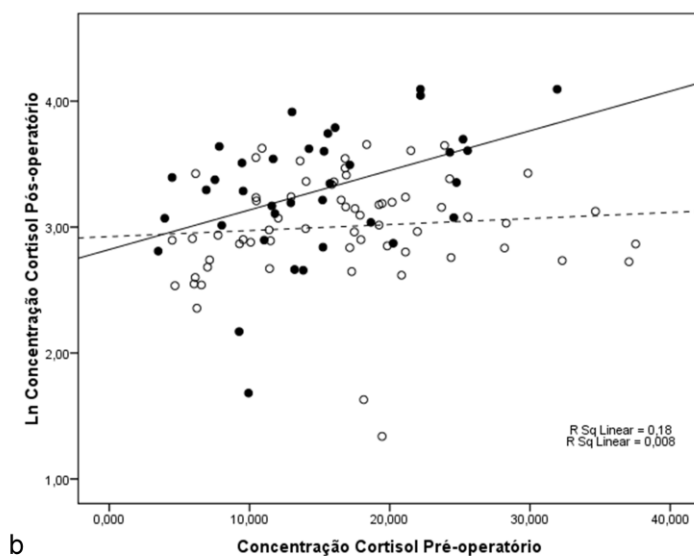


Gráfico 6.

Concentrações plasmáticas de cortisol (a, b) e IGF-1(c) no pré e no pós-operatório.

● — Com delirium ○ --- Sem Delirium

A significância apresentada refere-se aos testes de Mann-Whitney/Wilcoxon.



b) Valores pós-operatórios

No pós-operatório, os níveis de cortisol foram significativamente superiores nos doentes do sexo feminino ($p < 0,001$), sem hábitos alcoólicos ($p = 0,003$), submetidos a anestesia geral ($p = 0,01$), a quem foi administrado succinilcolina ($p = 0,03$) e transfusão peri-operatória ($p = 0,016$). Das variáveis quantitativas avaliadas, observou-se uma correlação positiva entre os níveis de $Cortisol_{pós}$ e o ICC ($\rho = 0,348$; $p < 0,001$), frequência cardíaca intra-operatória média ($\rho = 0,232$; $p = 0,020$) e transfusão peri-operatória ($\rho = 0,250$; $p = 0,012$). No entanto, usando o MLG, verificou-se que os níveis de $Cortisol_{pós}$ não foram influenciados por nenhuma variável estudada.

c) Relação entre níveis pós-operatórios e pré-operatórios ($Cortisol_{pós/pré}$)

Os valores de $Cortisol_{pós/pré}$ associaram-se ao ICC ($\rho = 0,203$; $p = 0,042$), $NF_{pré}$ ($\rho = 0,247$; $p = 0,013$), $ADS_{pré}$ ($\rho = 0,220$; $p = 0,027$) e FC intra-operatória média ($\rho = 0,206$; $p = 0,039$). Outras

variáveis associadas a níveis mais elevados de $\text{Cortisol}_{\text{pos/pré}}$ foram o sexo feminino, a ausência de hábitos tabágicos, ausência de consumos regulares de álcool e transfusão perioperatória. No entanto, estas associações não foram estatisticamente significativas usando o MLG.

2.2. Insulin-like Growth Factor-1

Estatística descritiva e comparação entre grupos

Os valores de IGF-1 desviaram-se da normalidade no pré-operatório ($KS(101)=0,09$; $p=0,043$) e no pós-operatório ($KS(101)=0,153$; $p<0,001$). Ambos os grupos (com e sem *delirium*) apresentavam, antes da cirurgia, níveis plasmáticos idênticos de IGF-1 (**Tabela 38**). Verificou-se uma forte correlação entre os níveis pré e pós-operatórios de IGF-1 ($\rho=0,708$; $p<0,001$), idêntica no grupo de doentes com ($\rho=0,737$; $p<0,001$) e sem *delirium* ($\rho=0,712$; $p<0,001$). Os valores pós-operatórios de IGF-1 ($\text{IGF-1}_{\text{pós}}$) foram significativamente inferiores aos do pré-operatório ($\text{IGF-1}_{\text{pré}}$) para a amostra total e para cada grupo isoladamente (com e sem *delirium*) (**Tabela 38**).

Considerando a razão entre os valores pós e pré-operatórios ($\text{IGF-1}_{\text{pós/pré}}$) observou-se que em mais de metade dos doentes da amostra total os níveis basais foram superiores aos do pós-operatório em pelo menos 1,5x. Não houve diferenças significativas na magnitude da diminuição dos níveis de IGF-1 em qualquer dos grupos de doentes (com e sem *delirium*), ($U=1185$, $W=2460$, $Z=-0,611$, $p=0,541$).

A cirurgia induziu uma redução dos níveis plasmáticos de IGF-1 em 86% dos doentes (75,7% nos doentes com *delirium* e 92,2% nos controlos). Nesses indivíduos, os valores de $\text{IGF-1}_{\text{pós}}$ oscilaram entre 21% a 99% em relação aos níveis basais com uma mediana de 63%, não tendo havido diferenças na magnitude da redução entre os grupos de doentes com e sem *delirium* ($U=814$, $W=2584$, $Z=-0,109$, $p=0,913$). No entanto, em 13,9% dos casos os níveis de IGF-1 aumentaram no pós-operatório, e isso ocorreu numa proporção significativamente mais elevada nos doentes com *delirium* em comparação com os restantes (24,3% vs 7,8%; $\chi^2(1)=5,354$; $p=0,034$). Em metade desses doentes, a relação entre os níveis pós-operatórios e pré-operatórios não excedeu 1,2x.

O perfil de resposta (aumento ou diminuição) dos níveis de IGF-1 após a cirurgia não esteve associado a diferenças dos valores pré-operatórios ($U=476,5$; $W=581,5$; $p=0,193$). Por outro

lado, nos doentes em que os níveis de IGF-1 diminuíram, os valores de IGF-1_{pré} e IGF-1_{pós} foram idênticos nos grupos com e sem *delirium* (IGF-1_{pré}: $U=748$; $W=1154$; $p= 0,479$; IGF-1_{pós}: $U= 786,5$; $W= 1192,5$; $p= 0,720$). O mesmo aconteceu para o grupo dos doentes em que os níveis aumentaram ($U= 19$; $W= 34$; $p= 0,699$ para os níveis pré-operatórios e pós-operatórios).

Relação entre valores de IGF-1 e outras variáveis

a) Valores pré-operatórios

Os valores de IGF-1_{pré} não se associaram a qualquer variável demográfica e clínica (ver **Apêndice**) mas relacionaram-se, numa magnitude reduzida, com os valores de cloro ($\rho= -0,251$; $p= 0,011$), cálcio ($\rho= 0,275$; $p= 0,005$), ALT ($\rho= 0,242$; $p= 0,015$), CK ($\rho= 0,276$; $p= 0,005$), Hb ($r= 0,241$; $p= 0,015$) e INR ($\rho= -0,197$; $p= 0,048$).

b) Valores pós-operatórios

Os níveis de IGF-1_{pós} relacionaram-se com a idade ($\rho= -0,209$; $p= 0,036$) mas não com outras variáveis pré-operatórias (demográficas e clínicas), intra-operatórias, analgesia, transfusão ou parâmetros do hemograma pós-operatório (ver **Apêndice**). Utilizando o MLG, com os valores de IGF-1_{pré} (co-variável) e IGF-1_{pós} (variável dependente) transformados por logaritmização, a idade deixou de estar significativamente associada aos níveis pós-cirúrgicos de IGF-1.

c) Relação entre níveis pós-operatórios e pré-operatórios (IGF-1_{pós/pré}):

Os valores de IGF-1_{pós/pré} estiveram associados ao ICC na amostra total ($\rho= -0,227$; $p=0,022$) e no grupo sem *delirium* ($\rho= -0,336$; $p=0,007$). De igual forma, no grupo de doentes com *delirium* verificaram-se correlações entre IGF-1_{pós/pré} e NF_{pré} ($\rho= 0,386$; $p= 0,018$) e FCM intra-operatória ($\rho= -0,481$; $p= 0,003$). No MLG verificou-se que os valores de IGF-1_{pós/pré} (logaritmizados) estiveram associados por ICC ($F(1,98)= 8,463$; $p= 0,004$) e NF_{pré} ($F(1,98)= 7,839$; $p= 0,006$).

3. DISCUSSÃO

Neste capítulo explorámos a contribuição de dois eixos neuroendócrinos para a fisiopatologia do *delirium* pós-cirúrgico. O eixo HHSR está envolvido na regulação da resposta aguda ao stress, pelo que uma possível disfunção deste eixo pode constituir um importante alvo de pesquisa de biomarcadores em perturbações neuropsiquiátricas. Adicionalmente, a ocorrência de *delirium* está intimamente relacionada com uma falência dos processos de regulação homeostática no contexto de stress agudo. Considerando que o processo de envelhecimento se caracteriza por uma diminuição dos níveis circulantes de IGF-1 e que este mediador está implicado em vários processos neurofisiológicos, poderá existir uma ligação entre *delirium* e IGF-1 de tal modo que um aporte reduzido de IGF-1 ao SNC se traduz por uma maior vulnerabilidade para disfunção cognitiva aguda no contexto de exposição a factores precipitantes. Este estudo demonstrou que: i) a cirurgia induz um aumento generalizado dos níveis plasmáticos de cortisol e que esse aumento tem uma magnitude significativamente superior durante um episódio de *delirium*; ii) a resposta fisiológica do eixo GH/IGF-1 ao stress cirúrgico caracterizada pela diminuição dos níveis plasmáticos de IGF-1 foi menos frequente nos doentes com *delirium*.

3.1. Cortisol

A produção de corticosteróides e de catecolaminas pela glândula supra-renal, com um consequente aumento dos níveis plasmáticos de cortisol, é uma componente essencial da activação do eixo HHSR em resposta à agressão cirúrgica. Isso traduziu-se, no presente estudo, pela elevação dos níveis de cortisol plasmático na colheita pós-operatória nos doentes com e sem *delirium*. Adicionalmente, nos doentes com *delirium* a magnitude dessa elevação foi significativamente superior (1,9x vs 1,5x). Este resultado vem ao encontro da restante literatura científica que se debruçou sobre a relação entre o eixo HHSR, hormonas de stress e *delirium*. Assim, estudos realizados em doentes submetidos a cirurgia abdominal, ortopédica e cardíaca demonstram que os níveis de cortisol no plasma^[385, 386, 387, 423, 424, 425, 426] e no LCR^[426] se encontram consistentemente aumentados, no pós-operatório, em doentes com *delirium*. Os resultados obtidos no nosso estudo permitem estimar, de forma mais específica, os efeitos do cortisol na fisiopatologia do *delirium* do que os estudos anteriores. De facto, ainda que implicando uma menor potência do estudo, a exclusão deliberada de doentes com demência aumentou a especificidade dos resultados pois as alterações psicopatológicas

observadas no pós-operatório poderiam ser, de outro modo, atribuídas a outros factores para além do episódio de *delirium*.

O conhecimento científico actual não permite explicar adequadamente em que medida uma libertação exagerada de cortisol no contexto de um procedimento cirúrgico pode levar às alterações clínicas características de *delirium*. No entanto, está bem estabelecido que a elevação aguda dos níveis de corticóides endógenos está associada a alterações cognitivas, designadamente: i) a um reforço de consolidação da memória relativa a experiências emocionalmente relacionadas com o estímulo gerador de stress; ii) alterações na memória de trabalho e défices de evocação de memória declarativa não relacionado emocionalmente com o factor de stress (ex: lista de palavras neutras).^[421] Assim, não é surpreendente que os doentes mantenham memórias vívidas e detalhadas acerca da sua experiência durante um episódio de *delirium*. De facto, um estado confusional agudo é habitualmente recordado como um período dominado por emoções mistas associadas a memórias recentes ou antigas de acontecimentos, locais, e pessoas com dissolução do tempo e do espaço, organizadas numa narrativa oniróide. Embora isso possa ser algumas vezes difícil de expressar em palavras, para a maioria dos doentes o *delirium* constitui uma experiência negativa que induz desconforto mesmo após a recuperação e geradora de preocupação acerca do que aconteceu.^[432] Inúmeras evidências obtidas em modelos animais mostram que o reforço da memória de longo prazo relacionada com experiências emocionalmente relevantes, como o *delirium*, está relacionado com a libertação de hormonas do stress durante essas experiências. Assim, estudos recentes revelam que os níveis elevados de cortisol endógeno associada activação noradrenérgica induzem uma interacção funcional entre a região medial do córtex pré-frontal e o complexo basolateral da amígdala, onde se localizam receptores glicocorticóides, e subsequente activação de outras regiões cerebrais, incluindo o hipocampo, estriado e neocórtex.^[433, 434] Os défices de evocação de memória declarativa associados à exposição aguda a corticóides ocorrem por mecanismos dependentes do hipocampo.^[418] É igualmente claro que a relação entre cortisol e desempenho cognitivo não é linear mas depende da ocupação relativa dos receptores tipo I e II. Assim, o desempenho cognitivo é óptimo quando os receptores tipo I (favorecedores de potenciação de longo prazo) estão totalmente ocupados e os de tipo II (favorecedores de depressão de longo prazo) estão apenas parcialmente ocupados (relação I/II elevada). Os défices de evocação de memória declarativa (de material não emocionalmente relacionado com o factor de stress) surgem quando os níveis de corticóides se reduzem ou se elevam substancialmente, alterando a relação I/II.^[418] Esta diminuição da relação I/II traduz-se por alterações na memória de trabalho (dependente

de áreas pré-frontais) e na memória declarativa (dependentes do hipocampo) segundo o conteúdo emocional dos estímulos.

Portanto, a hora do dia (manhã vs tarde), os níveis basais de cortisol plasmático e o contexto emocional podem ser factores relevantes na determinação dos efeitos do cortisol endógeno na função cognitiva na sequência de um factor de stress como a ATA. Por exemplo, um doente submetido a um procedimento cirúrgico durante a manhã poderá apresentar um desempenho cognitivo deficitário, enquanto se o mesmo factor de stress aplicado durante a tarde poderá não ter impacto negativo na função cognitiva. A activação da região anterior do hipocampo, associada à realocação de redes neuronais localizadas no córtex pré-frontal, é também crucial na regulação da memória de trabalho no contexto de stress agudo, tal como comprova um estudo recente de neuroimagem funcional.^[435] Este tipo de memória parece ser ainda mais sensível do que a memória declarativa aos efeitos da elevação aguda dos corticóides.^[418, 436, 437] A memória de trabalho é particularmente relevante no *delirium* pois corresponde a um mecanismo cognitivo que permite a retenção de um conjunto limitado de informação durante um período limitado de tempo. É, portanto, um conceito intimamente relacionado com a atenção pois implica a supressão de informação relevante.

A medição dos níveis pré e pós-operatórios de cortisol em todos os doentes permitiu esclarecer pormenorizadamente os perfis na resposta do eixo HHSR à cirurgia. Assim, a elevação média dos níveis pós-operatórios de cortisol, em relação aos valores basais, observada na amostra e em cada grupo isoladamente corresponde a dois perfis distintos de doentes. Por um lado, a maioria dos doentes (89,2% no grupo com *delirium* e 73,4% nos controlos) respondeu com uma elevação dos níveis de cortisol à intervenção cirúrgica, que teve uma magnitude significativamente superior nos doentes que desenvolveram *delirium* (1,9x vs 1,5x). Numa minoria de doentes os níveis pós-operatórios foram inferiores aos valores basais. Estes doentes apresentaram, em relação aos primeiros, níveis reduzidos de cortisol no pré-operatório, o que aponta para diferenças no estado de activação do eixo HHSR antes da cirurgia. A maior frequência desta “resposta embotada” no grupo de doentes sem *delirium* (26,6%) pode justificar o facto de apenas no grupo de doentes com *delirium* se ter verificado uma correlação positiva entre os valores pré e pós-operatórios, sugerindo uma resposta mais robusta nestes.

A variabilidade da resposta do eixo HHSR ao stress cirúrgico pode ser explicada por factores ambientais e factores individuais. Assim, para além da variável *delirium*, outras variáveis

determinaram os níveis de cortisol pós-operatório: níveis pré-operatórios, género, succinilcolina e frequência cardíaca intra-operatória média. No entanto, apenas o uso de succinilcolina esteve também associado a uma maior prevalência de *delirium* (ver Capítulo IV). Isso sugere que a associação encontrada entre o uso de succinilcolina e a ocorrência de *delirium* pode ser explicada, pelo menos parcialmente, por uma maior activação do eixo HHSR nesses doentes. As doentes do sexo feminino apresentaram níveis superiores de cortisol pós-operatório, mesmo após controlar os valores pré-operatórios, em comparação com os doentes do sexo masculino. Apesar disso, não se observou uma diferença na frequência de *delirium* entre os dois sexos, o que sugere a existência de diferenças tanto na activação do eixo HHSR como na sensibilidade aos efeitos do cortisol na função cognitiva entre os dois géneros. De facto, dados de experimentação animal e estudos em seres humanos comprovam que existem diferenças marcadas no padrão de resposta do eixo HHSR, o que tem sido atribuído ao efeito directo das hormonas sexuais.^[438] Mesmo durante a fase pós-menopáusia, as mulheres são mais sensíveis à estimulação com CRH, apresentando níveis de cortisol mais elevados do que os homens da mesma idade.^[439] É provável que estas diferenças sejam explicadas pela interacção entre variantes genéticas dos vários componentes do eixo HHSR (ex: receptores glicocorticóides) com o ambiente celular e hormonal específico de cada sexo. Assim, uma diversidade de genes, incluindo os que regulam o eixo HHSR, apresenta uma penetrância e expressões diferenciais no sexo masculino comparativamente ao feminino, com efeitos diversos ou mesmo opostos.^[440] Outros factores que se associaram a níveis aumentos de cortisol no pós-operatório foram o ICC, a frequência cardíaca intra-operatória média e a transfusão peri-operatória. Contudo, só a frequência cardíaca demonstrou ter estado associada aos valores pós-operatórios de cortisol após correcção para os valores pré-operatórios. Esta correlação positiva, embora de pequena dimensão, é compatível com a resposta hormonal e simpática (com libertação de catecolaminas) ao stress cirúrgico.

Neste estudo, os doentes que desenvolveram *delirium* apresentavam níveis semelhantes de cortisol plasmático aos restantes doentes antes da cirurgia. Aos contrários de outros estudos,^[441] não encontramos uma relação entre níveis basais de cortisol e desempenho cognitivo. Isso deveu-se, provavelmente, à pouca sensibilidade do MMSE na avaliação de alguns domínios cognitivos. Embora os níveis de cortisol não se tenham correlacionado com a contagem de leucócitos no pós-operatório, ambos os marcadores se associaram a *delirium*. A leucocitose é um fenómeno bem documentado no contexto de stress agudo como exercício

físico, stress psicológico ou infecção sistémica. No entanto, o mecanismo subjacente à migração das células imunitárias para a circulação continue por esclarecer. Alguns estudos focaram-se na relação entre as catecolaminas, no papel dos receptores adrenérgicos e na expressão de moléculas de adesividade celular nos leucócitos.^[442] Poucos estudos investigaram o papel do cortisol nas alterações imunológicas da resposta ao stress agudo no contexto de uma cirurgia. Existem evidências que o cortisol tem um efeito inibitório na transcrição de HLA-DR, levando à conseqüente alteração fenotípica e funcional nas células CD14.^[443]

Estes resultados confirmam, globalmente, que níveis elevados de cortisol estão associados a disfunção cognitiva, no contexto de stress agudo, podendo ser enquadrados na hipótese da *resposta aberrante ao stress*.^[420] Assim, embora a produção de cortisol seja essencial para a resposta fisiológica a um factor de stress agudo, a activação exagerada do eixo HHSR, com níveis elevados de cortisol, podem induzir disfunção cognitiva e precipitar os sintomas de *delirium*. Um dos mecanismos que pode explicar o maior aumento do cortisol nos doentes com *delirium* é uma desregulação do mecanismo de retro-controlo negativo que regula o eixo HHSR e que é fundamental pela normal fisiologia da resposta ao stress.^[420] O hipocampo pode constituir um dos elementos centrais na relação entre a produção exagerada de cortisol e a disfunção cognitiva observada durante um episódio de *delirium*. De facto, esta estrutura está envolvida nos processos de aprendizagem e memória e nela se localizam receptores dos corticóides tipo I e II cuja activação promove o *feed-back* negativo do eixo HHSR.

3.2. *Insulin-like Growth Factor-1*

Um outro objectivo deste capítulo era estudar a influência do eixo GH/IGF-1 no *delirium* pós-cirúrgico. Por um lado, esperávamos que baixos níveis basais de IGF-1 no plasma constituíssem um factor de risco para *delirium*. Por outro lado, vários estudos em animais e seres humanos indicam que o eixo GH/IGF-1 está envolvido da fisiopatologia da resposta ao stress cirúrgico. Assim, através da colheita pós-operatória, pretendemos observar a cinética do IGF-1 plasmático no contexto de um stress agudo e relacionar esta resposta com a ocorrência de *delirium*.

Ao contrário de estudos que relacionaram baixos níveis basais de IGF-1 e *delirium* em doentes com patologia médica,^[380, 444] não encontramos, tal como Lemstra *et al.*,^[321] qualquer

associação entre *delirium* e níveis plasmáticos de IGF-1 no pré-operatório. É sabido que acção do IGF-1 plasmático a nível do SNC é vasta, estando envolvido nomeadamente em mecanismos de neuroprotecção, neurotransmissão e plasticidade neuronal. De facto, estudos realizados em animais demonstram que a administração periférica de IGF-1 tem um efeito trófico generalizado no hipocampo, promovendo a proliferação neuronal, glial e angiogénese mesmo na idade adulta.^[445] Sob condições de stress agudo, as funções neuroprotectoras do IGF-1 ocorrem através da inibição da apoptose de vários tipos de células incluindo neurónios, por intermédio das vias PI3K/Akt ou MAPK/Erk.^[428] O eixo GH/IGF-1 interfere ainda, a nível central, com os principais sistemas de neurotransmissores designadamente o dopaminérgico e colinérgico. Adicionalmente, têm sido evidenciados outros mecanismos através dos quais o eixo GH/IGF-1 actua no SNC: comunicação intercelular astrocitária, regulação do metabolismo da glicose, ultra-estrutura dendrítica e perfusão cerebral.^[428] Na nossa amostra seleccionada de doentes cirúrgicos, sem comorbilidades médicas significativas, os níveis plasmáticos de IGF-1 antes da cirurgia eram equivalentes nos indivíduos que vieram a desenvolver *delirium* comparativamente com os restantes. Isto indica que nos dois grupos a reserva cognitiva era semelhante e que, portanto, a ocorrência de *delirium* não se deveu a diferenças na vulnerabilidade do SNC ao stress cirúrgico. Isto está de acordo com o facto de não se terem encontrado diferenças entre os grupos no desempenho cognitivo basal avaliado pelo MMSE. Tem sido também sugerido que o IGF-1 é um marcador fiável, mais do que a albumina ou a transtirretina, para avaliar o estado nutricional proteico em indivíduos sem condições inflamatórias agudas.^[446] Assim, a ausência de diferenças dos níveis plasmáticos pré-operatórios de IGF-1 nos dois grupos sugere que a ocorrência de *delirium* não se deveu a diferenças no estado nutricional entre os indivíduos.

Neste estudo, os níveis basais de IGF-1 não se associaram, de forma estatisticamente significativa, com a idade ou com o sexo. Vários estudos anteriores apontam para um declínio de IGF-1 associado ao processo de envelhecimento mas confirmam que o sexo não influencia a concentração plasmática basal de IGF-1.^[447] Apesar de tudo, verificou-se uma correlação positiva, de pequena dimensão, entre a idade e os níveis pós-operatórios de IGF-1 que deixou de se observar após correcção para os valores pré-operatórios. O mecanismo pelo qual a idade influencia os níveis de IGF-1 em circulação é através de uma redução da actividade do eixo GH/IGF-1.^[448] Os resultados do nosso estudo sugerem que as alterações do eixo GH/IGF-1 associadas ao envelhecimento foram subtis para o grupo etário considerado.

Vários estudos transversais têm evidenciado que os níveis plasmáticos de IGF-1 se associam positivamente ao desempenho cognitivo, sobretudo na velocidade de processamento, funções executivas e memória.^[427] Num estudo prévio, os níveis séricos de IGF-1 apresentavam-se reduzidos em doentes com DA e demência vascular, correlacionando-se positivamente com a classificação no MMSE.^[248] No nosso estudo, à semelhança de Lemstra *et al.*,^[321] não encontramos qualquer associação entre os níveis pré-operatórios de IGF-1 e o MMSE embora este teste não avalie adequadamente os domínios cognitivos que apresentam maior relação com este biomarcador.

No que se refere aos valores plasmáticos de IGF-1 no pós-operatório, observámos uma redução dos níveis médios de IGF-1 em comparação com o pré-operatório. A análise do perfil individual permitiu ainda constatar a existência de dois perfis de resposta dos níveis plasmáticos de IGF-1. Na maioria dos doentes (86%) a cirurgia induziu uma redução de 37% nos níveis plasmáticos de IGF-1. No entanto, este perfil de resposta foi menos frequente no grupo de doentes com *delirium* sendo que em 24% destes doentes se verificou uma subida dos níveis plasmáticos de IGF-1 em 1,2x relativamente aos níveis basais (nos restantes doentes a subida ocorreu em apenas 7,8% dos casos). Atendendo a que os níveis de IGF-1 apresentam uma grande estabilidade diária, as alterações observadas no nosso estudo no eixo GH/IGF-1 são muito provavelmente o resultado de um conjunto de factores associados à cirurgia (ex: défice energético, inflamação, privação de sono) sendo difícil discernir em que medida cada factor contribuiu para as alterações encontradas. A redução dos níveis plasmáticos de IGF-1 é um fenómeno descrito de forma consistente em doentes internados em UCI e após alguns tipos de procedimentos cirúrgicos (abdominal,^[449] cardíaca^[450, 451] e artroplastia^[452]) e de anestesia.^[453] Vários estudos demonstram que esta redução dos níveis plasmáticos de IGF-1 reflecte a supressão do eixo GH/IGF-1 em resposta ao stress agudo. A nível central, verifica-se uma activação do hipotálamo-hipófise com aumento de produção de GH, provavelmente em resposta à ausência de somatostatina e do *feed-back* inibitório de IGF-1.^[229, 233] Periféricamente, os níveis circulantes de IGF-BPs são também afectados pela acção combinada de vários factores incluindo insulina, glucagon, catecolaminas, e citocinas.^[453] Estudos pré-clínicos demonstram que a redução de IGF-1 circulante após um estímulo inflamatório sistémico agudo (LPS) é secundário à diminuição da expressão do gene do IGF-1 a nível hepático, um efeito mediado pelo NO.^[454, 455] Após uma cirurgia, ocorre uma redução da disponibilidade de receptores de GH e da proteína de ligação da GH (*growth hormone binding protein*, GHBP) nos tecidos periféricos (ex: tecido muscular).^[450, 455] Para

além deste mecanismo que provoca uma diminuição da produção de IGF-1, diversas hormonas, citocinas pró-inflamatórias e estados de hipoxia influenciam a produção hepática de *insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1).^[448, 457, 458] Esta proteína de transporte do IGF-1 faz parte de uma família que inclui 6 tipos de proteínas homólogas.^[459, 460] Mais de 80% do IGF-1 circulante encontra-se ligado ao complexo ternário da IGFBP-3, uma proteína que não atravessa o endotélio. Os restantes 20% de IGF-1 liga-se a outras IGFBPs ou apresenta-se em forma livre (<1%). São os níveis de IGFBP-1 determinam a fracção livre de IGF-1 circulante, a única que pode atravessar a parede endotelial e assim ficar disponível nos tecidos alvo.^[460] Assim, de forma indirecta, as alterações na síntese e semi-vida das IGFBPs têm como efeito final uma redução da semi-vida do IGF-1.^[461, 462, 463, 464] Existem ainda evidências que o TNF- α em circulação induz um estado de resistência à insulina a nível hepático^[465] e no tecido muscular^[447] que é pelo menos em parte devido a um rápido aumento da actividade *c-Jun N-terminal Kinase* com consequente fosforilação da serina do *Insulin Receptor Substrate 1* (IRS-1) e redução da transmissão da via fosfatidilinositol 3 cinase PI3K/Akt. O facto de, numa proporção significativamente maior de doentes com *delirium* não ter ocorrido uma diminuição dos níveis plasmáticos de IGF-1, indica que nestes doentes existiu uma desregulação da resposta do eixo IGF-1. Adicionalmente, existe uma ligação estreita entre os níveis de IGF-1 e o estado nutricional e catabólico do indivíduo. No contexto de uma cirurgia como a ATA, os doentes são submetidos a um período de jejum suficientemente longo (10-16h) para induzir um estado catabólico nas reservas de glicose e no metabolismo da ureia. Este facto, que constitui um factor de stress adicional à cirurgia propriamente dita, leva a uma redução dos níveis de insulina, aumento de IGFBP-1 e aumento de cortisol.^[452] Neste estudo, não se evidenciou a influência de factores pré, intra ou peri-operatórios, incluindo o tipo de anestesia, nos níveis de IGF-1. Além disso não é possível esclarecer a duração do estado de resistência à GH após a cirurgia dado que, não tendo sido esse o seu objectivo, não se fizeram determinações dos níveis de IGF-1 ao longo do pós-operatório.

3.3. Limitações do estudo

Algumas limitações devem ser tidas em conta na discussão dos resultados. Neste estudo a determinação do cortisol plasmático foi realizada aproximadamente à mesma hora (7h30 – 8h00). No entanto, os níveis de cortisol variam não propriamente com a hora do dia mas de acordo com a hora do despertar.^[466] Outra limitação é o facto de os níveis pré-cirúrgicos não reflectirem exactamente os níveis basais de cortisol pois vários estudos indicam que os indivíduos apresentam uma activação significativa do eixo HHSR quando expostos a mudanças importantes no seu ambiente, com o que é o caso de um internamento hospitalar. Acresce que os idosos são mais reactivos a este factor ambiental do que os sujeitos mais jovens.^[418] Os níveis de IGF-1 no plasma têm sido usados como bom indicador da actividade do eixo GH/IGF-1. No entanto, o IGF-1 plasmático que deriva maioritariamente da produção hepática, pode não reflectir adequadamente o nível de IGF-1 produzido nos tecidos periféricos em resposta à acção da GH. Além disso, os valores plasmáticos de IGF-1 não traduzem os efeitos do eixo GH/IGF-1 em alguns tecidos onde a GH actua directamente.

3.4. Conclusões e perspectivas para o futuro

Os resultados deste estudo confirmam que o *delirium* está associado a níveis plasmáticos aumentados de cortisol (sugerindo um excesso de activação do eixo HHSR). Em continuidade com as observações efectuadas em diferentes populações clínicas, os dados do presente estudo demonstram a utilidade do IGF-1 para monitorizar o stress metabólico agudo induzido pela ATA. Descrevemos, pela primeira vez na literatura, que a resposta fisiológica do eixo GH/IGF-1 ao stress cirúrgico caracterizada pela diminuição dos níveis plasmáticos de IGF-1 foi menos frequente nos doentes com *delirium*.

A desregulação nestes eixos neuroendócrinos pode levar a uma disfunção do SNC, não apenas pelo efeito directo do cortisol e IGF-1, mas também pela perturbação no aporte de glicose e aminoácidos, indispensáveis ao metabolismo do SNC e como substrato para síntese de proteínas e neurotransmissores. As alterações no eixo GH/IGF-1 no contexto de stress agudo podem ser contrariadas pela suplementação com aminoácidos durante a cirurgia ou com glicose/insulina pré-operativamente, com reflexos positivos no risco de complicações e tempo de hospitalização.^[443, 464, 467] Apesar de, no nosso estudo, a magnitude média das alterações do eixo GH/IGF-1 ter sido semelhante no grupo de doentes com *delirium* e nos

controles sem *delirium*, a relevância clínica destas intervenções no âmbito da prevenção de *delirium* é uma questão a determinar no futuro. A administração de glicose com insulina antes da cirurgia atenua ainda a elevação pós-cirúrgica de cortisol apontando para uma associação entre os dois eixos neuroendócrinos no contexto da resposta de stress agudo.^[464] Tendo em consideração a associação entre níveis elevados de cortisol e *delirium*, uma questão relevante é determinar se esta pode ser uma estratégia possível para reduzir a resposta exagerada do eixo HHSR. A supressão farmacológica da produção de cortisol endógeno poderia contrabalançar os efeitos adversos induzidos pela activação exagerada do eixo HHSR no SNC. No entanto, isso poderia também comprometer os efeitos benéficos dos glicocorticóides na resposta ao stress agudo. Além disso, não parece ser possível, de momento, identificar previamente os doentes que beneficiariam de tal intervenção. Tal como em relação aos sintomas psiquiátricos associados ao uso de corticosteróides (ex: depressão, mania, psicose) não são claros os mecanismos pelos quais níveis elevados de cortisol podem desencadear os sintomas de *delirium*. Uma possibilidade alternativa, baseada em modelos animais, é modular a libertação de glutamato no SNC induzida pela acção dos corticóides. Assim, fármacos que inibem a libertação de glutamato, que antagonizem os receptores NMDA ou que aumentem a recaptação de glutamato previnem as alterações no hipocampo associadas ao uso de corticosteróides^[468] e podem ser potencialmente úteis na área do *delirium*.

Capítulo VIII

Marcadores de lesão do Sistema Nervoso Central

1. INTRODUÇÃO

A BHE é uma estrutura que desempenha um papel crucial na comunicação entre a periferia e o SNC. No contexto de diversos factores de stress, incluindo estímulos inflamatórios periféricos agudos, a BHE está activamente envolvida em diversos processos que resultam na activação de células microgliais e astrocíticas no SNC. A relevância da BHE em perturbações neuropsiquiátricas como o *delirium* continua, no entanto, a ser pouco conhecida.

1.1. Marcadores de lesão da barreira hemato-encefálica

Anatomicamente, o lúmen capilar está separado no tecido nervoso pelas células endoteliais, pericitos, lâmina basal e astrócitos. A presença de *tight junctions* (TJ) nas células endoteliais é uma das características que distingue a BHE da microvasculatura periférica e é determinante para a manutenção de uma baixa permeabilidade para-celular. As TJ são compostas por proteínas transmembranares, localizadas nas regiões baso-laterais das membranas celulares, incluindo moléculas de adesão juncional (*Junctional Adhesion Molecules, JAM*), ocludina e claudinas (**Tabela 39**).^[469, 470] As *adherens junctions* (AJ), adjacentes às TJ, constituem uma estrutura adicional dependente da interacção entre caderinas dependentes de cálcio. Em conjunto, estas estruturas restringem muito significativamente a difusão de moléculas hidrofílica através da BHE para o cérebro. Proteínas acessórias localizadas no citoplasma são responsáveis pela conexão estrutural entre as TJ e AJ com o citoesqueleto. Adicionalmente, possuem também funções regulatórias e de transdução que influenciam vários processos celulares tais como a expressão de genes.^[471] As propriedades das TJ, designadamente a permeabilidade para-celular e a localização das suas proteínas constitutivas, são reguladas por múltiplas vias de transdução e sinalização intracelulares (**Tabela 39**). Estas incluem a fosforilação de proteínas transmembranares e citoplasmáticas bem como vias envolvendo a PKC, PKA, cAMP, proteínas G e Rho.

A estrutura microscópica e a função da BHE podem ser afectadas por numerosas condições patológicas com origem no SNC ou nos órgãos periféricos. A hipoxia/isquémia cerebral, estados neuroinflamatórios, infecções periféricas ou neoplasias no SNC estão associadas a disfunção e a permeabilidade aumentada da BHE.^[472, 473]

Tabela 39. Estrutura molecular da barreira hemato-encefálica

Proteína	Estrutura e localização	Função
Proteínas transmembranares		
Claudinas	20-242 kDa 4 domínios transmembranares	Liga-se à claudina da membrana adjacente sendo um componente fundamental da TJ. Liga-se a ZO-1, ZO-2, ZO-3 e a outras proteínas regulatórias.
Ocludina	60-65 kDa 4 domínios transmembranares	Interage com ocludina da membrana adjacente. Liga-se a ZO-1, ZO-2, ZO-3 e a outras proteínas regulatórias.
JAM	40 kDa Superfamília das Imunoglobulinas Um domínio transmembranar com domínio extra-celular consistindo em 2 voltas “imunoglobulina-like”	Interage com JAM da membrana adjacente. Liga-se a ZO-1, AF6, PAR-3, MUPP-1 e a outras proteínas regulatórias.
Caderinas	Moléculas envolventes da membrana	Moléculas de adesão dependentes de cálcio que formam a AJ.
Proteínas citoplasmáticas		
ZO-1	220 kDa, 160 kDa, 130 kDa	Ligação e ancoragem a proteínas membranares do citoesqueleto.
ZO-2	3 domínios PDZ + 1 domínio SH3 +	
ZO-3	domínio guanil cinase-like	
Cingulina	140-160 kDa	Ligação a ZO, miosina, JAM e AF6.
7H6	155 kDa	Dissocia-se reversivelmente da TJ em condições de depleção de ATP.
AF6	180 kDa	Interação directa com ZO-1
Cateninas	102kDa	Proteínas de suporte que mediam a ligação entre as caderinas e o citoesqueleto. Envolvidas na transdução de sinal.

ATP: adenosina trifosfato; TJ: *tight-junction*; ZO: *zonula occludens*

Actualmente, só é possível avaliar a integridade da BHE *in vivo* através de técnicas invasivas ou dispendiosas tais como ressonância magnética, TAC com contraste ou punção lombar. Uma estratégia alternativa consiste na detecção de alterações na composição do sangue que indicam compromisso da BHE ou de lesão do SNC. Idealmente, esses marcadores não deverão ser detectáveis em condições normais e, em resposta a agressões, os seus níveis deverão subir proporcionalmente à magnitude das lesões. O perfil da concentração plasmática de um marcador de lesão neuronal está dependente não apenas do grau de lesão do SNC mas também do facto de a disrupção da BHE ocorrer antes ou depois da lesão do SNC.^[474]

1.2. Marcadores plasmáticos de lesão glial e neuronal

Algumas proteínas presentes no SNC têm recebido particular atenção como marcadores de disfunção cerebral, designadamente a sub-unidade γ da enolase (NSE) e a sub-unidade β da proteína S-100 (S-100 β). Em indivíduos saudáveis estas proteínas estão presentes em

concentrações muito baixas no plasma enquanto no contexto de diversas patologias do SNC são libertadas em circulação e a sua concentração plasmática aumenta.

Tabela 40. Estudos clínicos com marcadores plasmáticos de lesão glial e neuronal

Autor	Amostra	Proteínas	Resultados
Fassbender ^[477]	24 doentes com AVC isquémico agudo + controlos	NSE, S-100 β	Subida dos níveis plasmáticos dos 2 marcadores mas apenas S-100 β se associou à extensão das lesões e à gravidade dos sintomas neurológicos.
Gao ^[484]	18 doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária	NSE, S-100 β	Pico de níveis plasmáticos de NSE e S-100 β no fim do <i>by-pass</i> . Regresso dos níveis para valores normais no segundo dia após a cirurgia.
Mielck ^[485]	25 doentes submetidos a cirurgia coronária	NSE, S-100 β	Elevação dos níveis plasmáticos de S-100 β e de NSE durante e após CEC.
Bonacchi ^[486]	42 doentes submetidos a cirurgia coronária (com e sem CEC)	NSE, S-100 β	Elevação dos níveis plasmáticos de S-100 β e NSE no pós-operatório, significativamente superiores nos doentes submetidos a CEC.
Nguyen ^[480]	170 doentes com sépsis e choque séptico	NSE, S-100 β	Níveis plasmáticos aumentados de NSE e S-100 β associados a disfunção multi-orgânica e mortalidade. Níveis plasmáticos de S-100 β correlacionados com ocorrência de encefalopatia e número de lesões vasculares no SNC.
Herrman ^[478]	32 doentes com AVC agudo	S-100 β , GFAP	Níveis plasmáticos de S-100 β e de GFAP correlacionados com o volume das lesões cerebrais e estado neurológico à data da alta.
Kapural ^[487]	2 doentes submetidos a disrupção da barreira hemato-encefálica hiperosmótica	NSE, S-100 β	Níveis plasmáticos de S-100 β aumentados após a intervenção. Níveis plasmáticos de NSE inalterados.
Kanner ^[488]	6 doentes submetidos a disrupção da barreira hemato-encefálica hiperosmótica	S-100 β	Níveis de S-100 β correlacionados com os sinais clínicos e imagiológicos de disrupção da BHE.
	51 doentes com neoplasias do SNC	S-100 β	Níveis aumentados de S-100 β associados a maior contraste com gadolínio na ressonância magnética.

AVC: acidente vascular cerebral; BHE: barreira hemato-encefálica; CEC: circulação extra-corporal; GFAP: *glial fibrillary acidic protein*; NSE: *neuronal specific enolase*; SNC: sistema nervoso central; TCE: traumatismo crânio-encefálico

A proteína S-100 é uma proteína de 20 kDa que pertence à superfamília S-100/calmodulina/troponina C possuindo dois domínios de ligação ao cálcio. Existem pelo menos 20 monómeros da proteína S-100 que se organizam em dímeros. Dois dos monómeros, designados por S-100A1 e S-100B, estão altamente conservados na escala filogenética e expressam-se como homo (BB) ou heterodímeros (A1B) nas células da glia do SNC e noutras células fora do SNC (células de Schwann, melanócitos, adipócitos e condrócitos). Sendo uma proteína de ligação ao cálcio, participa em diversos processos intracelulares, regulando por exemplo a organização das proteínas do citoesqueleto, e é secretada

pelos astrócitos mediando a interacção entre as células da glia.^[475] A enolase é uma enzima dimérica constituída por 3 subunidades distintas e que existe em diversas isoenzimas ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$ e $\gamma\gamma$). A isoenzima que possui a sub-unidade γ ($\alpha\gamma$ e $\gamma\gamma$) é conhecida por enolase específica neuronal (*neuronal specific enolase*, NSE). A NSE está presente no citoplasma neuronal e de células neuroendócrinas.^[476]

Existem actualmente dados consistentes que comprovam que a proteína S-100 β se apresenta elevada e é libertada em circulação numa grande variedade de condições agudas e crónicas que afectam o SNC, designadamente DA,^[291] acidentes vasculares,^[477, 478] traumatismos crânio-encefálicos,^[479] encefalite, esclerose múltipla e sépsis^[480] (**Tabela 40**). Em geral, os níveis plasmáticos de S-100 β apresentam boa correlação com a gravidade da agressão do SNC e com o prognóstico clínico.^[481] Comparada com a proteína S-100 β , a NSE não possui especificidade para avaliar o grau de lesão cerebral resultante de um TCE mas tem sido usada como marcador de prognóstico neurológico em acidentes vasculares e anóxia prolongada.^[482, 483]

1.3. Marcadores plasmáticos de lesão do Sistema Nervoso Central, disfunção cognitiva e delirium

A maioria da literatura sobre o papel destes marcadores em procedimentos cirúrgicos reporta-se à cirurgia cardíaca (**Tabela 41**). Sumariamente, a maioria dos estudos mostra um pico dos níveis de S-100 β e de NSE após a terminação da circulação extra-corporal e um declínio gradual durante o período pós-operatório.^[484, 489] Apesar destes resultados, o uso de S-100 β e NSE como marcador de lesão cerebral tem conhecido algumas dificuldades, designadamente a contaminação por fontes extra-cerebrais (no caso da proteína S-100 β) e a correlação com a avaliação neuropsicológica. Assim, enquanto alguns estudos descreveram associações entre disfunção cognitiva pós-operatória e os níveis pós-operatórios de S-100 β ^[490, 491] ou NSE^[489, 492] outros não replicaram este resultado^[174, 493] (**Tabela 41**).

Alguns estudos recentes investigaram, especificamente, a relação entre marcadores de lesão cerebral e *delirium*. Assim, a ocorrência de *delirium* esteve associada a níveis elevados de S-100 β em doentes com patologia médica^[494], submetidos a cirurgia abdominal,^[495] ortopédica^[496], cardíaca^[497] e sépsis^[498] (**Tabela 42**).

Tabela 41. Marcadores plasmáticos de lesão do Sistema Nervoso Central e disfunção cognitiva

Autor	Amostra	Proteínas	Resultados
Diegeler ^[174]	20 doentes submetidos a cirurgia coronária com CEC + 20 doentes submetidos a cirurgia coronária sem CEC	S-100 β	CEC associada a níveis plasmáticos significativamente superiores de S-100 β e a disfunção neuropsicológica no pós-operatório. Níveis plasmáticos de S-100 β não associados a disfunção cognitiva.
Herrman ^[479]	69 doentes admitidos por TCE	NSE, S-100 β	Níveis plasmáticos elevados de NSE e S-100 β nos primeiros 3 dias após o TCE associados a disfunção neuropsicológica às 2 semanas e aos 6 meses.
Rasmussen ^[489]	15 doentes submetidos a cirurgia coronária	NSE, S-100 β	Níveis plasmáticos de NSE às 36h correlacionado com défices neuropsicológicos à data de alta (mas não aos 3 meses). Níveis plasmáticos de S-100 β não relacionados com disfunção cognitiva.
Svenmaker ^[490]	415 doentes submetidos a cirurgia coronária	S-100 β	Níveis plasmáticos aumentados de S-100 β às 7h após a cirurgia associados a défices de memória à data da alta.
Snyder Ramos ^[491]	64 doentes submetidos a cirurgia cardíaca	S-100 β	Níveis plasmáticos de S-100 β aumentados nos dias 2 e 7 após a cirurgia nos doentes com disfunção cognitiva no pós-operatório.
Jonsson ^[493]	56 doentes submetidos a cirurgia coronária	S-100 β	Níveis plasmáticos de S-100 β sem relação com os défices cognitivos pós-operatórios.
Ramlawi ^[492]	40 doentes submetidos a cirurgia cardíaca	NSE, S-100 β , tau	Níveis plasmáticos de NSE e tau aumentados às 6h nos doentes com disfunção neurocognitiva pós-operatória (dia 4). S-100 β não associada a disfunção cognitiva.

CEC: circulação extra-corporal; TCE: traumatismo crânio-encefálico

Tabela 42. Marcadores plasmáticos de lesão do Sistema Nervoso Central e *delirium*

Autor	Amostra	Proteínas	Resultados
Herrman ^[497]	74 doentes submetidos a cirurgia cardíaca	NSE, S-100 β	Níveis plasmáticos de S-100 β mais elevados no pós-operatório nos doentes com <i>delirium</i> ao 3º dia.
Rasmussen ^[495]	65 doentes submetidos a cirurgia abdominal	NSE, S-100 β	Aumento dos níveis plasmáticos de S-100 β após 48h significativamente superior nos doentes com <i>delirium</i> pós-cirúrgico.
Pfister ^[498]	16 doentes com sépsis	S-100 β	Níveis plasmáticos mais elevados de S-100 β nos doentes com <i>delirium</i>
Van Munster ^[385, 496]	120 doentes submetidos a artroplastia após fractura da anca	NSE, S-100 β	Valores plasmáticos mais elevados de S-100 β nos doentes com <i>delirium</i> (antes, durante e após o episódio).
Van Munster ^[494]	412 doentes com patologia médica	S-100 β	Níveis plasmáticos de S-100 β mais elevados em doentes com <i>delirium</i> , com pico após o episódio.
Grandi ^[499]	30 doentes com <i>delirium</i> + 30 controlos numa UCI	NSE, S-100 β , BDNF	Níveis plasmáticos de NSE e BDNF mais elevados nos doentes com <i>delirium</i> .

CEC: circulação extra-corporal; UCI: unidade cuidados intensivos

Previamente conhecida como receptor do F11 (F11R), identificada e caracterizada na superfície das plaquetas, a JAM-1 foi posteriormente reconhecida nas TJs do endotélio vascular e epitelial.^[500, 501] Mais recentemente, a forma solúvel da JAM-1 foi detectada em níveis elevados no plasma de doentes hemodialisados, correlacionando-se com os níveis de marcadores inflamatórios,^[502] em doentes coronários,^[503] e em doentes com hipertensão arterial.^[504] Assim, a JAM-1 tem uma dupla função: por um lado, regula as interações entre leucócitos, plaquetas e endotélio; por outro, sendo um elemento estrutural das TJs é determinante para a sua estabilização.^[505] Permanece por determinar qual o papel da JAM-1 em perturbações neuropsiquiátricas, nomeadamente se tem utilidade como biomarcador de *delirium*.

Neste capítulo investigámos o comportamento de uma proteína constitutiva da BHE (JAM-1) e de marcadores de lesão glial e neuronal (S-100 β e NSE) no contexto de um procedimento cirúrgico (ATA) e em que medida os seus níveis plasmáticos estão associados á ocorrência de *delirium*. Visto que a extravasação dos marcadores para o plasma tem um carácter transitório, as determinações foram realizadas imediatamente antes e 24h após a agressão cirúrgica e correlacionadas com a avaliação clínica. Como hipótese subjacente a este estudo, admitimos que os níveis plasmáticos destes marcadores estariam elevados nos doentes com *delirium*.

2. RESULTADOS

2.1. *Junctional Adhesion Molecule-1*

Estatística descritiva e comparação entre grupos

Os valores da concentração plasmática de JAM-1 apresentaram uma distribuição não normal assimétrica à direita no pré-operatório ($KS(101)=0,347$; $p < 0,001$) e no pós-operatório ($KS(101)=0,383$; $p < 0,001$). Através de transformação logarítmica ambas as distribuições atingiram a normalidade (JAM-1_{pré}: $KS(101)= 0,081$; $p= 0,104$; JAM-1_{pós}: $KS(101)= 0,088$; $p= 0,05$).

Tabela 43. Concentrações plasmáticas de JAM-1

	Pré-operatório (pg/mL)			Pós-operatório (pg/mL)			Valor p ^b
	Md (AIQ)	M ± DP	Valor p ^a	Md (AIQ)	M ± SD	Valor p ^a	
Amostra Total (n= 101)	218,1 (307,82)	582,88 ± 1391,79		153,69 (333,64)	559,44 ± 1841,1		<0,001
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	241,27 (313,98)	596,6 ± 1470,63	0,139	195,74 (368,69)	877,54 ± 2811,01	0,087	0,129
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	197,41 (283,31)	574,95 ± 1355,98		130,48 (316,44)	375,54 ± 878,23		<0,001

JAM-1: *junctional adhesion molecule 1*; Md (AIQ): mediana (amplitude inter-quartis); M ± DP: média ± desvio padrão; a) Teste Mann-Whitney; b) Teste Wilcoxon;

No pré-operatório, os valores plasmáticos de JAM-1 foram semelhantes nos dois grupos (com e sem *delirium*). Considerando a amostra total, observou-se um decréscimo significativo dos valores pós-cirúrgicos em relação ao pré-operatório. Essa diminuição verificou-se apenas no grupo de doentes sem *delirium* (Tabela 43, Gráfico 7).

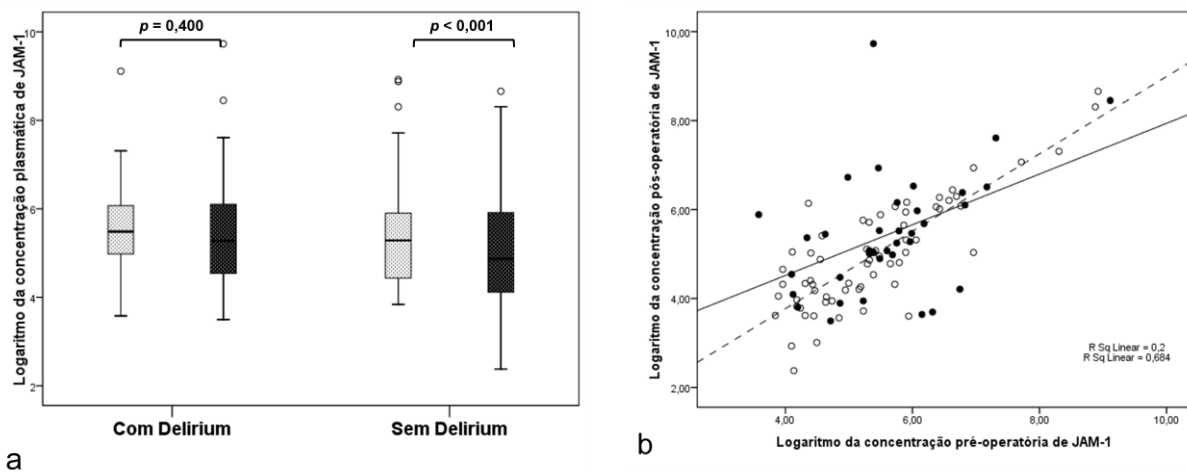




Gráfico 7. Concentrações plasmáticas de JAM-1 no pré e no pós-operatório

 Pré-operatório
 Pós-operatório

Os valores apresentados correspondem ao logaritmo dos valores originais em pg/mL. Os valores de p correspondem à probabilidade de significância do teste t de Student para amostras emparelhadas.

Os valores pré e pós-operatórios da amostra total correlacionaram-se significativamente ($p=0,642$; $p < 0,001$). Na análise da homogeneidade da regressão dos valores de JAM-1 logaritmizados verifica-se que a relação entre os níveis de actividade plasmática pré-operatórios (co-variável) e pós-operatórios (variável dependente) não diferiu significativamente em função da ocorrência de *delirium* ($F(1, 97) = 2,897$, $p=0,092$).

Uma análise ao perfil individual de resposta dos níveis de JAM-1 à cirurgia, considerando a razão entre os valores pós e pré-operatórios ($JAM-1_{pós/pré}$), permitiu observar que, na amostra total, em mais de metade dos doentes ocorreu um decréscimo superior a 32% dos níveis basais, tendo esta redução sido semelhante no grupo de doentes com e sem *delirium* (32% e 33%). Assim, não houve diferenças significativas na relação pós/pré-operatória entre os grupos ($U= 1068$; $W= 3148$; $Z= -0,818$; $p= 0,414$)

Na maioria dos doentes (73,3%), a cirurgia induziu uma redução dos níveis de JAM-1 basais para níveis entre 7-99% (mediana 55%), o que ocorreu numa proporção semelhante nos grupos de doentes com e sem *delirium* ($\chi^2(1)= 0,268$; $p= 0,645$). No subgrupo de doentes com este perfil de resposta, não se verificaram diferenças na relação entre os valores pós-operatórios e pré-operatórios entre os doentes com *delirium* (0,59 [0,25]) relativamente aos doentes sem *delirium* (0,53 [0,31]) ($U=603$; $W=1779$; $Z= -0,238$; $p= 0,812$).

Relação entre valores de JAM-1 e outras variáveis

a) Valores pré-operatórios

Não se verificou qualquer associação entre os níveis de JAM-1 pré-operatórios com as variáveis idade, sexo, tabaco, IB, ICC, MMSE e GDS. Os níveis pré-operatórios de JAM-1 foram significativamente superiores nos doentes sem consumos regulares de álcool comparativamente com os que consumiam regularmente bebidas alcoólicas ($p=0,008$, ver **Apêndice**). Esta associação foi confirmada no MLG ($F(1,99)= 9,649$; $p= 0,002$, $\eta_p^2=0,089$). Constatou-se ainda uma fraca correlação com fosfatase alcalina ($\rho=0,197$; $p= 0,048$) e Hb ($\rho=-0,211$; $p= 0,034$).

b) Valores pós-operatórios

Não se verificou qualquer correlação entre os níveis de JAM-1 pós-operatórios com as variáveis pré-operatórias nem com o hemograma pós-operatório. A FCM intra-operatória correlacionou-se com os valores de $JAM-1_{pós}$ ($\rho=0,201$; $p= 0,044$). Usando o MLG para avaliar os efeitos de cada variável nos níveis pós-operatórios de JAM-1, corrigindo para os níveis pré-operatórios, constatou-se que estes não foram influenciados por nenhuma variável pré, intra ou pós-operatória estudada.

c) Relação entre níveis pós-operatórios e pré-operatórios (JAM-1_{pós/pré})

Verificou-se, na amostra total, uma associação entre JAM-1_{pós/pré} e NF_{pré} ($\rho = -0,208$; $p = 0,037$). Esta associação manteve-se no grupo de doentes sem *delirium* ($\rho = -0,337$; $p = 0,006$).

2.2. Neuronal specific enolase e S-100 β

Estatística descritiva e comparação entre grupos

Os valores de NSE pré e pós-operatórios apresentaram distribuições não normais com assimetria direita, que atingiram a normalidade após logaritmização (ln). Os níveis de S-100 β (pré e pós-operatório) desviaram-se da normalidade, com assimetria direita, mesmo após a transformação logarítmica. No pré-operatório, os dois grupos não diferiram relativamente aos valores de NSE e de S-100 β . Verificou-se, na amostra total, um aumento significativo dos níveis de ambos os marcadores no pós-operatório em relação aos níveis basais. No caso da proteína S-100 β , essa elevação ocorreu nos dois grupos de doentes (com e sem *delirium*). Relativamente à NSE, o aumento foi significativo apenas no grupo de doentes que desenvolveram *delirium* mas não nos restantes doentes (**Tabela 44**).

Numa análise mais detalhada, constata-se que em 64% dos casos, os valores pós-operatórios de NSE foram superiores aos basais, com uma magnitude que variou entre 1-8,35x (mediana de 1,6x). No grupo de *delirium*, a subida de NSE verificou-se em 73% dos doentes enquanto no grupo de controlo o mesmo ocorreu em 59% dos casos ($\chi^2(1) = 1,890$; $p = 0,200$). A cirurgia induziu uma elevação equivalente nos níveis plasmáticos de NSE nos doentes com *delirium* (1,5x) e sem *delirium* (1,6x) ($U = 1121$; $W = 3201$; $Z = -0,444$; $p = 657$).

Em 73,3% dos doentes os níveis de S-100 β foram 1-41x superiores após a cirurgia relativamente ao pré-operatório (mediana: 1,6x). Este perfil verificou-se numa proporção semelhante nos doentes com *delirium* (78%) e nos restantes doentes (70%) ($\chi^2(1) = 0,779$; $p = 0,486$), não tendo havido diferenças significativas na magnitude da elevação ($U = 919$, $W = 2999$, $Z = -1,868$, $p = 0,062$).

O perfil de resposta com elevação dos valores pós-cirúrgicos esteve associado a valores pré-operatórios significativamente inferiores de NSE ($U = 451$; $W = 2596$; $p < 0,001$) e de S-100 β ($U = 644$; $W = 3419$; $p = 0,006$).

Tabela 44. Concentrações plasmáticas de NSE e S-100β

NSE (µg/L)	Pré-operatório			Pós-operatório			Valor p ^b
	Md (AIQ)	M ± DP	Valor p ^a	Md (AIQ)	M ± DP	Valor p ^a	
Amostra Total (n= 101)	3,87 (2,57)	4,52 ± 4,35		4,39 (2,42)	4,95 ± 3,4		0,006
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	3,84 (2,12)	4,75 ± 5,95	0,919	4,23 (2,4)	5,42 ± 4,75	0,602	0,021
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	4 (3,29)	4,38 ± 3,12		4,43 (2,61)	4,69 ± 2,29		0,096

S-100β (ng/L)	Pré-operatório			Pós-operatório			Valor p ^b
	Md (AIQ)	M ± DP	Valor p ^a	Md (AIQ)	M ± DP	Valor p ^a	
Amostra Total (n= 101)	53,48 (25,25)	61,39 ± 31,15		77,42 (53,96)	103,22 ± 186,89		<0,001
Com <i>Delirium</i> (n= 37)	49,49 (32,62)	57,35 ± 27,24	0,505	98,15 (66,22)	141,55 ± 303,37	0,084	<0,001
Sem <i>Delirium</i> (n= 64)	55,12 (23,09)	63,72 ± 33,18		70,37 (44,56)	81,06 ± 38,56		0,001

NSE: *neuron specific enolase*

Md (AIQ): mediana (amplitude inter-quartis); M ± DP: média ± desvio padrão; a) Teste Mann-Whitney; b) Teste Wilcoxon;

Observou-se uma correlação positiva entre os valores pré e pós-operatórios para NSE ($\rho=0,340$; $p=0,001$) e S-100β ($\rho=0,399$; $p<0,001$). A correlação entre os níveis pré-operatórios dos dois marcadores foi positiva embora fraca ($\rho=0,222$; $p=0,026$) não se tendo verificado qualquer associação no pós-operatório ($\rho=0,103$; $p=0,307$). Não se verificou igualmente qualquer associação entre os níveis pré-operatórios de um marcador e os níveis pós-operatórios do outro.

Tabela 45. Correlações entre as concentrações plasmáticas de JAM-1, NSE e S-100β

	JAM-1 _{pós}	NSE _{pré}	NSE _{pós}	S-100β _{pré}	S-100β _{pós}
JAM-1 _{pré}	0,642 (<0,001)	0,116 (0,250)	-0,054 (0,592)	0,035 (0,726)	-0,133 (0,186)
JAM-1 _{pós}		0,033 (0,745)	0,039 (0,699)	0,009 (0,928)	-0,033 (0,744)
NSE _{pré}			0,340 (0,001)	0,222 (0,026)	0,147 (0,142)
NSE _{pós}				-0,032 (0,747)	0,103 (0,307)
S-100β _{pré}					0,399 (<0,001)

JAM-1: *junctional adhesion molecule 1*; NSE: *neuron specific enolase*

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

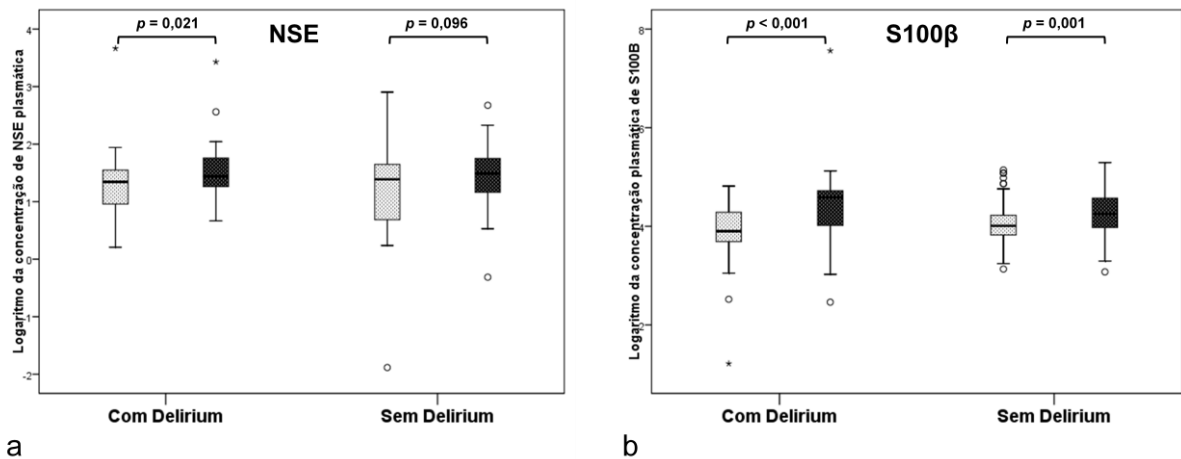


Gráfico 8. Concentrações plasmáticas de NSE e S-100 β no pré e no pós-operatório

Pré-operatório
 Pós-operatório

NSE: *neuron specific enolase*

Os valores apresentados correspondem ao logaritmo dos valores originais em $\mu\text{g/L}$ (NSE) e ng/L (S-100 β). Os valores de p referem-se à probabilidade de significância do teste de Wilcoxon.

Relação dos níveis de NSE com outras variáveis

a) Valores pré-operatórios

Na amostra total, os valores pré-operatórios de NSE não se correlacionaram com as variáveis idade, sexo, MMSE, ICC, IB ou GDS. Verificou-se uma correlação positiva com bilirrubina total ($\rho=0,243$; $p=0,014$) e plaquetas ($\rho=0,246$; $p=0,013$).

b) Valores pós-operatórios

Os valores pós-operatórios de NSE associaram-se à idade ($\rho=0,207$; $p=0,038$), ao MMSE ($\rho=-0,200$; $p=0,045$) e à saturação média de O_2 intra-operatória ($\rho=-0,200$; $p=0,045$) embora estas associações tenham deixado de ser significativas quando cada um dos grupos (com *delirium* e sem *delirium*) foi considerado separadamente.

b) Relação entre níveis pós-operatórios e pré-operatórios ($\text{NSE}_{\text{pós/pré}}$):

A anestesia geral, o uso de fentanil e de propofol estiveram associados a níveis mais baixos de $\text{NSE}_{\text{pós/pré}}$. No MLG não se verificou qualquer associação.

Relação dos níveis de S-100 β com outras variáveis

a) Valores pré-operatórios

Os níveis plasmáticos pré-operatórios de S-100 β associaram-se aos sintomas depressivos avaliados na GDS ($\rho = -0,294$; $p = 0,003$), potássio ($\rho = -0,198$; $p = 0,048$) e glicose ($r = -0,241$; $p = 0,015$). Não se verificaram correlações com a idade, sexo, MMSE, ICC ou IB. Os níveis plasmáticos de S-100 β dos doentes com consumos regulares de álcool foram significativamente inferiores aos restantes antes da cirurgia ($p = 0,039$; ver **Apêndice**) e no pós-operatório ($p = 0,048$; ver **Apêndice**). Usando o MLG manteve-se apenas a associação com GDS ($F(1,99) = 6,151$; $p = 0,015$).

b) Valores pós-operatórios

As variáveis que estiveram associadas a valores mais elevados de S-100 $\beta_{\text{pós}}$ foram: sexo feminino, ausência de consumos regulares de álcool, anestesia geral, e menor contagem de plaquetas ($\rho = -0,332$; $p = 0,001$). Com o MLG, apenas os níveis pré-operatórios de S-100 β explicaram as diferenças nos valores pós-operatórios ($F(1,99) = 6,294$; $p = 0,014$; $\eta_p^2 = 0,060$).

c) Relação entre níveis pós-operatórios e pré-operatórios (S-100 $\beta_{\text{pós/pré}}$)

Observou-se uma associação entre os valores de S-100 $\beta_{\text{pós/pré}}$ e IB ($\rho = -0,197$; $p = 0,049$). No MLG não se verificou qualquer associação.

3. DISCUSSÃO

A disfunção cerebral, traduzida clinicamente por défices neurocognitivos ou sintomas neuropsiquiátricos como o *delirium* e laboratorialmente por elevação no nível de biomarcadores, é um fenómeno frequente após um procedimento cirúrgico. Em contraste com a maioria dos estudos na área do *delirium*, este capítulo incluiu simultaneamente proteínas constitutivas da BHE (JAM-1) e proteínas associadas a lesão neuronal (NSE) e da glia (S-100 β). Enquanto diversos estudos mostram que as proteínas S-100 β e NSE são libertadas para a circulação sanguínea como consequência de processos patológicos agudos ou crónicos que afectam o SNC, até ao momento, o papel dos níveis plasmáticos de JAM-1 não foi estudado em perturbações neuropsiquiátricas.

3.1. *Junctional Adhesion Molecule-1*

Atendendo a que a JAM-1 tem um papel relevante na estrutura da BHE e está envolvida na interacção entre as células inflamatórias e o endotélio, avaliámos em que medida os níveis plasmáticos desta proteína estão associados à ocorrência de *delirium* pós-cirúrgico. Como esperado, os níveis pré-operatórios foram semelhantes nos doentes que desenvolveram *delirium* comparativamente com os restantes. Por outro lado, supõe-se que a JAM-1 solúvel no plasma é libertada das células endoteliais e plaquetas por acção proteolítica ou através de outros mecanismos que libertam o seu domínio extra-celular para a circulação. Assim, antecipávamos que no decurso de um factor de stress como um procedimento cirúrgico se verificasse um aumento dos níveis plasmáticos de JAM-1 em consequência de fenómenos inflamatórios sistémicos. Ao contrário, ocorreu uma diminuição média dos níveis plasmáticos de JAM-1 no pós-operatório no grupo de doentes sem *delirium* sendo que os valores pós-operatórios não diferiram nos dois grupos. Verificámos ainda que em 73% dos doentes ocorreu um decréscimo dos níveis basais de JAM-1 e esse perfil de resposta ocorreu numa proporção semelhante no grupo de doentes com e sem *delirium*. Apesar de esta proteína ser também expressada por eritrócitos, monócitos, linfócitos e neutrófilos,^[505] não se verificou qualquer correlação entre os seus valores e o hemograma no pós-operatório. Assim, uma explicação possível para a diminuição dos níveis após a cirurgia é que, para além da sua libertação pelas células endoteliais e plaquetas, a concentração de JAM-1 no plasma foi afectada por outros factores, designadamente por um aumento da actividade proteolítica no plasma. Em resumo, os resultados deste estudo apontam para que os níveis plasmáticos de JAM-1 não sejam um bom indicador do grau de lesão da BHE após uma agressão cirúrgica.

3.2. *Neuronal specific enolase e S-100β*

Este estudo demonstrou que nos doentes que desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico, mas não nos restantes doentes, ocorreu em média uma elevação dos níveis de NSE no primeiro dia após a cirurgia embora tenha havido uma sobreposição significativa entre os valores pré e pós-operatórios nos dois grupos. Estes resultados sugerem que o *delirium* está associado a um grau significativo de lesão neuronal, levando ao aumento dos níveis de NSE, uma vez que não são explicáveis por diferenças nos valores pré-operatórios entre os grupos. A NSE é uma enzima citoplasmática que não é secretada no espaço extra-celular por neurónios intactos mas, ao invés, é libertada quando existe destruição celular. Com revisto anteriormente, a

ATA é um procedimento cirúrgico que envolve múltiplos factores, como inflamação, dor e hipóxia que promovem a disfunção da BHE. Adicionalmente, estudos em animais indicam que a resposta neuroinflamatória à inflamação sistémica pode induzir lesão e mesmo morte neuronal.^[199] Uma vez que a NSE tem um peso molecular inferior à proteína S-100 β , apresenta uma menor capacidade de atravessar as membranas celulares. Assim, os níveis aumentados de NSE podem reflectir um processo de destruição de neurónios com a libertação deste marcador para o plasma.

A diferença entre os grupos com e sem *delirium* foi significativa apenas para a NSE e não para a proteína S-100 β . Assim, no caso da proteína S-100 β a ATA induziu, em média, um aumento significativo dos níveis plasmáticos nos dois grupos de doentes. A proteína S-100 β faz parte da grande família das proteínas de ligação ao Ca²⁺ e encontra-se predominantemente nos astrócitos e nas células de Schwann. A sua função biológica é actualmente desconhecida mas a sua libertação em circulação foi associada ao compromisso da integridade da membrana e ao aumento da permeabilidade da BHE. Os níveis de S-100 β elevaram-se, em relação aos valores basais, numa proporção (73%) e magnitude (1,6x) semelhante no grupo de doentes com e sem *delirium*. A elevação de S-100 β após a cirurgia é um fenómeno descrito de forma consistente, sobretudo em cirurgia cardíaca, estando relacionado com o tempo de circulação extra-corporal e com procedimentos invasivos. Estudos em animais demonstram que vários factores associados a uma cirurgia (hipoxia, hipoglicémia) induzem a secreção de S-100 β pelos astrócitos.^[506] Assim, no nosso estudo, a elevação dos níveis plasmáticos de S-100 β poderá reflectir uma lesão reversível do SNC combinada com um distúrbio da integridade da membrana astrocitária e da BHE.

Vários estudos demonstraram uma boa relação entre os níveis de S-100 β e a função neurocognitiva. Noutros estudos, o grau de libertação de S-100 β durante e após a cirurgia não se associou a parâmetros clínicos e neuropsicológicos pós-cirúrgicos.^[174, 489] Os resultados do nosso estudo, em que se verificou uma subida de S-100 β no pós-operatório na amostra total, sugerem que a ATA induz uma disfunção da BHE mesmo na ausência de sintomas disfunção do SNC como *delirium*. No entanto, não se pode concluir que a elevação pós-operatória da proteína S-100 β se tenha devido fundamentalmente a lesão ou disfunção astrocitária. De facto, esta proteína pode ser libertada em consequência de morte de células não astrocitárias, como oligodendrócitos, células endoteliais, epiteliais e pelos próprios neurónios.

A associação entre NSE e *delirium* e a ausência de especificidade da proteína S-100 β foi igualmente reportada num estudo de Grandi *et al.*^[499] em doentes internados numa UCI. Ao contrário, van Munster *et al.* descreveram, em doentes com patologia médica, níveis elevados de S-100 β mas não de NSE durante *delirium*. Claramente, existem várias diferenças entre estes estudos no que respeita à idade, nível cognitivo e desempenho funcional dos doentes estudados que podem justificar as diferenças encontradas. Os resultados do nosso estudo sugerem, à primeira vista, que os dois marcadores (NSE e S-100 β) traduzem fenómenos fisiopatológicos diferentes que ocorrem no decurso da cirurgia e que afectam a integridade do SNC, ideia que é reforçada pelo facto de não se ter verificado qualquer correlação entre os níveis de S-100 β e NSE. Para confirmar esta hipótese, e assim aprofundar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao *delirium* pós-cirúrgico, verificámos se existiram perfis distintos entre os doentes com e sem *delirium*. Para isso foi decisiva a medição dos valores de NSE em dois momentos, para cada doente. Tal como havia ocorrido para a média dos valores, os níveis de NSE elevaram-se, em relação ao pré-operatório, numa proporção superior no grupo de doentes com *delirium* (73%) em relação aos restantes doentes (50%). No entanto, a diferença não atingiu a significância estatística e a magnitude da subida foi semelhante nos dois grupos (1,6x). Portanto, apesar dos níveis médios de NSE terem aumentado apenas no grupo de doentes com *delirium*, uma análise detalhada do perfil individual revela que a elevação deste marcador ocorreu em proporção e magnitude idênticas nos dois grupos.

Outro aspecto que pode ter influenciado os resultados obtidos para cada marcador foi a relação entre a sua semi-vida e o intervalo decorrido entre a cirurgia e a colheita da amostra. A semi-vida da S-100 β varia entre 30 minutos e 2 horas, pelo que os seus níveis no primeiro dia pós-operatório reflectem não a agressão no SNC ocorrida durante a cirurgia mas sim os fenómenos peri e pós-cirúrgicos imediatamente anteriores à colheita. Isto pode ser útil para eliminar a contribuição de outras fontes de S-100 β (células adiposas) que são potencialmente infundidas na circulação durante o procedimento cirúrgico.^[490, 493] Em contraste, a NSE possui uma semi-vida de aproximadamente 24 h e assim os seus níveis traduzem os fenómenos ocorridos durante e após a cirurgia. Portanto, a NSE parece ser um marcador mais útil do que S-100 β na prática clínica embora isto deva ser elucidado em estudos posteriores.

Estudos anteriores descreveram níveis plasmáticos de S-100 β aumentados em doentes com perturbações depressivas em comparação com controlos saudáveis.^[507] Adicionalmente, os

níveis de S-100 β correlacionam-se positivamente com a magnitude da resposta ao tratamento antidepressivo.^[508] Assim, foi proposto que, a baixas concentrações, a S-100 β pode exercer efeitos neuroprotectores e neurotrófico nos neurónios serotoninérgicos. Em linha com estes dados, no nosso estudo os níveis pré-operatórios de S-100 β correlacionaram-se positivamente com os sintomas depressivos e o perfil de resposta com elevação dos valores pós-cirúrgicos esteve associada a valores pré-operatórios inferiores de S-100 β . Ao contrário, a correlação positiva entre os valores pré e pós-operatórios permite inferir que os níveis basais elevados de S-100 β não conferem qualquer grau de protecção à agressão do SNC.

Uma análise às variáveis potencialmente associadas com os valores basais dos marcadores estudados revelou que o consumo regular de bebidas alcoólicas esteve associado a valores plasmáticos mais baixos de JAM-1. Atendendo a que vários componentes do vinho inibem a activação plaquetária, através da indução de NO,^[509] é possível que o consumo regular de vinho esteja associado a níveis plasmáticos inferiores de JAM-1 devido a uma menor expressão de JAM-1 plaquetar. Igualmente, os níveis de S-100 β dos doentes com consumos regulares de álcool foram significativamente inferiores aos restantes antes da cirurgia e no pós-operatório. Isto é um resultado interessante pois, tal como demonstrado por dados epidemiológicos, sugere que consumos moderados de álcool (vinho tinto) podem ter um efeito neuroprotector. Embora os estudos nesta área sejam escassos, um estudo demonstrou que apenas consumos exagerados de álcool, mas não moderados, podem estar associados a um aumento dos níveis de S-100 β .^[510] A exposição crónica a álcool está associada a uma desregulação do equilíbrio entre a produção celular de ROS e a capacidade de defesa neuronal contra estes agentes que consiste em enzimas anti-oxidantes (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase) e outros sistemas não enzimáticos (glutathione, vitamina C e E). As células neuronais são particularmente sensíveis ao stress oxidativo causado pelo etanol uma vez que nelas se conjugam três factores: 1) elevado consumo de O₂; 2) membranas celulares ricas em ácidos gordos polinsaturados; e 3) baixos níveis de mecanismos de protecção anti-oxidante. Assim, o consumo crónico de álcool activa uma complexa cascata de fenómenos moleculares em que os radicais livres interagem com os lípidos da membrana levando à formação de vários sub-produtos entre os quais a lipofuscina. Por outro lado, algumas bebidas alcoólicas, designadamente vinho tinto e vinho do Porto, são ricas em flavanóides (ex: catequinas e procianidinas) e noutros compostos polifenólicos que possuem fortes propriedades anti-oxidantes. No vinho do Porto, a elevada quantidade de açúcares anula os efeitos benéficos destes compostos e o seu consumo está associado a acumulação

neuronal de lipofuscina no hipocampo.^[511, 512] Já o consumo de vinho tinto, sendo rico em antioxidantes (flavonóides e polifenóis) e pobre em açúcar, previne o efeito peroxidante das membranas biológicas e as alterações cognitivas induzidas pelo álcool.^[513] Estudos recentes sugerem que o polifenóis presentes no vinho tinto, como o resveratrol, estimulam a secreção astrocitária de S-100 β , o que em concentrações nanomolares protege os neurónios contra a toxicidade glutamatérgica.^[514] Em contraste, níveis de S-100 β extra-celular persistentemente elevados a níveis micromolares estão associados a doenças neurodegenerativas. Assim, enquanto níveis baixos ou moderados de resveratrol podem promover a sobrevivência neuronal e a recuperação neuronal após eventos agressivos, níveis elevados de resveratrol podem induzir apoptose neuronal e disfunção do SNC.

3.3. Limitações do estudo

Uma limitação importante do nosso estudo é o facto de a medição de níveis plasmáticos dos marcadores não traduzir necessariamente os fenómenos que ocorrem a nível do SNC. Uma vez que a NSE está presente no interior das plaquetas e eritrócitos, a destruição mecânica destas células em consequência directa ou indirecta do procedimento cirúrgico podem levar a aumentos desta proteína no plasma. Além disso, o aumento plasmático das proteínas S-100 β e NSE pode ser causado pela contaminação por fontes extra-cerebrais.^[515] É sabido que em cirurgia cardíaca, o uso de sucção durante a cardiectomia introduz em circulação quantidades elevadas de S-100 β de diversas fontes de contaminação provenientes da ferida cirúrgica.^[516] Não existem neste momento dados que permitam determinar se o mesmo ocorre na cirurgia ortopédica mas é admissível que a S-100 β presente noutros tecidos, como tecido adiposo, músculo e medula óssea possa contribuir para a elevação pós-operatória. De qualquer forma, o SNC é uma importante fonte de S-100 β no contexto de sépsis, pelo que os seus níveis plasmáticos constituem um marcador potencial de lesão cerebral.^[517]

3.4. Conclusões e perspectivas para o futuro

Em conclusão, a ATA determina uma elevação dos níveis plasmáticos de NSE e S-100 β . Atendendo a que, em média, os níveis de NSE aumentaram apenas no grupo de doentes com *delirium*, este marcador pode demonstrar vir a ser útil na prática clínica para identificar doentes em risco de desenvolver *delirium*. No entanto, existe uma sobreposição da média dos valores pós-operatórios de NSE nos dois grupos e o perfil de resposta individual é

semelhante. Assim, dados adicionais deverão ser obtidos em futuros estudos para determinar a utilidade na NSE como marcador de *delirium*. As perspectivas futuras quanto ao uso de NSE e S-100 β como biomarcadores de *delirium* deverão considerar o desenvolvimento de outros marcadores. Uma possibilidade poderá ser o uso da proteína fibrilar acídica glial (*glial fibrillar acidic protein*, GFAP) que demonstrou ser mais específica de lesões astrocitária do que a proteína S-100 β .^[475] Assim, ao contrário da proteína S-100 β , a determinação de GFAP poderia permitir diferenciar os doentes com e sem *delirium*. Considerando que a NSE é um marcador de lesão neuronal, outra questão relevante é determinar o seu papel como marcador de deterioração cognitiva a longo prazo uma vez que, actualmente, não é possível determinar com exactidão o prognóstico cognitivo de um doente com *delirium*.

Capítulo IX

Avaliação integrada dos biomarcadores

1. INTRODUÇÃO

A fisiopatologia do envelhecimento tem conhecido importantes avanços nas últimas décadas. Essas descobertas revelaram que a homeostasia do organismo é mantida à custa de um delicado equilíbrio entre vários sistemas fisiológicos. Alterações num dos sistemas, como a activação do sistema imunitário, induzem mudanças compensatórias nos outros sistemas (ex: neuroendócrino, sistema nervoso autónomo). A nível celular, esta integração é feita através da activação de vias de sinalização intra-celulares comuns aos vários sistemas, o que resulta na modulação cruzada da resposta dos diferentes ligandos aos receptores.^[457] Tornou-se também evidente, pelos estudos realizados no campo do *delirium*, que esta síndrome resulta da conjugação de múltiplos factores. Assim, o enfoque numa única via fisiopatológica ou marcador biológico implica um risco de simplificação excessiva, com eventual prejuízo científico e clínico. Tendo isso em consideração, ao avaliar simultaneamente a associação entre vários marcadores biológicos e *delirium*, este estudo possibilitou captar, para além do contributo individual de cada via fisiopatológica considerada isoladamente, a complexa interacção entre os sistemas que regulam os diversos processos biológicos.

A fase inicial da resposta do organismo a um procedimento cirúrgico é pró-inflamatória, contribuindo para a activação imunológica no local da agressão que se converte numa resposta pró-inflamatória sistémica. O SNC monitoriza o estado imunológico do organismo através do reconhecimento de mediadores inflamatórios, designadamente IL-1 β , TNF- α e IL-6, por nervos periféricos (ex: nervo vago), órgãos circumventriculares, BHE e endotélio vascular.^[179] A activação rápida das aferências sensoriais nervosas precede a propagação mais lenta das citocinas pró-inflamatórias em circulação para o SNC. Independentemente do local de activação inicial da inflamação, a convergência de ambas as vias induz a produção de citocinas pelas células microgliais que culmina numa resposta endócrina, comportamental e autonómica. A libertação de acetilcolina pelo nervo vago e de cortisol pela supra-renal conferem à segunda fase da resposta fisiopatológica um predomínio anti-inflamatório que suprime a imunidade celular. É portanto plausível que exista uma boa correlação entre a ocorrência de sintomas clínicos (ex: *delirium*) e as diversas vias fisiopatológicas envolvidas nesta resposta. Embora estas duas fases tenham evoluído para promover a sobrevivência, não é claro se no contexto de um stress cirúrgico são adaptativas. De facto, vários factores associados a uma cirurgia podem induzir uma disfunção desta resposta e levar a alterações fisiopatológicas que afectam a homeostasia do organismo. Foi demonstrado que o ambiente

estéril da cirurgia e as alterações imunitárias presentes antes da cirurgia (subjacentes à patologia de base, medicação e stress psicológico) podem causar alterações metabólicas e imunitárias que amplificam a fase imunossupressora.

O objectivo deste capítulo foi explorar as relações existentes entre as diferentes vias potencialmente envolvidas na fisiopatologia do *delirium* de modo a definir um modelo integrado com valor heurístico. A análise combinada dos diferentes marcadores doseados antes a após a cirurgia foi considerada relevante devido aos resultados obtidos nos capítulos anteriores. Estes sugerem que as diferentes vias fisiopatológicas estudadas formam um sistema complexo integrando uma série de interacções dinâmicas e multidireccionais que estão na base da comunicação entre o SNC e o resto do corpo.

2. RESULTADOS

2.1. Actividade colinesterásica plasmática e restantes marcadores

As Tabelas seguintes apresentam o resultado das correlações encontradas entre os níveis das colinesterases plasmáticas e os restantes marcadores estudados (marcadores inflamatórios, cortisol, IGF-1, JAM-1, S-100 β e NSE), na amostra total de 101 doentes (**Tabela 46**) e no grupo de doentes que não desenvolveu *delirium* (**Tabela 47**). No grupo de doentes com *delirium* não se verificaram quaisquer correlações entre os níveis de colinesterases e os restantes marcadores.

Tabela 46. Correlações entre a actividade colinesterásica plasmática e os restantes marcadores na amostra total

Valores pré-operatórios			Valores pós-operatórios				
Correlação de Spearman	ρ	p	Correlação de Spearman	ρ	p		
AChE	IL-10	0,202	0,043	AChE	IGF-1	0,200	0,044
	IGF-1	0,257	0,009	BzChE	IL-8	-0,237	0,017
BuChE	IL-10	0,255	0,010		IGF-1	0,269	0,007
	IGF-1	0,239	0,016	ASAE	CRP	0,343	<0,001
BzChE	IL-1 β	0,215	0,031				
	IL-10	0,260	0,009				
	IGF-1	0,267	0,007				

AChE: acetilcolinesterase; ASAE: aspirina esterase; BuChE: butirilcolinesterase; BzChE: benzoilcolinesterase; CRP: *C-reactive protein*; IGF-1: *insulin-like growth factor 1*; IL: interleucina; ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p : significância do teste bilateral

No pré-operatório, os níveis de actividade colinesterásica associaram-se positivamente aos valores de alguns marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-10) e do eixo GH/IGF-1 (IGF-1). No pós-operatório, enquanto os níveis de CRP e de IGF-1 se correlacionaram positivamente com a actividade colinesterásica, verificou-se uma correlação negativa entre BzChE e IL-8 (Tabela 46). Não se observaram associações entre os marcadores de actividade colinesterásica e marcadores de lesão do SNC.

Tabela 47. Correlações entre a actividade colinesterásica plasmática e os restantes marcadores no grupo de doentes sem *delirium*

Valores pré-operatórios				Valores pós-operatórios		
Correlação de Spearman		ρ	p	Correlação de Spearman		p
AChE	TNF- α	0,265	0,034	AChE	IGF-1	0,259
	IGF-1	0,294	0,019	BzChE	IGF-1	0,304
	Cortisol	-0,251	0,045	ASAE	CRP	0,395
BuChE	IL-10	0,268	0,032			
	TNF- α	0,256	0,041			
	IGF-1	0,297	0,017			
	Cortisol	-0,249	0,047			
BzChE	IL-1 β	0,288	0,007			
	TNF- α	0,331	0,008			
	IL-10	0,343	0,005			
	IGF-1	0,331	0,007			

AChE: acetilcolinesterase; ASAE: aspirina esterase; BuChE: butirilcolinesterase; BzChE: benzoilcolinesterase; CRP: *C-reactive protein*; IGF-1: *insulin-like growth factor 1*; IL: interleucina; TNF- α : *tumor necrosis factor α* .
 ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p : significância do teste bilateral

Ao contrário do grupo de doentes com *delirium*, no grupo de doentes que não desenvolveram *delirium* verificaram-se várias correlações entre a actividade colinesterásica e restantes marcadores. Assim, no pré-operatório, a actividade colinesterásica associou-se aos níveis de alguns marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-1 β , IL-10) e dos eixos neuroendócrinos (cortisol e IGF-1). No pós-operatório, observaram-se correlações positivas entre actividade colinesterásica, CRP e IGF-1 (Tabela 47).

2.2. Marcadores inflamatórios periféricos e restantes marcadores

Para a amostra total, verificaram-se correlações positivas no pré-operatório e no pós-operatório (Tabela). Assim, os valores basais de CRP, IL-8 e IL-10 associaram-se aos valores de marcadores de lesão da BHE/SNC enquanto a IL-10 se relacionou com o cortisol. Após a cirurgia, vários marcadores inflamatórios correlacionaram-se com os níveis de cortisol, IGF-1, S-100 β e NSE.

Tabela 48. Correlações entre a concentração plasmática dos mediadores inflamatórios e os restantes marcadores na amostra total

Valores pré-operatórios				Valores pós-operatórios			
Correlação de Spearman		ρ	p	Correlação de Spearman	ρ	p	
CRP	JAM-1	0,227	0,023	CRP	IGF-1	-0,241	0,015
IL-8	NSE	0,201	0,044		S-100 β	-0,258	0,009
IL-10	Cortisol	0,284	0,004	TNF- α	S-100 β	-0,263	0,008
	NSE	0,200	0,045	IL-1 β	NSE	0,232	0,019
				IL-6	Cortisol	0,237	0,017
					IGF-1	-0,249	0,012
				IL-8	IGF-1	-0,214	0,032
				IL-10	IGF-1	-0,252	0,011
					NSE	0,303	0,002
				RANTES	IGF-1	0,310	0,002

CRP: C-reactive protein; IGF-1: insulin-like growth factor 1; IL: interleucina; JAM-1: junctional adhesion molecule 1; NSE: neuron specific enolase; RANTES: regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted; TNF- α : tumor necrosis factor α .
 ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p : significância do teste bilateral

Nos doentes que desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico, foram observadas associações entre RANTES e JAM-1 no pré-operatório bem como entre mediadores inflamatórios e marcadores de lesão da BHE/SNC (**Tabela 49**).

Tabela 49. Correlações entre a concentração plasmática dos mediadores inflamatórios e os restantes marcadores no grupo de doentes com *delirium*

Valores pré-operatórios				Valores pós-operatórios			
Correlação de Spearman		ρ	p	Correlação de Spearman	ρ	p	
RANTES	JAM-1	0,327	0,048	CRP	S-100 β	-0,472	0,003
				IL-6	NSE	0,385	0,019
				IL-10	NSE	0,391	0,017
				RANTES	NSE	-0,382	0,020

CRP: C-reactive protein; IL: interleucina; JAM-1: junctional adhesion molecule 1; RANTES: regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted.
 ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p : significância do teste bilateral

Relativamente aos doentes que não desenvolveram *delirium*, os níveis pré-operatórios de marcadores inflamatórios relacionaram-se negativamente com os valores de S-100 β e positivamente com JAM-1, NSE e cortisol. No pós-operatório, verificou-se uma associação entre alguns marcadores inflamatórios com S-100 β , NSE e IGF-1 (Tabela).

Tabela 50. Correlações entre a concentração plasmática dos mediadores inflamatórios e os restantes marcadores no grupo de doentes sem *delirium*

Valores pré-operatórios				Valores pós-operatórios			
Correlação de Spearman		ρ	p	Correlação de Spearman		ρ	p
IL-1 β	S-100 β	-0,262	0,035	TNF- α	S-100 β	-0,270	0,031
TNF- α	S-100 β	-0,323	0,009	IL-8	NSE	0,280	0,025
IL-6	S-100 β	-0,293	0,019	IL-10	NSE	0,265	0,034
IL-8	NSE	0,344	0,005	RANTES	IGF-1	0,392	0,001
IL-10	NSE	0,297	0,017				
	S-100 β	-0,352	0,004				
	Cortisol	0,262	0,036				

IGF-1: *insulin-like growth factor 1*; IL: interleucina; NSE: *neuron specific enolase*; RANTES: *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*; TNF- α : *tumor necrosis factor α* .

ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p : significância do teste bilateral

A análise de correlação entre marcadores dos eixos HHSR e GH/IGF-1 com marcadores de lesão da BHE/SNC não revelou associações significativas no pré-operatório. Em relação ao pós-operatório, apenas no grupo de doentes que desenvolveu *delirium* se verificou uma relação significativa entre os níveis de IGF-1 e de NSE ($\rho = -0,363$; $p = 0,027$).

3. DISCUSSÃO

A definição e clarificação do papel das diversas vias fisiológicas na manutenção da homeostasia em resposta a um factor de stress aguda como um procedimento cirúrgico é um problema cientificamente relevante no estudo do *delirium*. Neste capítulo, foram avaliadas as relações entre diversos marcadores potencialmente envolvidos na fisiopatologia do *delirium* pós-cirúrgico na tentativa de definir um modelo integrado que possa incorporar os resultados de estudos anteriores e que possa orientar estudos futuros.

3.1. Pré-operatório

3.1.1. Actividade colinesterásica plasmática

Embora a actividade colinesterásica plasmática não traduza necessariamente os níveis de acetilcolina à periferia, a correlação positiva observada neste estudo entre a actividade colinesterásica plasmática e as interleucinas IL-10 e IL-1 β , na amostra total e nos doentes sem *delirium*, é consistente com o papel do sistema colinérgico periférico na homeostase do sistema imunitário. Assim, em condições basais, a “via colinérgica anti-inflamatória”

contribui para estabelecer um ponto de equilíbrio relativamente à magnitude na resposta imunitária inata secundária a um processo infeccioso, traumático ou isquémico.^[111, 149] A actividade colinesterásica do plasma, maioritariamente devida à acção da BuChE, tem sido também relacionada com o estado nutricional do indivíduo, correlacionando-se com a circunferência abdominal, índice de massa corporal e perfil lipídico^[518] e a actividade BuChE correlaciona-se com a resistência à insulina nos indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e 2.^[519] Estes dados vêm de encontro à relação entre os níveis de actividade colinesterásica plasmática e IGF-1 encontrada no nosso estudo. Além disso, esta associação vem reforçar a hipótese indicada no Capítulo X relativamente à possibilidade de baixos níveis de colinesterases poderem constituir um índice de fragilidade. De facto, existe evidência de que o declínio dos níveis de IGF-1 e as alterações do eixo GH/IGF-1 associadas ao processo de envelhecimento pode contribuir para uma diminuição da massa muscular e osteopenia^[238] e a declínio funcional.^[240] Por outro lado, têm sido recentemente reconhecidas interacções relevantes entre o sistema colinérgico e o eixo GH/IGF-1 a nível do SNC. A evidência recolhida de estudos neuropatológicos em seres humanos e em experimentações animais comprovou que as alterações dos mecanismos de sinalização da insulina/IGF se correlacionam com o desenvolvimento e progressão das lesões estruturais, moleculares e bioquímicas da DA, designadamente no que respeita à homeostase do sistema colinérgico.^[520, 521] Assim, défices na via da insulina/IGF-1 induzem uma redução da neurotransmissão colinérgica mediada por uma diminuição da produção de ATP e na expressão de colina acetiltransferase.^[522]

3.1.2. Marcadores inflamatórios periféricos

Verificámos, para a amostra total, uma correlação entre alguns marcadores inflamatórios e marcadores de disfunção da BHE/SNC no pré-operatório. Em condições basais, estes marcadores estão presentes em concentrações muito baixas no plasma pelo que a interpretação deste dado não é óbvia. A associação entre IL-10 e cortisol poderá traduzir o facto, já conhecido, de existir uma participação conjunta dos sistemas imunitário e endócrino na monitorização do estado basal e na coordenação de uma resposta adaptativa para manutenção da homeostase. Esta acção é conseguida através de uma resposta bidireccional com produção de citocinas e de cortisol.^[457]

Neste estudo, a associação entre os valores pré-operatórios de JAM-1 e os marcadores inflamatórios restringiu-se à CRP (na amostra total) e RANTES (nos doentes com *delirium*). Uma explicação plausível para a correlação entre CRP e JAM-1 é que ambos os marcadores estão envolvidos na fisiologia da adesão plaquetar ao endotélio.^[523] Apesar disso, na nossa população de doentes relativamente saudáveis a expressão de JAM-1 não foi influenciada pela acção de mediadores inflamatórios que potencialmente podem induzir a sua expressão em doentes com inflamação sistémica crónica.^[502]

3.2. Pós-operatório

No pós-operatório, observámos que a actividade colinesterásica plasmática (AChE e BzChE) se correlacionou positivamente com IGF-1 e negativamente com IL-8 (BzChE). Foi ainda verificada uma associação entre a ASAE e CRP.

3.2.1. Actividade colinesterásica plasmática

Como referido nos capítulos anteriores, a cirurgia induziu uma redução significativa da actividade colinesterásica plasmática e dos níveis de IGF-1. A diminuição dos níveis de ambos os marcadores traduz provavelmente o efeito da agressão cirúrgica na redução da produção hepática destas proteínas e/ou na diminuição da sua semi-vida no plasma, como discutido nos capítulos respectivos. Por outro lado, a correlação destes marcadores no pós-operatório sugere que as duas vias fisiológicas têm pontos de convergência. Com efeito, para além das suas funções anabólicas e neurotróficas, o IGF-1 está envolvido na modulação da libertação de neurotransmissores no SNC, incluindo a ACh. Assim, dados experimentais indicam que, sob condições agudas, o IGF-1 induz uma redução da libertação de ACh mediada por neurónios GABAérgicos.^[524] A relevância destes dados na área do *delirium* reflecte-se, pelo menos, a dois níveis. Por um lado, relacionam a conhecida acção neurotrófica do IGF-1 com o conceito de reserva cognitiva e de fragilidade; por outro lado, a sua acção como neuromodulador rápido da transmissão colinérgica vem de encontro à hipótese colinérgica de *delirium*.

Embora a CRP seja, tal como as colinesterases, uma proteína de produção hepática, a sua relação com a actividade colinesterásica no pós-operatório verificou-se apenas com a ASAE. Também Hubbard *et al.* tinham encontrado uma ausência de associação entre colinesterases e

CRP.^[362] Isto sugere que os ensaios que determinam a actividade colinesterásica do plasma podem reflectir diferentes fases da reacção inflamatória. Ao contrário do esperado, não encontramos qualquer correlação entre os níveis de citocinas e a actividade colinesterásica plasmática no pós-operatório. Alguns estudos descreveram uma associação entre níveis reduzidos de colinesterásica plasmática e elevação de marcadores inflamatórios na circulação.^[104, 125, 359, 366] É também conhecido que várias citocinas induzem uma diminuição na expressão e actividade das enzimas hepáticas do citocromo, com subsequente alteração no metabolismo de vários fármacos.^[367, 525, 526] Existem várias razões que podem justificar as diferenças dos resultados do nosso estudo relativamente a estes dados. Por um lado, os estudos existentes baseiam-se em estímulos inflamatórios induzidos por patologia médica ou por administração de LPS, ao contrário do presente estudo em que a inflamação sistémica é secundária a uma agressão cirúrgica. Em segundo lugar, o momento da determinação dos marcadores difere entre os vários estudos, e é possível que o tempo da colheita (menos de 24h após a cirurgia) não tenha sido apropriado para evidenciar a relação entre colinesterases e mediadores inflamatórios. Em terceiro lugar, a ausência de correlação entre os dois marcadores pode significar que a interacção entre a actividade colinesterásica e a cascata inflamatória é de tipo não linear. Finalmente, a redução do nível da actividade das colinesterases no primeiro dia do pós-operatório poderá ser atribuída a outros factores não relacionados com a activação da inflamação, designadamente à exposição a anestésicos como a succinilcolina.

3.2.2. Marcadores inflamatórios periféricos

Tal como Bjornson *et al.*, observámos uma correlação entre os níveis IL-6 e de cortisol no primeiro dia após a cirurgia^[156] embora este resultado não tenha sido replicado por Plasckhe.^[387] No nosso estudo, os níveis de cortisol aumentaram após a cirurgia, e mais significativamente nos doentes que desenvolveram *delirium*. Esta associação entre cortisol e IL-6, verificada nas primeiras horas após o traumatismo cirúrgico, traduz a fase inicial da resposta ao stress, em que a libertação de citocinas periféricas induz a activação do eixo HHSR por actuação no núcleo para-ventricular do hipotálamo (ver Capítulo I). Por outro lado, sabe-se que a resposta hormonal associada ao eixo HHSR influencia consideravelmente a resposta inflamatória e a produção de citocinas.^[347] De facto, os efeitos anti-inflamatórios dos corticóides incluem uma redução da transcrição de IL-1 e TNF- α , da produção de ciclooxigenase 2 induzível bem como da expressão de moléculas de adesão inter-celular. Estas

acções são cruciais para atenuar a resposta do hospedeiro à agressão cirúrgica, evitando a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Apesar disso, a elevação dos níveis de cortisol verificada no pós-operatório não foi acompanhada por uma atenuação da resposta inflamatória nos doentes com *delirium*. Pelo contrário, como mencionado previamente (Capítulo VI), observou-se nestes doentes uma elevação pós-operatória da razão entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Isso sugere que, nos doentes com *delirium*, a cascata inflamatória induzida pela cirurgia activou, de forma exagerada, o eixo HHSR levando à produção de níveis mais elevados de cortisol relativamente aos controlos. Além disso, o processo de retro-controlo negativo poderá não ter sido eficaz como nos doentes que não desenvolveram *delirium*. Este resultado vem, no essencial, sustentar a hipótese do *delirium* como resposta aberrante ao stress.

Observámos uma associação entre marcadores inflamatórios e os níveis de IGF-1 no pós-operatório. Estes resultados vêm ao encontro de estudos anteriores que comprovam uma interacção clara entre o IGF-1 e as citocinas pró-inflamatórias a nível periférico.^[527] No SNC, o IGF-1 atenua os sintomas do no “*sickness behaviour*” e bloqueia total ou parcialmente os fenómenos neuroinflamatórios induzidos pela administração de LPS, TNF- α e IL-1 β .^[457] Este efeito deve-se à inibição directa das vias JNK e NF- κ B, através das quais as citocinas pró-inflamatórias exercem as suas acções, e pela estimulação da secreção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10.^[457]

As correlações encontradas entre alguns marcadores inflamatórios e a proteína NSE no pós-operatório podem ser interpretadas como uma indicação de que a activação da inflamação sistémica está relacionada com disfunção cerebral. Surpreendentemente, verificámos uma correlação negativa entre os níveis pós-operatórios de S-100 β e os de CRP (no grupo com *delirium*) e TNF- α (no grupo sem *delirium*). Esperava-se que níveis pós-operatórios elevados de marcadores inflamatórios estivessem associados a uma maior libertação de S-100 β , tal como descrito por van Munster *et al.* que observaram uma correlação positiva entre marcadores inflamatórios (IL-6 e IL-8) e S-100 β em doentes com *delirium*.^[385] Considerando que a proteína S-100 β tem uma curta semi-vida no plasma e que, nessa medida, reflecte fenómenos ocorridos nos minutos ou escassas horas antes do momento da colheita, possíveis explicações para as correlações negativas encontradas são: variações inter-individuais no início da resposta inflamatória; um desfasamento entre o início da fase inflamatória aguda e a libertação de S-100 β ; e diferenças entre as semi-vidas dos diversos marcadores inflamatórios

e da S-100 β . Para elucidar esta questão será necessário proceder a determinações seriadas nas primeiras horas após a cirurgia de modo a caracterizar a relação entre a resposta inflamatória sistémica e a libertação de proteína S-100 β no plasma.

3.3. Implicações para o estudo do *delirium*

Tal como outros sistemas complexos, é impossível abordar a fisiopatologia do *delirium* sem conhecer o estado das vias fisiológicas que determinam a adaptação do organismo a um factor de stress através de uma resposta coordenada e integrada. O processo de envelhecimento (ou senescência), o principal factor de risco para *delirium*, é caracterizado pelo declínio da capacidade de resposta ao stress e a um aumento progressivo do desequilíbrio homeostático que se traduz por alterações fisiológicas em praticamente todos os órgãos e sistemas.^[328]

A análise das correlações dos valores pré-operatórios entre os diversos marcadores estudados revelou que existe uma razoável coordenação entre os vários sistemas fisiológicos durante o funcionamento basal do organismo antes da cirurgia. No entanto, estas relações não foram encontradas no grupo de doentes que desenvolveram *delirium*. Embora isso possa ter sido causado por um erro de tipo II, é também possível que neste grupo possa traduzir uma disfunção na regulação das diferentes vias fisiológicas. Neste contexto, é admissível que a ausência de correlação entre a actividade colinesterásica, inflamatória e eixos neuroendócrinos nos doentes que desenvolveram *delirium* possa traduzir uma desregulação do equilíbrio homeostático, o que resulta numa resposta pró-inflamatória e catabólica exagerada ou deficitária à agressão cirúrgica. De forma semelhante, no pós-operatório as associações entre a actividade colinesterásica do plasma e os restantes marcadores verificaram-se apenas nos doentes que não desenvolveram *delirium*. Ao contrário, no grupo de doentes com *delirium* verificaram-se as associações mais fortes entre marcadores inflamatórios (sobretudo IL-10) e NSE, o que sustenta a relevância da hipótese neuroinflamatória do *delirium*. Globalmente, os resultados deste estudo suportam o conceito de *delirium* como um estado de desregulação homeostática aguda do SNC precedida e sustentada por uma vulnerabilidade ou fragilidade das vias fisiológicas responsáveis pela comunicação entre o SNC e a periferia. Nesta perspectiva, a disfunção de apenas uma via fisiológica pode promover uma falência de todo o sistema ao restringir o potencial fisiológico do organismo e não permitindo a implementação coordenada da totalidade das respostas

homeostáticas. Assim, a manipulação integrada destas vias, de maneira a promover a rápida adaptação homeostática do organismo a um factor de stress agudo (ex: cirurgia, infecção), poderá constituir a base de futuras estratégias farmacológicas para prevenção e tratamento de *delirium*.

3.4. Conclusões

Em conclusão, os resultados apresentados neste capítulo põem em evidência as conexões multifacetadas entre a periferia e o SNC e os seus vários pontos de intersecção. O desenho e os critérios inclusão deste estudo permitiram avaliar a relação entre as diferentes vias fisiológicas num estado basal, antes da ocorrência de um factor de stress (neste caso a cirurgia). Por outro lado, a selecção de doentes “saudáveis” pode ter reduzido a capacidade de detectar alterações subtis no estado mental causadas pelas diversas vias fisiopatológicas estudadas, cada uma tendo um efeito reduzido em condições não patológicas. Em estudos futuros, a avaliação simultânea da via inflamatória, colinérgica e eixos neuroendócrino bem como a monitorização clínica e biológica das funções do SNC, numa amostra de maior dimensão, poderá elucidar melhor o papel destes sistemas no *delirium*.

Capítulo X

Discussão Final e Conclusões

Apesar dos biomarcadores plasmáticos serem amplamente usados na prática clínica para algumas patologias (ex: troponina para patologia cardíaca, creatinina para patologia renal), o seu uso em perturbações neuropsiquiátricas está ainda numa fase de investigação. O desenvolvimento de biomarcadores é particularmente relevante em condições agudas, para permitir realizar de forma rápida um diagnóstico correcto que leve à adopção de medidas terapêuticas imediatas que melhorem o prognóstico dos doentes. Este é precisamente o caso do *delirium*, uma síndrome de difícil reconhecimento clínico e com consequências adversas que podem ser evitadas ou minimizadas com um diagnóstico precoce. Nesta tese investigámos em que medida diferentes marcadores biológicos plasmáticos podem ser úteis não apenas na estratificação de risco e diagnóstico de *delirium* mas também numa melhor compreensão da complexa fisiopatologia subjacente a esta síndrome. Para esse efeito, o estudo incidiu sobre um cohorte de doentes com idade ≥ 60 anos sem *delirium* tendo-se procedido a uma avaliação clínica bem como ao doseamento dos potenciais marcadores plasmáticos antes e após um evento traumático controlado (ATA).

De acordo com os objectivos iniciais do estudo, os resultados deste estudo vieram contribuir para o desenvolvimento de biomarcadores de *delirium*. Nesta fase inicial, é importante reconhecer que a relevância dos dados obtidos na investigação não reflecte de forma fidedigna a utilidade dos marcadores na prática clínica. Por exemplo, a nossa amostra consistiu em indivíduos idosos com um bom funcionamento cognitivo prévio, pelo que não é possível generalizar estes resultados a outros tipos de doentes. No entanto, antes da fase dos estudos de validação, mais próximos de populações clínicas, é necessário prosseguir a fase de selecção e desenvolvimento de biomarcadores candidatos orientada hipóteses baseadas na progressivo esclarecimento das vias fisiopatológicas envolvidas no *delirium*. Assim, em seguida apresentamos os principais resultados e conclusões deste estudo e em que medida estes levantam novas hipóteses de trabalho para o futuro tanto na melhor compreensão da fisiopatologia do *delirium* como no desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e tratamento desta síndrome.

Sumário dos resultados e conclusões:

- Encontrámos uma menor frequência de consumo regular e moderado de bebidas alcoólicas nos doentes que desenvolveram *delirium*.

- Tal como noutros estudos, identificámos vários factores peri-operatórios que se associaram a *delirium* pós-cirúrgico: aumento do INR, diminuição da Hb pré-operatória, uso de succinilcolina durante a anestesia e leucocitose no pós-operatório. Os resultados sugerem ainda que nos doentes que desenvolveram *delirium* os valores baixos de Hb não se devem a carência de ferro mas estarão associados antes a uma natureza inflamatória/crónica.
- Descrevemos, pela primeira vez na literatura, que os doentes que desenvolveram *delirium* pós-cirúrgico apresentavam, antes da cirurgia, uma redução nos níveis de actividade das colinesterases. Adicionalmente, a cirurgia induziu uma redução na actividade colinesterásica plasmática nos quatro ensaios usados, semelhante nos grupos de doentes com e sem *delirium*. Assim, a associação entre actividade colinesterásica plasmática e *delirium* poderá ser atribuída a factores pré-operatórios e não a factores intra ou peri-operatórios, sugerindo que possa ser útil como marcador de risco de *delirium*. Estes resultados apontam ainda para que exista uma diminuição da reserva funcional (fragilidade) basal nos doentes que desenvolveram *delirium* e/ou que causas genéticas condicionem as diferenças da actividade colinesterásica antes da cirurgia.
- Através da determinação de um painel de mediadores inflamatórios, encontramos um aumento da relação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, após a cirurgia, nos doentes com *delirium*. Adicionalmente, observámos uma subida generalizada dos mediadores após a cirurgia IL-6 (12x), IL-8 (1,8x), IL-10 (1,6x), MCP-1 (1,2x) e RANTES (1,1x). Antes da cirurgia, a CRP foi detectável, numa maior proporção, nos doentes que viriam a desenvolver *delirium*. Embora a evidência obtida em estudos animais suporte fortemente a importância destes mediadores na fisiopatologia do *delirium*, os resultados obtidos no nosso estudo (e em estudos anteriores) sugerem que só a determinação simultânea de vários mediadores (pró e anti-inflamatórios) poderá ter utilidade como marcador de doença e na caracterização da fisiopatologia do *delirium*.
- A cirurgia induziu um aumento generalizado dos níveis plasmáticos de cortisol e esse aumento foi mais frequente e teve uma magnitude significativamente superior nos doentes com *delirium*, confirmando a *hipótese da resposta aberrante ao stress* e a sua utilidade como marcador de doença.

- Este é o primeiro estudo a demonstrar que a redução dos níveis plasmáticos de IGF-1 após a cirurgia foi menos frequente nos doentes com *delirium*, o que sugere uma desregulação do eixo GH/IGF-1 nestes doentes.
- Documentámos que os níveis plasmáticos de JAM-1, antes e após a cirurgia, não estiveram associados a *delirium* e revelaram não ser um bom indicador de lesão da BHE após uma agressão cirúrgica.
- Verificámos um aumento dos níveis pós-operatórios de S-100 β em relação aos pré-operatórios, independentemente da ocorrência de *delirium*, o que sugere um distúrbio da integridade da membrana astrocitária e da BHE induzida pela cirurgia.
- A ocorrência de *delirium* esteve associada a uma elevação dos níveis plasmáticos de NSE o que pode reflectir um processo de lesão neuronal com a libertação deste marcador para o plasma. No entanto, a análise detalhada do perfil individual revelou que a elevação deste marcador ocorreu em proporção e magnitude idênticas no grupo de doentes com *delirium* e nos controlos.
- Descrevemos que, em condições basais e após a cirurgia, existe uma associação entre o sistema colinérgico periférico e o eixo GH/IGF-1 sugerindo uma convergência entre as duas vias fisiológicas.
- Verificámos que no pós-operatório a libertação de citocinas na corrente sanguínea se associou à activação do eixo HHSR, redução dos níveis plasmáticos de IGF-1 e subida de NSE.

Perspectivas para o futuro

Fisiopatologia do *delirium*

No que respeita ao esclarecimento da fisiopatologia do *delirium*, os resultados deste estudo levantam as seguintes hipóteses de trabalho:

- Aprofundar a caracterização da homeostasia do sistema colinérgico periférico em resposta a um stress agudo através da determinação dos níveis de AChE-R.
- Esclarecer a contribuição relativa da AChE e BuChE nos níveis de actividade colinesterásica do plasma através do uso de inibidores específicos destas enzimas.
- Identificar as causas da diminuição da actividade colinesterásica do plasma basal verificada nos doentes que desenvolveram *delirium* através da determinação de

índices de fragilidade (incluindo IGF-1) e caracterização do perfil genético dos indivíduos.

- Monitorizar os níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios ao longo das primeiras horas após o início de um factor de stress inflamatório, de forma a caracterizar a sequência da produção e libertação das citocinas pró e anti-inflamatórias e a sua relação com *delirium*.
- Identificar os factores envolvidos na variabilidade da resposta do eixo HHSR ao stress cirúrgico, designadamente de variantes genéticas, género e variáveis peri-operatórias (ex: dor, fármacos).
- Identificar os factores envolvidos na supressão do eixo GH/IGF-1 após um stress cirúrgico agudo nomeadamente através da determinação dos níveis das IGFBPs.
- Esclarecer a relação entre consumos moderados de bebidas alcoólicas e neuroprotecção traduzida por níveis inferiores de S-100 β .
- Determinar a utilidade dos biomarcadores de lesão do SNC para prever declínio cognitivo a longo prazo, o que implicará a reavaliação dos doentes incluídos no estudo.
- Aprofundar o conhecimento das interacções entre as diferentes vias fisiológicas envolvidas na promoção da homeostasia do organismo perante um stress agudo. Esse conhecimento permitirá construir um modelo que represente os diversos elementos que constituem a complexa rede de comunicação entre o SNC e a periferia objectivando as suas relações e pontos de convergência. Nesse modelo integrado, o *delirium* seria conceptualizado como um estado em que a desregulação homeostática de uma ou várias vias fisiológicas induziria uma disfunção aguda do SNC.
- Uma vez que o *delirium* é uma manifestação clínica de disfunção aguda do SNC, os próximos estudos deverão utilizar métodos para avaliar a relação entre os níveis periféricos dos diferentes biomarcadores e as alterações no próprio SNC (ex: neuroimagem funcional e/ou níveis de biomarcadores no LCR).
- Replicar o estudo numa população maior e em diferentes contextos clínicos, de modo a determinar qual a contribuição relativa das diferentes vias fisiopatológicas estudadas.

Prevenção e tratamento

Os resultados deste estudo apontam para várias possíveis abordagens que poderão ser úteis para prevenir a ocorrência de *delirium*, designadamente através de:

- Promoção de estilos de vida que proporcionem estímulos intermitentes benéficos como exercício físico e o treino cognitivo e evitem factores de stress adversos (privação de sono, factores psico-sociais), atendendo à relação entre IGF-1, exercício e reserva cognitiva.
- Optimização do metabolismo cerebral, nomeadamente através da correcção prévia de baixos valores de Hb (por exemplo com suplementos nutricionais) em indivíduos em risco.
- Modulação da via colinérgica e inflamatórias periféricas, através de agentes farmacológicos bem como por técnicas cirúrgicas e/ou anestésicas.
- Modulação do eixo HHSR através de intervenções como glicose/insulina peri-operatória ou agentes farmacológicos que inibam a acção do glutamato a nível central.
- Modulação do eixo GH/IGF-1 através da suplementação com aminoácidos durante a cirurgia ou com glicose/insulina.

Em resumo, a evidência recolhida neste estudo fornece dados valiosos para uma formulação de um modelo etiopatogénico global de *delirium* e constitui o ponto de partida para um conjunto vasto de hipóteses que orientarão trabalhos de investigação a desenvolver nos próximos anos. O desvendar progressivo dos processos neurobiológicos fundamentais subjacentes ao *delirium* permitirá uma definição e classificação mais precisa, para lá da complexa apresentação clínica, tendo em conta a sua patogénese. Este conhecimento possibilitará também o desenvolvimento de biomarcadores específicos e sensíveis para estratificação do risco, diagnóstico pré-clínico, monitorização clínica e prognóstico. Finalmente, isso poderá traduzir-se ainda no desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes com implicações não apenas para o *delirium* mas também para doenças degenerativas como a DA.

Estamos ainda longe de poder recomendar o uso dos biomarcadores avaliados neste estudo para o diagnóstico e monitorização de *delirium*. O diagnóstico de *delirium* continua a ser clínico, baseado no reconhecimento de uma alteração aguda no estado mental com défice do

Capítulo X: Discussão Final e Conclusões

estado da consciência e da atenção. Mesmo num futuro em que os biomarcadores de *delirium* possam ser usados por rotina na prática clínica as competências clínicas dos profissionais de saúde continuarão a ser determinantes para a prestação de cuidados de excelência.

Referências Bibliográficas

- 1- Berrios GE. *Delirium* and confusion in the 19th century: a conceptual history. Br J Psychiatry. 1981;139:439-49
- 2- Lipowski ZJ. *Delirium*: how its concept has developed. Int Psychogeriatr 1991;3(2):116-120
- 3- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- 4- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with *delirium*. Am J Psychiatry 1999;156(5):1-20.
- 5- Cook IA. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with *delirium*. 2004. Disponível em: http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/DeliriumWatch_081104.pdf
- 6- British Geriatrics Society. Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of *Delirium* in Older People in Hospital. BGS, 2006 Disponível em: http://www.bgs.org.uk/Publications/Clinical%20Guidelinesclinical_1-2_delirium.htm
- 7- National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Clinical Guideline 103 - *Delirium*. London: NICE.
- 8- Engel GL, Romano J. *Delirium*, a syndrome of cerebral insufficiency. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1959;16(4):526-38
- 9- World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
- 10- Meagher DJ, Maclullich AM, Laurila JV. Defining *delirium* for the International Classification of Diseases, 11th Revision. J Psychosom Res 2008;65(3):207-14.
- 11- Gupta N, de Jonghe J, Schieveld J, Leonard M, Meagher D. *Delirium* phenomenology: what can we learn from the symptoms of *delirium*? J Psychosom Res. 2008;65(3):215-22
- 12- Meagher DJ, Moran M, Raju B, Gibbons D, Donnelly S, Saunders J et al. Phenomenology of *delirium*. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. Br J Psychiatry 2007;190:135-41
- 13- Macleod AD. *Delirium*: the clinical concept. Palliat Support Care 2006;4(3):305-12
- 14- Brown LJ, McGrory S, McLaren L, Starr JM, Deary IJ, Maclullich AM. Cognitive visual perceptual deficits in patients with *delirium*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(6):594-9
- 15- Meagher D. Motor subtypes of *delirium*: past, present and future. Int Rev Psychiatry. 2009;21(1):59-73
- 16- Lipowski ZJ. *Delirium* in the elderly patient. N Engl J Med 1989;320(9):578-82
- 17- de Rooij SE, Schuurmans MJ, van der Mast RC, Levi M. Clinical subtypes of *delirium* and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry 2005;20(7):609-15
- 18- Ross CA, Peyser CE, Shapiro I, Folstein MF. *Delirium*: phenomenologic and etiologic subtypes. Int Psychogeriatr 1991;3(2):135-47
- 19- Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The *delirium* subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. Palliat Support Care 2004;2(2):171-9
- 20- Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, et al. Phenomenological subtypes of *delirium* in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. Psychosomatics. 2009 May-Jun;50(3):248-54.

Referências bibliográficas

- 21- Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship between symptoms and motoric subtype of *delirium*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000;12(1):51-6
- 22- Meagher D, Moran M, Raju B, Leonard M, Donnelly S, Saunders J, et al. A new data-based motor subtype schema for *delirium*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008;20(2):185-93
- 23- Kakuma R, du Fort GG, Arsenaault L, Perrault A, Platt RW, Monette J, et al. *Delirium* in older emergency department patients discharged home: effect on survival. J Am Geriatr Soc. 2003;51(4):443-50
- 24- Pisani MA, Araujo KL, Van Ness PH, Zhang Y, Ely EW, Inouye SK. A research algorithm to improve detection of *delirium* in the intensive care unit. Crit Care. 2006;10(4):R121
- 25- Sands MB, Dantoc BP, Hartshorn A, Ryan CJ, Lujic S. Single Question in *Delirium* (SQiD): testing its efficacy against psychiatrist interview, the Confusion Assessment Method and the Memorial *Delirium* Assessment Scale. Palliat Med 2010;24(6):561-5
- 26- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of *delirium*. Ann Intern Med. 1990 Dec 15;113(12):941-8.
- 27- Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. J Am Geriatr Soc 2008;56(5):823-30
- 28- Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KJ, Cooney LM. Nurses' recognition of *delirium* and its symptoms: Comparison of nurse and research ratings. Arch Intern Med 2001;161:2467-2473
- 29- Adamis D, Sharma N, Whelan PJ, Macdonald AJ. *Delirium* scales: A review of current evidence. Aging Ment Health. 2010 Jul;14(5):543-55.
- 30- Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for *delirium*. Psychiatr Res 1988; 23:89-97.
- 31- Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Jimerson N. Validation of the *Delirium* Rating Scale-Revised-98: Comparison With the *Delirium* Rating Scale and the Cognitive Test for *Delirium*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001;13(2):229-42
- 32- Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial *Delirium* Assessment Scale. J Pain Symptom Manage 1997;13(3):128-37
- 33- Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, Funk SG. The NEECHAM Confusion Scale: construction, validation, and clinical testing. Nurs Res. 1996;45(6):324-30.
- 34- Schuurmans MJ, Shorridge-Baggett LM, Duursma SA. The *Delirium* Observation Screening Scale: a screening instrument for *delirium*. Res Theory Nurs Pract. 2003;17(1):31-50.
- 35- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98
- 36- Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry 2000;15: 548-561.
- 37- Sampson EL, Blanchard MR, Jones L, Tookman A, King M. Dementia in the acute hospital: prospective cohort study of prevalence and mortality. Br J Psychiatry. 2009 Jul;195(1):61-6.
- 38- MacLulich AM, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ. *Delirium* and long-term cognitive impairment. Int Rev Psychiatry 2009;21(1):30-42
- 39- Fong TG, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Yap L, Rudolph JL, Yang FM, Kiely DK, Inouye SK. *Delirium* accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. Neurology. 2009 May 5;72(18):1570-5.

Referências bibliográficas

- 40- Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. *Delirium* superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(10):1723-32
- 41- Trzepacz PT, Mulsant BH, Dew MA, Pasternak R, Sweet RA, Zubenko GS. Is *delirium* different when it occurs in dementia? A study using the *delirium* rating scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(2):199-204
- 42- Boettger S, Passik S, Breitbart W. *Delirium* superimposed on dementia versus *delirium* in the absence of dementia: phenomenological differences. *Palliat Support Care* 2009;7(4):495-500
- 43- Edlund A, Lundström M, Sandberg O, Bucht G, Brännström B, Gustafson Y. Symptom profile of *delirium* in older people with and without dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20(3):166-71
- 44- Blass JP, Nolan KA, Black RS, Kurita A. *Delirium*: phenomenology and diagnosis - a neurobiologic view. *Int Psychogeriatr* 1991;3(2):121-34
- 45- Han JH, Zimmerman EE, Cutler N, Schnelle J, Morandi A, Dittus RS, et al. *Delirium* in older emergency department patients: recognition, risk factors, and psychomotor subtypes. *Acad Emerg Med*. 2009 Mar;16(3):193-200.
- 46- Milisen K, Steeman E, Foreman MD. Early detection and prevention of *delirium* in older patients with cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13(5):494-500
- 47- Wang J, Mentes JC. Factors determining nurses' clinical judgments about hospitalized elderly patients with acute confusion. *Issues Ment Health Nurs*. 2009 Jun;30(6):399-405.
- 48- Leonard M, Raju B, Conroy M, Donnelly S, Trzepacz PT, Saunders J, et al. Reversibility of *delirium* in terminally ill patients and predictors of mortality. *Palliat Med* 2008;22(7):848-54
- 49- Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, et al. Phenomenological subtypes of *delirium* in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics*. 2009 May-Jun;50(3):248-54.
- 50- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8(2):151-7
- 51- Bucnerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, et al. Predictors of *delirium* after cardiac surgery *delirium*: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Jan;127(1):57-64.
- 52- Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for *delirium* after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1578-89
- 53- Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for *delirium* in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med*. 1993 Sep 15;119(6):474-81.
- 54- Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. *Delirium* risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998;13(3):204-12
- 55- Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P. Risk factors and prediction of postoperative *delirium* in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(5):817-22
- 56- Sagawa R, Akechi T, Okuyama T, Uchida M, Furukawa TA. Etiologies of *delirium* and their relationship to reversibility and motor subtype in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(3):175-82
- 57- Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of *delirium* in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 2006;35(4):350-64

Referências bibliográficas

- 58- Duppils GS, Wikblad K. Acute confusional states in patients undergoing hip surgery. a prospective observation study. *Gerontology* 2000;46(1):36-43
- 59- Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE, Charlson ME. Post-operative *delirium*: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(8):759-67
- 60- Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of *delirium* associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007;19(2):197-214
- 61- Detroyer E, Dobbels F, Verfaillie Els, Meyfroidt G, Sergeant P, Milisen K. Is Preoperative anxiety and depression associated with onset of *delirium* after cardiac surgery in older patients? A prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(12):2278-84
- 62- Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Pawelczyk T, Okonski P, Iwaszkiewicz A, et al. Preoperative predictors of *delirium* after cardiac surgery: a preliminary study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006 Nov-Dec;28(6):536-8.
- 63- van der Mast RC, Roest FH. *Delirium* after cardiac surgery: a critical review. *J Psychosom Res* 1996;41(1):13-30
- 64- Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated *delirium*. *Intensive Care Med* 2007;33(6):941-50
- 65- European Collaboration on Dementia project (EuroCoDe), 2008. Disponível em: <http://www.alzheimer-europe.org/EN/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia2>
- 66- McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. *Delirium* in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ* 2001;165(5):575-83
- 67- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. *Delirium* in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 Jul 28;304(4):443-51.
- 68- Han JH, Shintani A, Eden S, Morandi A, Solberg LM, Schnelle J, et al. *Delirium* in the emergency department: an independent predictor of death within 6 months. *Ann Emerg Med*. 2010 Sep;56(3):244-252.e1.
- 69- Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Innouye SK. One-year health care costs associated with *delirium* in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008;14;168(1):27-32
- 70- Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between *delirium* and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev*. 2004 Jun;14(2):87-98.
- 71- Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after *delirium*. *Age Ageing*. 1999 Oct;28(6):551-6.
- 72- Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced *delirium* in the elderly. *Postgrad Med J*. 2004 Jul;80(945):388-93
- 73- Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of *delirium*: a systematic review. *Age and Ageing* 2011;40(1):23-9
- 74- Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing *delirium* in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005563
- 75- Kolanowski AM, Fick DM, Clare L, Steis M, Boustani M, Litaker M. Pilot study of a nonpharmacological intervention for *delirium* superimposed on dementia. *Res Gerontol Nurs* 2010;29:1-7

Referências bibliográficas

- 76- Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative *delirium* in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007;35(5):714-9
- 77- Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative *delirium* in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010;51(5):409-18
- 78- Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9(1):18-28
- 79- Dautzenberg PL, Wouters CJ, Oudejans I, Samson MM. Rivastigmine in prevention of *delirium* in a 65 years old man with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(6):555-6
- 80- Kobayashi K, Higashima M, Mutou K, Kidani T, Tachibana O, Yamashita J, et al. Severe *delirium* due to basal forebrain vascular lesion and efficacy of donepezil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(7):1189-94
- 81- Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, Kappelle LJ, Roks G. A pilot study of rivastigmine in the treatment of *delirium* after stroke: a safe alternative. *BMC Neurol* 2008; 8: 34.
- 82- Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingeroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical *delirium*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(12):1100-6
- 83- Dautzenberg PL, Mulder LJ, Olde Rikkert MG, Wouters CJ, Loonen AJ. *Delirium* in elderly hospitalised patients: protective effects of chronic rivastigmine usage. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(7):641-4
- 84- Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative *delirium* after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(4):343-9
- 85- Overshott R, Vernon M, Morris J, Burns A. Rivastigmine in the treatment of *delirium* in older people: a pilot study. *Int Psychogeriatr* 2010;22(5):812-8
- 86- Van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of *delirium* and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010;376:1829-1837
- 87- Kaddurah-Daouk R, Soares JC, Quinone MP. Metabolomics: a global biochemical approach to the discovery of biomarkers for psychiatric disorders. In: Turck CW, ed. *Biomarkers for Psychiatric Disorders*. New York: Springer, 2008.
- 88- Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop D, Inouye SK. Serum biomarkers for *delirium*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Dec;61(12):1281-6.
- 89- Ritsner MS, Gottesman II. Where do we stand in the quest for neuropsychiatric biomarkers and endophenotypes and what next? In: Ritsner MS, ed. *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes*. New York: Springer, 2009.
- 90- Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci*. 1999 Jun;22(6):273-80.
- 91- Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci*. 2009 Apr;30(2):87-92.
- 92- Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-33.

Referências bibliográficas

- 93- Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in *delirium*: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(7):764-72
- 94- Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Sep;306(3):821-7.
- 95- Gibson GE, Blass JP, Huang HM, Freeman GB. The cellular basis of *delirium* and its relevance to age-related disorders including Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 1991 Winter;3(2):373-95.
- 96- Kawashima K, Fujii T. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: overview of non-neuronal cholinergic systems and their biological significance. *J Pharmacol Sci*. 2008 Feb;106(2):167-73.
- 97- Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol*. 2008 Aug;154(8):1558-71.
- 98- Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase--new roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Apr;2(4):294-302.
- 99- Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: how is structure related to function? *Chem Biol Interact*. 2008 Sep 25;175(1-3):3-10.
- 100- Paraoanu LE, Layer PG. Acetylcholinesterase in cell adhesion, neurite growth and network formation. *FEBS J*. 2008 Feb;275(4):618-24.
- 101- Meshorer E, Erb C, Gazit R, Pavlovsky L, Kaufer D, Friedman A, et al. Alternative splicing and neuritic mRNA translocation under long-term neuronal hypersensitivity. *Science*. 2002 Jan 18;295(5554):508-12.
- 102- Zimmerman G, Soreq H. Readthrough acetylcholinesterase: a multifaceted inducer of stress reactions. *J Mol Neurosci*. 2006;30(1-2):197-200.
- 103- Shaked I, Zimmerman G, Soreq H. Stress-induced alternative splicing modulations in brain and periphery: acetylcholinesterase as a case study. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec;1148:269-81.
- 104- Cohen O, Reichenberg A, Perry C, Ginzberg D, Pollmächer T, Soreq H, et al. Endotoxin-induced changes in human working and declarative memory associate with cleavage of plasma "readthrough" acetylcholinesterase. *J Mol Neurosci*. 2003;21(3):199-212.
- 105- Nijholt I, Farchi N, Kye M, Sklan EH, Shoham S, Verbeure B, et al. Stress-induced alternative splicing of acetylcholinesterase results in enhanced fear memory and long-term potentiation. *Mol Psychiatry*. 2004 Feb;9(2):174-83.
- 106- Tyagi E, Agrawal R, Nath C, Shukla R. Influence of LPS-induced neuroinflammation on acetylcholinesterase activity in rat brain. *J Neuroimmunol*. 2008 Dec 15;205(1-2):51-6.
- 107- Deutsch VR, Pick M, Perry C, Grisaru D, Hemo Y, Golan-Hadari D, et al. The stress-associated acetylcholinesterase variant AChE-R is expressed in human CD34(+) hematopoietic progenitors and its C-terminal peptide ARP promotes their proliferation. *Exp Hematol*. 2002 Oct;30(10):1153-61.
- 108- Evron T, Greenberg D, Mor TS, Soreq H. Adaptive changes in acetylcholinesterase gene expression as mediators of recovery from chemical and biological insults. *Toxicology*. 2007 Apr 20;233(1-3):97-107.
- 109- Grisaru D, Pick M, Perry C, Sklan EH, Almog R, Goldberg I, et al. Hydrolytic and nonenzymatic functions of acetylcholinesterase comodule hemopoietic stress responses. *J Immunol*. 2006 Jan 1;176(1):27-35.
- 110- Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep;58(3):521-90.
- 111- Das UN. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of low-grade systemic inflammation. *Med Sci Monit*. 2007 Dec;13(12):RA214-21.

Referências bibliográficas

- 112- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46.
- 113- Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative *delirium* with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet*. 1981 Sep 26;2(8248):651-3.
- 114- Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with *delirium* in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998 Winter;6(1):31-41
- 115- Mach JR Jr, Dysken MW, Kuskowski M, Richelson E, Holden L, Jilk KM. Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with *delirium*: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*. 1995 May;43(5):491-5.
- 116- Mussi C, Ferrari R, Ascari S, Salvioli G. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with *delirium*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999 Summer;12(2):82-6.
- 117- Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Feb;60(2):198-203.
- 118- Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, Teschendorf P, Hestermann U, Weigand MA, et al. Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neurosci Lett*. 2007 Apr 24;417(1):16-20.
- 119- Plaschke K, Hill H, Engelhardt R, Thomas C, von Haken R, Scholz M, et al. EEG changes and serum anticholinergic activity measured in patients with *delirium* in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 2007 Dec;62(12):1217-23.
- 120- Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without *delirium*. *BMC Neurosci*. 2008 Sep 15;9:86.
- 121- Cox EA, Kwatra SG, Shetty S, Kwatra MM. Flaws in the serum anticholinergic activity assay: implications for the study of *delirium*. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Sep;57(9):1707-8.
- 122- Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of *delirium* symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001 Apr 23;161(8):1099-105.
- 123- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006 Dec;46(12):1481-6.
- 124- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 10;168(5):508-13.
- 125- Ofek K, Krabbe KS, Evron T, Debecco M, Nielsen AR, Brunnsgead H, et al. Cholinergic status modulations in human volunteers under acute inflammation. *J Mol Med*. 2007 Nov;85(11):1239-51.
- 126- Kalow W, Lindsay HA. A comparison of optical and manometric methods for the assay of human serum cholinesterase. *Can J Biochem Physiol*. 1955 Jul;33(4):568-74.
- 127- Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1961; 7: 88-95
- 128- Goodall R; Association of Clinical Biochemists Analytical Investigations Standing Committee. Cholinesterase: phenotyping and genotyping. *Ann Clin Biochem*. 2004 Mar;41(Pt 2):98-110.

Referências bibliográficas

- 129- Yamamoto Y, Nakano S, Kawashima S, Nakamura S, Urakami K, Kato T, et al. Plasma and serum G4 isoenzyme of acetylcholinesterase in patients with Alzheimer-type dementia and vascular dementia. *Ann Clin Biochem.* 1990 Jul;27 (Pt 4):321-6.
- 130- Inestrosa NC, Alarcón R, Arriagada J, Donoso A, Alvarez J, Campos EO. Blood markers in Alzheimer disease: subnormal acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in lymphocytes and erythrocytes. *J Neurol Sci.* 1994 Mar;122(1):1-5.
- 131- von Bernhardt R, Alarcón R, Mezzano D, Fuentes P, Inestrosa NC. Blood cells cholinesterase activity in early stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19(4):204-12.
- 132- Rakonczay Z, Horváth Z, Juhász A, Kálmán J. Peripheral cholinergic disturbances in Alzheimer's disease. *Chem Biol Interact.* 2005 Dec 15;157-158:233-8.
- 133- Sayer R, Law E, Connelly PJ, Breen KC. Association of a salivary acetylcholinesterase with Alzheimer's disease and response to cholinesterase inhibitors. *Clin Biochem.* 2004 Feb;37(2):98-104.
- 134- Boston PF, Gopalkaje K, Manning L, Middleton L, Loxley M. Developing a simple laboratory test for Alzheimer's disease: measuring acetylcholinesterase in saliva - a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 Apr;23(4):439-40.
- 135- García-Ayllón MS, Riba-Llena I, Serra-Basante C, Alom J, Boopathy R, Sáez-Valero J. Altered levels of acetylcholinesterase in Alzheimer plasma. *PLoS One.* 2010 Jan 14;5(1):e8701.
- 136- Lal S, Wood PL, Kiely ME, Etienne P, Gauthier S, Stratford J, et al. CSF acetylcholinesterase in dementia and in sequential samples of lumbar CSF. *Neurobiol Aging.* 1984 Winter;5(4):269-74.
- 137- Nakano S, Kato T, Nakamura S, Kameyama M. Acetylcholinesterase activity in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and senile dementia. *J Neurol Sci.* 1986 Sep;75(2):213-23.
- 138- Appleyard ME, Smith AD, Berman P, Wilcock GK, Esiri MM, Neary D, et al. Cholinesterase activities in cerebrospinal fluid of patients with senile dementia of Alzheimer type. *Brain.* 1987 Oct;110 (Pt 5):1309-22.
- 139- Navaratnam DS, Priddle JD, McDonald B, Esiri MM, Robinson JR, Smith AD. Anomalous molecular form of acetylcholinesterase in cerebrospinal fluid in histologically diagnosed Alzheimer's disease. *Lancet.* 1991 Feb 23;337(8739):447-50.
- 140- Appleyard ME, McDonald B. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in cerebrospinal fluid from different levels of the neuraxis of patients with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Nov;55(11):1074-8.
- 141- Sáez-Valero J, Sberna G, McLean CA, Masters CL, Small DH. Glycosylation of acetylcholinesterase as diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Lancet.* 1997 Sep 27;350(9082):929.
- 142- Sáez-Valero J, Sberna G, McLean CA, Small DH. Molecular isoform distribution and glycosylation of acetylcholinesterase are altered in brain and cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 1999 Apr;72(4):1600-8.
- 143- García-Ayllón MS, Riba-Llena I, Serra-Basante C, Alom J, Boopathy R, Sáez-Valero J. Altered levels of acetylcholinesterase in Alzheimer plasma. *PLoS One.* 2010 Jan 14;5(1):e8701.
- 144- Talesa VN. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2001 Nov;122(16):1961-9.
- 145- Degirmenci B, Durak H, Hazan E, Karabay O, Derebek E, Yilmaz M, et al. The effect of coronary artery bypass surgery on brain perfusion. *J Nucl Med.* 1998 Apr;39(4):587-91.
- 146- Soiza RL, Sharma V, Ferguson K, Shenkin SD, Seymour DG, MacLullich AM. Neuroimaging studies of *delirium*: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2008 Sep;65(3):239-48.

Referências bibliográficas

- 147- Kawashima T, Yamada S. *Delirium* caused by donepezil: a case study. *J Clin Psychiatry*. 2002 Mar;63(3):250-1.
- 148- Maldonado JR. Pathoetiological model of *delirium*: a comprehensive understanding of the neurobiology of *delirium* and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin*. 2008 Oct;24(4):789-856, ix.
- 149- Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jun;9(6):418-28.
- 150- Siami S, Annane D, Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit Care Clin*. 2008 Jan;24(1):67-82, viii.
- 151- O'Keefe ST, Ní Chonchubhair A. Postoperative *delirium* in the elderly. *Br J Anaesth* 1994;73(5):673-87
- 152- Shimaoka M, Park EJ. Advances in understanding sepsis. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42:146-53
- 153- Weichhart T, Haidinger M, Hörl WH, Säemann MD. Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 2008;38 Suppl 2:29-38
- 154- Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. *Delirium* in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12(3):S3
- 155- Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury* 2007;38(12):1336-45
- 156- Bjornsson GL, Thorsteinsson L, Gudmundsson KO, Jonsson H Jr, Gudmundsson S, Gudbjornsson B. Inflammatory cytokines in relation to adrenal response following total hip replacement. *Scand J Immunol* 2007;65(1):99-105
- 157- Jansson K, Redler B, Truedsson L, Magnuson A, Matthiessen P, Andersson M, et al. Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *Am J Surg*. 2004 Mar;187(3):372-7.
- 158- Kragstbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995;161(1):17-22
- 159- Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008;22(3):263-77
- 160- Miyaoka K, Iwase M, Suzuki R, Kondo G, Watanabe H, Ito D, et al. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. *J Surg Res*. 2005 May 15;125(2):144-50.
- 161- Keck M, Herndon DH, Kamolz LP, Frey M, Jeschke MG. Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr* 2009;159(13-14):327-36
- 162- Le Bitoux MA, Stamenkovic I. Tumor-host interactions: the role of inflammation. *Histochem Cell Biol* 2008;130(6):1079-90.
- 163- Marx N, Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Koch W, Pinkau T, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):165-70.
- 164- Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 2001;16(5):353-60
- 165- Sun Y, Tawara I, Toubai T, Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. *Transl Res* 2007;150(4):197-214
- 166- Stingham AE, Gonçalves SM, Martines EG, Nakao LS, Riella MC, Aita CA, et al. Increased plasma and endothelial cell expression of chemokines and adhesion molecules in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2009;111(2):c117-26.
- 167- Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Mar;51(3):1062-9.

Referências bibliográficas

- 168- van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, De Rooij SE. Time-Course of Cytokines During *Delirium* in Elderly Patients with Hip Fractures. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(9):1704-9
- 169- Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest* 2008;118(2):413-20
- 170- Kristiansson M, Soop M, Sundqvist KG, Soop A, Suontaka AM, Blombäck M. Local vs. systemic immune and haemostatic response to hip arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15(3):260-70
- 171- Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999;14(4):269-77
- 172- Hsing CH, Hsieh MY, Chen WY, Cheung So E, Cheng BC, Chang MS. Induction of interleukin-19 and interleukin-22 after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006;81(6):2196-201
- 173- Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, Brückner S, Ros A, Gehring H, et al. Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol*. 2001 Jul;125(1):80-8.
- 174- Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, Schilling LO, Falk V, Rauch T, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg*. 2000 Apr;69(4):1162-6.
- 175- Baker EA, El-Gaddal S, Williams L, Leaper DJ. Profiles of inflammatory cytokines following colorectal surgery: relationship with wound healing and outcome. *Wound Repair Regen* 2006;14(5):566-72
- 176- Groeneveld AB, Raijmakers PG, Rauwerda JA, Hack CE. The inflammatory response to vascular surgery-associated ischaemia and reperfusion in man: effect on postoperative pulmonary function. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14(5):351-9
- 177- Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine*. 1994 Mar;6(2):181-6.
- 178- Hopkins SJ. Central nervous system recognition of peripheral inflammation: a neural, hormonal collaboration. *Acta Biomed* 2007;78 Suppl 1:231-47
- 179- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(1):46-56
- 180- Huber JD, Witt KA, Hom S, Egleton RD, Mark KS, Davis TP. Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(3):H1241-8
- 181- Huber JD, Hau VS, Borg L, Campos CR, Egleton RD, Davis TP. Blood-brain barrier tight junctions are altered during a 72-h exposure to lambda-carrageenan-induced inflammatory pain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(4):H1531-7
- 182- Brooks TA, Hawkins BT, Huber JD, Egleton RD, Davis TP. Chronic inflammatory pain leads to increased blood-brain barrier permeability and tight junction protein alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(2):H738-43
- 183- Brooks TA, Ocheltree SM, Seelbach MJ, Charles RA, Nametz N, Egleton RD, et al. Biphasic cytoarchitecture and functional changes in the BBB induced by chronic inflammatory pain. *Brain Res*. 2006 Nov 20;1120(1):172-82.
- 184- Huber JD, Campos CR, Mark KS, Davis TP. Alterations in blood-brain barrier ICAM-1 expression and brain microglial activation after lambda-carrageenan-induced inflammatory pain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(2):H732-40

Referências bibliográficas

- 185- McCaffrey G, Seelbach MJ, Staats WD, Nametz N, Quigley C, Campos CR, et al. Occludin oligomeric assembly at tight junctions of the blood-brain barrier is disrupted by peripheral inflammatory hyperalgesia. *J Neurochem*. 2008 Sep;106(6):2395-409.
- 186- Uchikado H, Akiyama H, Kondo H, Ikeda K, Tsuchiya K, Kato M, et al. Activation of vascular endothelial cells and perivascular cells by systemic inflammation-an immunohistochemical study of postmortem human brain tissues. *Acta Neuropathol*. 2004 Apr;107(4):341-51.
- 187- McCaffrey G, Willis CL, Staats WD, Nametz N, Quigley CA, Hom S, et al. Occludin oligomeric assemblies at tight junctions of the blood-brain barrier are altered by hypoxia and reoxygenation stress. *J Neurochem*. 2009 Jul;110(1):58-71.
- 188- Oztaş B, Akgül S, Arslan FB. Influence of surgical pain stress on the blood-brain barrier permeability in rats. *Life Sci* 2004;74(16):1973-9
- 189- Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jan;7(1):41-53.
- 190- Choi YK, Kim KW. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. *BMB Rep*. 2008 May 31;41(5):345-52.
- 191- Cardona AE, Li M, Liu L, Savarin C, Ransohoff RM. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2008 Sep;84(3):587-94. Epub 2008 May 8.
- 192- de Haas AH, van Weering HR, de Jong EK, Boddeke HW, Biber KP. Neuronal chemokines: versatile messengers in central nervous system cell interaction. *Mol Neurobiol*. 2007 Oct;36(2):137-51. Epub 2007 Jul 10.
- 193- Panickar KS, Norenberg MD. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia*. 2005 Jun;50(4):287-98.
- 194- Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Aug;6(8):626-40.
- 195- Hofer S, Bopp C, Hoerner C, Plaschke K, Faden RM, Martin E, et al. Injury of the blood brain barrier and up-regulation of icam-1 in polymicrobial sepsis. *J Surg Res*. 2008 May 15;146(2):276-81.
- 196- Nishioku T, Dohgu S, Takata F, Eto T, Ishikawa N, Kodama KB, et al. Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice. *Cell Mol Neurobiol*. 2009 May;29(3):309-16.
- 197- Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Heneka M. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J Chemical Neuroanatomy* 2005;30:144-157
- 198- Gautron L, Lafon P, Chaigniau M, Tramu G, Layé S. Spatiotemporal analysis of signal transducer and activator of transcription 3 activation in rat brain astrocytes and pituitary following peripheral immune challenge. *Neuroscience* 2002;112(3):717-29
- 199- Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007 Apr 1;55(5):453-62.
- 200- Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, Hensley L, Quigg RJ. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int* 2008;52(3):447-56.
- 201- Thompson WL, Karpus WJ, Van Eldik LJ. MCP-1-deficient mice show reduced neuroinflammatory responses and increased peripheral inflammatory responses to peripheral endotoxin insult. *J Neuroinflammation* 2008;5:35

Referências bibliográficas

- 202- Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res* 2002;69(1):94-103
- 203- Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *J Immunol* 2004;173(6):3916-24
- 204- Chakravarty S, Herkenham M. Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines. *J Neurosci* 2005;16;25(7):1788-96
- 205- Ladeby R, Wirenfeldt M, Garcia-Ovejero D, Fenger C, Dissing-Olesen L, Dalmau I, et al. Microglial cell population dynamics in the injured adult central nervous system. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005 Apr;48(2):196-206.
- 206- Terrazzino S, Bauleo A, Baldan A, Leon A. Peripheral LPS administrations up-regulate Fas and FasL on brain microglial cells: a brain protective or pathogenic event? *J Neuroimmunol* 2002;124(1-2):45-53
- 207- Neumann H. Control of glial immune function by neurons. *Glia* 2001;36(2):191-9
- 208- Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(1):57-69
- 209- Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal *delirium* in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(6):754-60
- 210- Cole MG, McCusker J, Ciampi A, Belzile E. The 6- and 12-month outcomes of older medical inpatients who recover from subsyndromal *delirium*. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(11):2093-9
- 211- Malek-Ahmadi P, Hilsabeck RC. Neuropsychiatric complications of interferons: classification, neurochemical bases, and management. *Ann Clin Psychiatry.* 2007 Apr-Jun;19(2):113-23.
- 212- Mullington J, Korth C, Hermann DM, Orth A, Galanos C, Holsboer F, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000 Apr;278(4):R947-55.
- 213- Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun* 2005;19(5):453-60
- 214- Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry* 2008;63(11):1022-9
- 215- Tizard I. Sickness behavior, its mechanisms and significance. *Anim Health Res Rev.* 2008 Jun;9(1):87-99.
- 216- Cunningham C, Sanderson DJ. Malaise in the water maze: Untangling the effects of LPS and IL-1b on learning. *Brain Behav Immun* 2008;22(8):1117-27
- 217- Gahtan E, Overmier JB. Performance more than working memory disrupted by acute systemic inflammation in rats in appetitive tasks. *Physiol Behav* 2001;73(1-2):201-10
- 218- Pugh CR, Kumagawa K, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF, Rudy JW. Selective effects of peripheral lipopolysaccharide administration on contextual and auditory-cue fear conditioning. *Brain Behav Immun* 1998;12(3):212-29
- 219- Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007;106(3):436-43
- 220- Sparkman NL, Buchanan JB, Heyen JR, Chen J, Beverly JL, Johnson RW. Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers. *J Neurosci* 2006;26(42):10709-16

Referências bibliográficas

- 221- Tanaka S, Ide M, Shibutani T, Ohtaki H, Numazawa S, Shioda S, et al. Lipopolysaccharide-induced microglial activation induces learning and memory deficits without neuronal cell death in rats. *J Neurosci Res*. 2006 Mar;83(4):557-66.
- 222- Noble F, Rubira E, Boulanouar M, Palmier B, Plotkine M, Warnet JM, et al. Acute systemic inflammation induces central mitochondrial damage and mnesic deficit in adult Swiss mice. *Neurosci Lett*. 2007 Sep 7;424(2):106-10.
- 223- Krzyszton CP, Sparkman NL, Grant RW, Buchanan JB, Broussard SR, Woods J, et al. Exacerbated fatigue and motor deficits in interleukin-10-deficient mice after peripheral immune stimulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Oct;295(4):R1109-14.
- 224- Lee JW, Lee YK, Yuk DY, Choi DY, Ban SB, Oh KW, et al. Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation. *J Neuroinflammation*. 2008 Aug 29;5:37.
- 225- Richwine AF, Sparkman NL, Dilger RN, Buchanan JB, Johnson RW. Cognitive deficits in interleukin-10-deficient mice after peripheral injection of lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun* 2009;23(6):794-802
- 226- Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008;322(5903):876-80
- 227- Young GB, Pigott SE. Neurobiological basis of consciousness. *Arch Neurol* 1999;56(2):153-7
- 228- Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun*. 2007 Aug;21(6):727-35.
- 229- Mesotten D, Van den Berghe G. Changes within the growth hormone/insulin-like growth factor I/IGF binding protein axis during critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Dec;35(4):793-805, ix-x.
- 230- Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*. 1999 Jan;79(1):1-71.
- 231- John CD, Buckingham JC. Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Curr Opin Pharmacol*. 2003 Feb;3(1):78-84.
- 232- Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006 Mar;172(1-2):38-58.
- 233- Lang CH, Frost RA. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 May;5(3):271-9.
- 234- Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009 Apr;30(2):152-77.
- 235- Maki RG. Small is beautiful: insulin-like growth factors and their role in growth, development, and cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4985-95.
- 236- Hersch EC, Merriam GR. Growth hormone (GH)-releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: Fountain of Youth or Pool of Tantalus? *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):121-9.
- 237- Kaplan RC, McGinn AP, Pollak MN, Kuller L, Strickler HD, Rohan TE, et al. Total insulinlike growth factor 1 and insulinlike growth factor binding protein levels, functional status, and mortality in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Apr;56(4):652-60.
- 238- Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol*. 2010 Jun;205(3):201-10.

Referências bibliográficas

- 239- Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997 Oct 17;278(5337):419-24.
- 240- Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Feb;64(2):243-8.
- 241- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007 Jul;87(3):873-904.
- 242- Rothman SM, Mattson MP. Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2010 Mar;12(1):56-70.
- 243- Tran TT, Srivareerat M, Alkadhi KA. Chronic psychosocial stress triggers cognitive impairment in a novel at-risk model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2010 Mar;37(3):756-63.
- 244- Peavy GM, Salmon DP, Jacobson MW, Hervey A, Gamst AC, Wolfson T, et al. Effects of chronic stress on memory decline in cognitively normal and mildly impaired older adults. *Am J Psychiatry*. 2009 Dec;166(12):1384-91.
- 245- Johansson L, Guo X, Waern M, Ostling S, Gustafson D, Bengtsson C, et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain*. 2010 Aug;133(Pt 8):2217-24.
- 246- Berryman DE, Christiansen JS, Johansson G, Thorner MO, Kopchick JJ. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res*. 2008 Dec;18(6):455-71.
- 247- Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010 Mar 25;464(7288):529-35.
- 248- Watanabe T, Miyazaki A, Katagiri T, Yamamoto H, Idei T, Iguchi T. Relationship between serum insulin-like growth factor-1 levels and Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Oct;53(10):1748-53.
- 249- Carro E, Trejo JL, Gomez-Isla T, LeRoith D, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nat Med*. 2002 Dec;8(12):1390-7.
- 250- Lanz TA, Salatto CT, Semproni AR, Marconi M, Brown TM, Richter KE, et al. Peripheral elevation of IGF-1 fails to alter A β clearance in multiple in vivo models. *Biochem Pharmacol*. 2008 Mar 1;75(5):1093-103.
- 251- Sevigny JJ, Ryan JM, van Dyck CH, Peng Y, Lines CR, Nessly ML; MK-677 Protocol 30 Study Group. Growth hormone secretagogue MK-677: no clinical effect on AD progression in a randomized trial. *Neurology*. 2008 Nov 18;71(21):1702-8.
- 252- Hu D, Pawlikowska L, Kanaya A, Hsueh WC, Colbert L, Newman AB, et al. Serum insulin-like growth factor-1 binding proteins 1 and 2 and mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Jul;57(7):1213-8.
- 253- Caruso C, Buffa S, Candore G, Colonna-Romano G, Dunn-Walters D, Kipling D, et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing*. 2009 Jul 22;6:10.
- 254- Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol* 2008;43(8):718-28
- 255- Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M, Skinhoj P, Pedersen BK. Impaired production of proinflammatory cytokines in response to lipopolysaccharide (LPS) stimulation in elderly humans. *Clin Exp Immunol* 1999;118(2):235-41
- 256- El Yousfi M, Mercier S, Breuillé D, Denis P, Papet I, Mirand PP, et al. The inflammatory response to vaccination is altered in the elderly. *Mech Ageing Dev*. 2005 Aug;126(8):874-81.

Referências bibliográficas

- 257- Gabriel P, Cakman I, Rink L. Overproduction of monokines by leukocytes after stimulation with lipopolysaccharide in the elderly. *Exp Gerontol* 2002;37(2-3):235-47
- 258- Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* 2009 Jul;30(7):325-33.
- 259- Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004;39(5):687-99
- 260- Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna-Romano G, Grimaldi MP, et al. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech Ageing Dev.* 2007 Jan;128(1):83-91.
- 261- Yankner BA, Lu T, Loerch P. The aging brain. *Annu Rev Pathol* 2008;3:41-66
- 262- Anderton BH. Ageing of the brain. *Mech Ageing Dev.* 2002 Apr;123(7):811-7.
- 263- Uylings HB, de Brabander JM. Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn.* 2002 Aug;49(3):268-76.
- 264- Keller JN. Age-related neuropathology, cognitive decline, and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2006 Feb;5(1):1-13.
- 265- Mukaetova-Ladinska EB, Harrington CR, Roth M, Wischik CM. Alterations in tau protein metabolism during normal aging. *Dementia.* 1996 Mar-Apr;7(2):95-103.
- 266- Frank MG, Barrientos RM, Biedenkapp JC, Rudy JW, Watkins LR, Maier SF. mRNA up-regulation of MHC II and pivotal pro-inflammatory genes in normal brain aging. *Neurobiol Aging.* 2006 May;27(5):717-22.
- 267- Streit WJ, Sammons NW, Kuhns AJ, Sparks DL. Dystrophic microglia in the aging human brain. *Glia.* 2004 Jan 15;45(2):208-12.
- 268- Blasko I, Stampfer-Kountchev M, Robatscher P, Veerhuis R, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstien B. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Ageing Cell.* 2004 Aug;3(4):169-76.
- 269- Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *J Leukoc Biol.* 2008 Oct;84(4):932-9.
- 270- Mrak RE, Griffin WS. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiol Aging.* 2005 Mar;26(3):349-54.
- 271- Head E, Starr A, Kim RC, Parachikova A, Lopez GE, Dick M, et al. Relapsing polychondritis with features of dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 2006 Aug;112(2):217-25.
- 272- Qu T, Uz T, Manev H. Inflammatory 5-LOX mRNA and protein are increased in brain of aging rats. *Neurobiol Aging.* 2000 Sep-Oct;21(5):647-52.
- 273- Godbout JP, Chen J, Abraham J, Richwine AF, Berg BM, Kelley KW, et al. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system. *FASEB J.* 2005 Aug;19(10):1329-31.
- 274- Huang Y, Henry CJ, Dantzer R, Johnson RW, Godbout JP. Exaggerated sickness behavior and brain proinflammatory cytokine expression in aged mice in response to intracerebroventricular lipopolysaccharide. *Neurobiol Aging.* 2008 Nov;29(11):1744-53.
- 275- Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, Godbout JP, Freund GG, Johnson RW. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav Immun.* 2008 Mar;22(3):301-11.

Referências bibliográficas

- 276- Henry CJ, Huang Y, Wynne AM, Godbout JP. Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1beta and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain Behav Immun*. 2009 Mar;23(3):309-17.
- 277- Richwine AF, Parkin AO, Buchanan JB, Chen J, Markham JA, Juraska JM, et al. Architectural changes to CA1 pyramidal neurons in adult and aged mice after peripheral immune stimulation. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Nov;33(10):1369-77.
- 278- Rosczyk HA, Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery. *Exp Gerontol*. 2008 Sep;43(9):840-6.
- 279- Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, Rozemuller AJ, van Gool WA, Hoozemans JJ. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2006 Nov;113(11):1685-95.
- 280- Fassbender K, Walter S, Kühl S, Landmann R, Ishii K, Bertsch T, et al. The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2004 Jan;18(1):203-5.
- 281- Liu Y, Walter S, Stagi M, Cherny D, Letiembre M, Schulz-Schaeffer W, et al. LPS receptor (CD14): a receptor for phagocytosis of Alzheimer's amyloid peptide. *Brain*. 2005 Aug;128(Pt 8):1778-89.
- 282- D'Andrea MR, Cole GM, Ard MD. The microglial phagocytic role with specific plaque types in the Alzheimer disease brain. *Neurobiol Aging*. 2004 May-Jun;25(5):675-83.
- 283- Farfara D, Lifshitz V, Frenkel D. Neuroprotective and neurotoxic properties of glial cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. 2008 Jun;12(3):762-80.
- 284- Nagele RG, Wegiel J, Venkataraman V, Imaki H, Wang KC, Wegiel J. Contribution of glial cells to the development of amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2004 May-Jun;25(5):663-74.
- 285- von Bernhardt R, Ramírez G, Toro R, Eugén J. Pro-inflammatory conditions promote neuronal damage mediated by Amyloid Precursor Protein and decrease its phagocytosis and degradation by microglial cells in culture. *Neurobiol Dis*. 2007 Apr;26(1):153-64.
- 286- Sastre M, Walter J, Gentleman SM. Interactions between APP secretases and inflammatory mediators. *J Neuroinflammation*. 2008 Jun 18;5:25.
- 287- Kitazawa M, Yamasaki TR, LaFerla FM. Microglia as a potential bridge between the amyloid beta-peptide and tau. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1035:85-103.
- 288- Alley DE, Crimmins EM, Karlamangla A, Hu P, Seeman TE. Inflammation and rate of cognitive change in high-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jan;63(1):50-5.
- 289- Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007 May;55(5):708-16.
- 290- Song F, Poljak A, Smythe GA, Sachdev P. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*. 2009 Oct;61(2):69-80.
- 291- Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2009 Jul;118(1):103-13.
- 292- Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 Sep 8;73(10):768-74.
- 293- Higuchi M, Hatta K, Honma T, Hitomi YH, Kambayashi Y, Hibino Y, et al. Association between altered systemic inflammatory interleukin-1beta and natural killer cell activity and subsequently agitation in patients with Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Jun;25(6):604-11.

Referências bibliográficas

- 294- Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S, Lunnon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci*. 2005 Oct 5;25(40):9275-84.
- 295- Qiao X, Cummins DJ, Paul SM. Neuroinflammation-induced acceleration of amyloid deposition in the APPV717F transgenic mouse. *Eur J Neurosci*. 2001 Aug;14(3):474-82.
- 296- Sheng JG, Bora SH, Xu G, Borchelt DR, Price DL, Koliatsos VE. Lipopolysaccharide-induced-neuroinflammation increases intracellular accumulation of amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in APPswe transgenic mice. *Neurobiol Dis*. 2003 Oct;14(1):133-45.
- 297- DiCarlo G, Wilcock D, Henderson D, Gordon M, Morgan D. Intrahippocampal LPS injections reduce Abeta load in APP+PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging*. 2001 Nov-Dec;22(6):1007-12.
- 298- Herber DL, Roth LM, Wilson D, Wilson N, Mason JE, Morgan D, et al. Time-dependent reduction in Abeta levels after intracranial LPS administration in APP transgenic mice. *Exp Neurol*. 2004 Nov;190(1):245-53.
- 299- Herber DL, Mercer M, Roth LM, Symmonds K, Maloney J, Wilson N, et al. Microglial activation is required for Abeta clearance after intracranial injection of lipopolysaccharide in APP transgenic mice. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2007 Jun;2(2):222-31.
- 300- Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J Neurosci*. 2008 Aug 13;28(33):8354-60.
- 301- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83
- 302- de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003 Mar;56(3):221-9
- 303- Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5
- 304- Sheikh JJ, Yesavage JA, Brooks JO 3rd, Friedman L, Gratzinger P, Hill RD, Zadeik A, Crook T. Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *Int Psychogeriatr*. 1991 Spring;3(1):23-8.
- 305- Almeida OP, Almeida SA. Reliability of the Brazilian version of the abbreviated form of Geriatric Depression Scale (GDS) short form. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999 Jun;57(2B):421-6. Portuguese
- 306- Williams FM, Wynne H, Woodhouse KW, Rawlins MD. Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty. *Age Ageing*. 1989 Jan;18(1):39-42.
- 307- Box GEP, Cox DR. An analysis of transformations. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*. 1964;26(2):211-252
- 308- Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for *delirium* after elective noncardiac surgery. *JAMA*. 1994;271(2):134-9.
- 309- Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative *delirium*. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001 Mar-Apr;23(2):84-9.
- 310- Singh AK, Jiang Y, Gupta S, Benlhabib E. Effects of chronic ethanol drinking on the blood brain barrier and ensuing neuronal toxicity in alcohol-preferring rats subjected to intraperitoneal LPS injection. *Alcohol Alcohol*. 2007 Sep-Oct;42(5):385-99.
- 311- Alfonso-Loeches S, Pascual-Lucas M, Blanco AM, Sanchez-Vera I, Guerri C. Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *J Neurosci*. 2010 Jun 16;30(24):8285-95.

Referências bibliográficas

- 312- Collins MA, Neafsey EJ, Mukamal KJ, Gray MO, Parks DA, Das DK, et al. Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Feb;33(2):206-19.
- 313- Ramesh BN, Rao TS, Prakasam A, Sambamurti K, Rao KS. Neuronutrition and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1123-39.
- 314- Collins MA, Neafsey EJ, Wang K, Achille NJ, Mitchell RM, Sivaswamy S. Moderate ethanol preconditioning of rat brain cultures engenders neuroprotection against dementia-inducing neuroinflammatory proteins: possible signaling mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2010 Jun;41(2-3):420-5.
- 315- Ho L, Chen LH, Wang J, Zhao W, Talcott ST, Ono K, et al. Heterogeneity in red wine polyphenolic contents differentially influences Alzheimer's disease-type neuropathology and cognitive deterioration. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(1):59-72.
- 316- Andersson EM, Gustafson L, Hallberg IR. Acute confusional state in elderly orthopaedic patients: factors of importance for detection in nursing care. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Jan;16(1):7-17.
- 317- Böhner H, Hummel TC, Habel U, Miller C, Reinbott S, Yang Q, et al. Predicting *delirium* after vascular surgery: a model based on pre- and intraoperative data. *Ann Surg.* 2003 Jul;238(1):149-56.
- 318- Leung JM, Sands LP, Wang Y, Poon A, Kwok PY, Kane JP, et al. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative *delirium* in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2007 Sep;107(3):406-11.
- 319- Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, Milberg WP, King EG, Lipsitz LA, et al. Impaired executive function is associated with *delirium* after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jun;54(6):937-41.
- 320- Santos FS, Velasco IT, Fráguas R Jr. Risk factors for *delirium* in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. *Int Psychogeriatr.* 2004 Jun;16(2):175-93.
- 321- Lemstra AW, Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, van Gool WA, Eikelenboom P. Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative *delirium* in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 Sep;23(9):943-8.
- 322- Yoshimura Y, Kubo S, Shirata K, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Risk factors for postoperative *delirium* after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2004 Oct;28(10):982-6.
- 323- Greene NH, Attix DK, Weldon BC, Smith PJ, McDonagh DL, Monk TG. Measures of executive function and depression identify patients at risk for postoperative *delirium*. *Anesthesiology.* 2009 Apr;110(4):788-95.
- 324- Smith PJ, Attix DK, Weldon BC, Greene NH, Monk TG. Executive function and depression as independent risk factors for postoperative *delirium*. *Anesthesiology.* 2009 Apr;110(4):781-7.
- 325- Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet.* 2007 Oct 27;370(9597):1508-19.
- 326- Pluot E, Davis ET, Revell M, Davies AM, James SL. Hip arthroplasty. Part 1: prosthesis terminology and classification. *Clin Radiol.* 2009 Oct;64(10):954-60.
- 327- Registo Portugues de Artroplastias. Relatório Anual de 2010. Disponível em <http://www.rpa.spot.pt/Main-Sections/Statistics.aspx>
- 328- Haigis MC, Yankner BA. The aging stress response. *Mol Cell.* 2010 Oct 22;40(2):333-44.
- 329- Potter JF. The older orthopaedic patient: general considerations. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Aug;(425):44-9.
- 330- Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg.* 2006 Nov;141(11):1132-40.

Referências bibliográficas

- 331- Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of *delirium* and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*. 2006 Jul;53(7):669-77.
- 332- Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative *delirium*: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg*. 2006 Apr;102(4):1267-73.
- 333- Contín AM, Perez-Jara J, Alonso-Contín A, Enguix A, Ramos F. Postoperative *delirium* after elective orthopedic surgery. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;20(6):595-7.
- 334- Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in *delirium* and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg*. 2006 Apr;102(4):1255-66.
- 335- Meehan J, Jamali AA, Nguyen H. Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Oct;91(10):2480-90.
- 336- Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010;113(2):482-95
- 337- Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:58S-69S.
- 338- Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):471-9.
- 339- Carrascal Y, Maroto L, Rey J, Arévalo A, Arroyo J, Echevarría JR, et al. Impact of preoperative anemia on cardiac surgery in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Feb;10(2):249-55.
- 340- Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, Verbeke G, Milisen K. Is anaemia a risk factor for *delirium* in an acute geriatric population? *Gerontology*. 2006;52(6):382-5.
- 341- Watts G, Roberts BL, Parsons R. *Delirium* in the intensive care unit: searching for causes and sources. *Crit Care Resusc*. 2007 Mar;9(1):26-9.
- 342- Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative *delirium*. *Am J Med*. 1998;105(5):380-4
- 343- Mahadevan D, Challand C, Keenan J. Revision total hip replacement: predictors of blood loss, transfusion requirements, and length of hospitalisation. *J Orthop Traumatol*. 2010;11(3):159-65.
- 344- Sedlár M, Kudrnová Z, Trca S, Mazoch J, Malíková I, Kvasnicka J, et al. Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthritis or different types of hip fractures. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Jan;16(1):26-33.
- 345- Kugisaki H, Sonohata M, Komine M, Tsunoda K, Someya S, Honke H, et al. Serum concentrations of interleukin-6 in patients following unilateral versus bilateral total knee arthroplasty. *J Orthop Sci*. 2009 Jul;14(4):437-42.
- 346- Hughes SF, Hendricks BD, Edwards DR, Maclean KM, Bastawrous SS, Middleton JF. Total hip and knee replacement surgery results in changes in leukocyte and endothelial markers. *J Inflamm (Lond)*. 2010 Jan 19;7:2.
- 347- Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000 Feb;127(2):117-26.
- 348- Franke A, Lante W, Kollig E, Markewitz A. A comparison of monocyte counts and ex vivo and in vitro monocyte cytokine production after major surgical trauma. *J Surg Res*. 2009 Jun 1;154(1):91-8.

Referências bibliográficas

- 349- Bartal I, Melamed R, Greenfeld K, Atzil S, Glasner A, Domankevich V, et al. Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. *Brain Behav Immun.* 2010 Mar;24(3):376-86.
- 350- Buvanendran A, Mitchell K, Kroin JS, Iadarola MJ. Cytokine gene expression after total hip arthroplasty: surgical site versus circulating neutrophil response. *Anesth Analg.* 2009 Sep;109(3):959-64.
- 351- Reikerås O, Sun J, Wang JE, Aasen AO. Postoperative serum attenuates LPS-induced release of TNF-alpha in orthopaedic surgery. *J Orthop Res.* 2007 Oct;25(10):1395-400.
- 352- Patel MS, Carson JL. Anemia in the preoperative patient. *Med Clin North Am.* 2009 Sep;93(5):1095-104.
- 353- Morikawa M, Inoue M, Tsuboi M, Sugiura M. Studies on aspirin esterase of human serum. *Jpn J Pharmacol.* 1979 Aug;29(4):581-6.
- 354- Rylance HJ, Wallace RC. Erythrocyte and plasma aspirin esterase. *Br J Clin Pharmacol.* 1981 Sep;12(3):436-8.
- 355- Summerbell J, Yelland C, Woodhouse K. The kinetics of plasma aspirin esterase in relation to old age and frailty. *Age Ageing.* 1990 Mar;19(2):128-30.
- 356- Summerbell J, Wynne H, Hankey CR, Williams FM. The effect of age and frailty upon blood esterase activities and their response to dietary supplementation. *Br J Clin Pharmacol.* 1993 Nov;36(5):399-404.
- 357- O'Mahoney MS, George G, Westlake H, Woodhouse K. Plasma aspirin esterase activity in elderly patients undergoing elective hip replacement and with fractured neck of femur. *Age Ageing.* 1994 Jul;23(4):338-41.
- 358- Emam SJ, O'Mahony MS, El Khatieb M, Edwards N, Woodhouse K. Influenza vaccination and the activities of plasma acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in institutionalised elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 1998 Sep-Oct;27(2):179-85.
- 359- Abou-Hatab K, Nixon LS, O'Mahony MS, Newsway V, Patel S, Shale DJ, et al. Plasma esterases in cystic fibrosis: the impact of a respiratory exacerbation and its treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Feb;54(12):937-41.
- 360- Abou-Hatab K, O'Mahony MS, Patel S, Carey D, Woodhouse K. Plasma esterase activities in young and old patients undergoing open inguinal hernia repair. *Arch Gerontol Geriatr.* 2000 Dec;31(3):193-198.
- 361- Abou-Hatab K, O'Mahony MS, Patel S, Woodhouse K. Relationship between age and plasma esterases. *Age Ageing.* 2001 Jan;30(1):41-5.
- 362- Sklan EH, Lowenthal A, Korner M, Ritov Y, Landers DM, Rankinen T, et al. Acetylcholinesterase/paraoxonase genotype and expression predict anxiety scores in Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Apr 13;101(15):5512-7.
- 363- Shapira-Lichter I, Beilin B, Ofek K, Bessler H, Gruberger M, Shavit Y, et al. Cytokines and cholinergic signals co-modulate surgical stress-induced changes in mood and memory. *Brain Behav Immun.* 2008 Mar;22(3):388-98.
- 364- Rosas-Ballina M, Tracey KJ. The neurology of the immune system: neural reflexes regulate immunity. *Neuron.* 2009 Oct 15;64(1):28-32.
- 365- White S, Calver BL, Newsway V, Wade R, Patel S, Bayer A, et al. Enzymes of drug metabolism during *delirium*. *Age Ageing.* 2005 Nov;34(6):603-8.
- 366- Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Sep;64(9):895-900.
- 367- Renton KW. Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2005 Dec;1(4):629-40.

Referências bibliográficas

- 368- Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative *delirium* in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:1762-1768.
- 369- Noimark D. Predicting the onset of *delirium* in the post-operative patient. *Age Ageing*. 2009 Jul;38(4):368-73.
- 370- Adebayo GI, Williams J, Healy S. Pseudocholinesterase polymorphism in an Irish population. *Eur J Intern Med*. 2005 Nov;16(7):492-5.
- 371- Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. Surgical stress response. *Injury*. 2006 Dec;37 Suppl 5:S3-9. Erratum in: *Injury*. 2007 Oct;38(10):1224.
- 372- Levy JA. The unexpected pleiotropic activities of RANTES. *J Immunol*. 2009 Apr 1;182(7):3945-6.
- 373- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000 Aug;118(2):503-8.
- 374- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1805-12. Review. Erratum in: *J Clin Invest*. 2003 Jul;112(2):299.
- 375- Macdonald A, Adamis D, Treloar A, Martin F. C-reactive protein levels predict the incidence of *delirium* and recovery from it. *Age Ageing*. 2007 Mar;36(2):222-5.
- 376- White S, Eeles E, O'Mahony S, Bayer A. *Delirium* and C-reactive protein. *Age Ageing*. 2008 Jan;37(1):123-4
- 377- Morandi A, Sleiman I, Rozzini R, Trabucchi M. C-reactive protein and *delirium* in acute ill elderly patients. *Age Ageing*. 2007 Jul;36(4):473.
- 378- Speciale S, Bellelli G, Guerini F, Trabucchi M. C-reactive protein levels and *delirium* in a rehabilitation ward. *Age Ageing*. 2008 Jan;37(1):122-3.
- 379- de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in *delirium*. *J Psychosom Res*. 2007 May;62(5):521-5.
- 380- Adamis D, Treloar A, Martin FC, Gregson N, Hamilton G, Macdonald AJ. APOE and cytokines as biological markers for recovery of prevalent *delirium* in elderly medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Jul;22(7):688-94
- 381- Adamis D, Lunn M, Martin FC, Treloar A, Gregson N, Hamilton G, et al. Cytokines and IGF-I in delirious and non-delirious acutely ill older medical inpatients. *Age Ageing*. 2009 May;38(3):326-32;
- 382- Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, et al. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative *delirium* after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Aug;24(4):555-9.
- 383- Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates *delirium* after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Oct;23(5):651-7.
- 384- Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhaney JE, Xie D, Sellke FW, et al. Chemokines are associated with *delirium* after cardiac surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Feb;63(2):184-9.
- 385- van Munster BC, Bisschop PH, Zwiderman AH, Korevaar JC, Endert E, Wiersinga WJ, et al. Cortisol, interleukins and S100B in *delirium* in the elderly. *Brain Cogn*. 2010 Oct;74(1):18-23.
- 386- Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. *Neuroimmunomodulation* 2005;12(1): 60–66.

Referências bibliográficas

- 387- Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, et al. Early postoperative *delirium* after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med.* 2010 Dec;36(12):2081-9.
- 388- George J, Mukaetova-Ladinska EB. *Delirium* and C-reactive protein. *Age Ageing.* 2007 Mar;36(2):115-6.
- 389- Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology.* 2003 Jul 8;61(1):76-80.
- 390- Weaver JD, Huang MH, Albert M, Harris T, Rowe JW, Seeman TE. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology.* 2002 Aug 13;59(3):371-8.
- 391- Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004 Mar;59(3):242-8.
- 392- Maurel S, Hamon B, Taillandier J, Rudant E, Bonhomme-Faivre L, Trivalle C. Prognostic value of serum interleukin-6 (IL-6) levels in long term care. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007 Jul-Aug;45(1):65-71.
- 393- Niskanen RO, Korkala O, Pammo H. Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 May;78(3):431-3.
- 394- White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1998 Sep;80(5):909-11.
- 395- Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminoğullari, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res.* 2001 Jan-Feb;29(1):7-12.
- 396- Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. *Br J Anaesth.* 2001 Oct;87(4):537-42.
- 397- Shah K, Mohammed A, Patil S, McFadyen A, Meek RM. Circulating cytokines after hip and knee arthroplasty: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2009 Apr;467(4):946-51.
- 398- Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Sep 1;92(11):2102-9.
- 399- Wirtz DC, Heller KD, Miltner O, Zilkens KW, Wolff JM. Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement. *Int Orthop.* 2000;24(4):194-6.
- 400- Pape HC, Schmidt RE, Rice J, van Griensven M, das Gupta R, Krettek C, et al. Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden. *Crit Care Med.* 2000 Oct;28(10):3441-8.
- 401- Clementsen T, Krohn CD, Reikerås O. Systemic and local cytokine patterns during total hip surgery. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(6):535-42.
- 402- Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury.* 2003 Jun;34(6):397-404.
- 403- Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL, Windsor AJ, Dickson RA, Bellamy MC. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive Care Med.* 2000 Aug;26(8):1076-81.
- 404- van der Heide HJ, van der Kraan PM, Rijnberg WJ, Buma P, Schreurs BW. Elevated levels of numerous cytokines in drainage fluid after primary total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2010 Dec;34(8):1099-102.

Referências bibliográficas

- 405- Kilic T, Ural D, Ural E, Yumuk Z, Agacdiken A, Sahin T, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2006 Aug;92(8):1041-6.
- 406- McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(3):355-66
- 407- Maher FO, Clarke RM, Kelly A, Nally RE, Lynch MA. Interaction between interferon gamma and insulin-like growth factor-1 in hippocampus impacts on the ability of rats to sustain long-term potentiation. *J Neurochem* 2006;96(6):1560-71
- 408- Pickering M, O'Connor JJ. Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus. *Prog Brain Res* 2007;163:339-54
- 409- Ubogu EE, Cossoy MB, Ransohoff RM. The expression and function of chemokines involved in CNS inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(1):48-55
- 410- Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, Hopkinson NS, Ross E, Dorandeu A, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet*. 2003 Nov 29;362(9398):1799-805.
- 411- Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury*. 2007 Dec;38(12):1409-22.
- 412- Benicky J, Sánchez-Lemus E, Pavel J, Saavedra JM. Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery. *Cell Mol Neurobiol* 2009;29(6-7):781-92.
- 413- Henry CJ, Huang Y, Wynne A, Hanke M, Himler J, Bailey MT, et al. Minocycline attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia. *J Neuroinflammation*. 2008 May 13;5:15.
- 414- Lin ST, Wang Y, Xue Y, Feng DC, Xu Y, Xu LY. Tetrandrine suppresses LPS-induced astrocyte activation via modulating IKKs-IkappaBalpha-NF-kappaB signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2008;315(1-2):41-9.
- 415- Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, Huber-Lang M, Niederbichler AD, Hoesel LM, et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit Care*. 2009;13(1):R12.
- 416- Haddad JJ. On the mechanisms and putative pathways involving neuroimmune interactions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Jun 13;370(4):531-5.
- 417- Song SW, Yi G, Lee S, Youn YN, Sul SY, Yoo KJ. Perioperative indicators of stress response and postoperative inflammatory complications in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective observational study. *Circ J*. 2008 Dec;72(12):1966-74.
- 418- Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*. 2007 Dec;65(3):209-37.
- 419- Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and *delirium*. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999 Sep-Oct;10(5):345-9.
- 420- MacLulich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of *delirium*: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res*. 2008 Sep;65(3):229-38.
- 421- Wolf OT. Stress and memory in humans: twelve years of progress? *Brain Res*. 2009 Oct 13;1293:142-54.
- 422- Beluche I, Carrière I, Ritchie K, Ancelin ML. A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychol Med*. 2010 Jun;40(6):1039-49.

Referências bibliográficas

- 423- Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Cortisol response to surgery and postoperative confusion in depressed patients under general anesthesia with fentanyl. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):22-6.
- 424- Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Schizophrenic patients who develop postoperative confusion have an increased norepinephrine and cortisol response to surgery. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):7-12.
- 425- Kudoh A, Katagai H, Takase H, Takazawa T. Increased cortisol response to surgery in patients with alcohol problems who developed postoperative confusion. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Aug;28(8):1187-93.
- 426- Pearson A, de Vries A, Middleton SD, Gillies F, White TO, Armstrong IR, et al. Cerebrospinal fluid cortisol levels are higher in patients with *delirium* versus controls. *BMC Res Notes*. 2010 Feb 8;3:33.
- 427- Aleman A, Torres-Alemán I. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. *Prog Neurobiol*. 2009 Nov;89(3):256-65.
- 428- Aberg ND, Brywe KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *ScientificWorldJournal*. 2006 Jan 18;6:53-80.
- 429- Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci*. 2001 Aug 1;21(15):5678-84.
- 430- Yang FM, Inouye SK, Fearing MA, Kiely DK, Marcantonio ER, Jones RN. Participation in activity and risk for incident *delirium*. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Aug;56(8):1479-84.
- 431- Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2019-25.
- 432- Andersson EM, Hallberg IR, Norberg A, Edberg AK. The meaning of acute confusional state from the perspective of elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jul;17(7):652-63.
- 433- Roozendaal B, McReynolds JR, McGaugh JL. The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *J Neurosci*. 2004 Feb 11;24(6):1385-92.
- 434- Roozendaal B, McReynolds JR, Van der Zee EA, Lee S, McGaugh JL, McIntyre CK. Glucocorticoid effects on memory consolidation depend on functional interactions between the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala. *J Neurosci*. 2009 Nov 11;29(45):14299-308.
- 435- Weerda R, Muehlhan M, Wolf OT, Thiel CM. Effects of acute psychosocial stress on working memory related brain activity in men. *Hum Brain Mapp*. 2010 Sep;31(9):1418-29.
- 436- Kuningas M, de Rijk RH, Westendorp RG, Jolles J, Slagboom PE, van Heemst D. Mental performance in old age dependent on cortisol and genetic variance in the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jun;32(6):1295-301.
- 437- Luethi M, Meier B, Sandi C. Stress effects on working memory, explicit memory, and implicit memory for neutral and emotional stimuli in healthy men. *Front Behav Neurosci*. 2008;2:5.
- 438- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med*. 1999 Mar-Apr;61(2):154-62.
- 439- Greenspan SL, Rowe JW, Maitland LA, McAloon-Dyke M, Elahi D. The pituitary-adrenal glucocorticoid response is altered by gender and disease. *J Gerontol*. 1993 May;48(3):M72-7.

Referências bibliográficas

- 440- Kumsta R, Entringer S, Koper JW, van Rossum EF, Hellhammer DH, Wüst S. Sex specific associations between common glucocorticoid receptor gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15;62(8):863-9.
- 441- MacLulich AM, Deary IJ, Starr JM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Seckl JR. Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Jun;30(5):505-15.
- 442- Goebel MU, Mills PJ. Acute psychological stress and exercise and changes in peripheral leukocyte adhesion molecule expression and density. *Psychosom Med*. 2000 Sep-Oct;62(5):664-70
- 443- Le Tulzo Y, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, Tribut O, Arvieux C, et al. Monocyte human leukocyte antigen-DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 May 15;169(10):1144-51.
- 444- Wilson K, Broadhurst C, Diver M, Jackson M, Mottram P. Plasma insulin growth factor-1 and incident *delirium* in older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Feb;20(2):154-9.
- 445- Trejo JL, Piriz J, Llorens-Martin MV, Fernandez AM, Bolós M, LeRoith D, et al. Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. *Mol Psychiatry*. 2007 Dec;12(12):1118-28.
- 446- Campillo B, Paillaud E, Bories PN, Noel M, Porquet D, Le Parco JC. Serum levels of insulin-like growth factor-1 in the three months following surgery for a hip fracture in elderly: relationship with nutritional status and inflammatory reaction. *Clin Nutr*. 2000 Oct;19(5):349-54.
- 447- Lin CM, Huang YL, Lin ZY. Influence of gender on serum growth hormone, insulin-like growth factor-I and its binding protein-3 during aging. *Yonsei Med J*. 2009 Jun 30;50(3):407-13.
- 448- Rosen CJ. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins: clinical implications. *Clin Chem*. 1999 Aug;45(8 Pt 2):1384-90.
- 449- Cotterill AM, Mendel P, Holly JM, Timmins AG, Camacho-Hübner C, Hughes SC, et al. The differential regulation of the circulating levels of the insulin-like growth factors and their binding proteins (IGFBP) 1, 2 and 3 after elective abdominal surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Jan;44(1):91-101.
- 450- Balcells J, Moreno A, Audí L, Roqueta J, Iglesias J, Carrascosa A. Growth hormone/insulin-like growth factors axis in children undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2001 Jun;29(6):1234-8.
- 451- Nakhjavani M, Esteghamati A, Hamidi S, Esfahanian F, Nabavi H, Abbasi M, et al. Changes in growth hormone and insulin-like growth factor-I levels in the acute stage after open heart surgery and at the time of discharge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Sep;117(8):413-6.
- 452- Nygren JO, Thorell A, Soop M, Efendic S, Brismar K, Karpe F, et al. Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity after surgery. *Am J Physiol*. 1998 Jul;275(1 Pt 1):E140-8.
- 453- Wallin MK, Selldén E, Eksborg S, Brismar K. Amino acid infusion during anesthesia attenuates the surgery induced decline in IGF-1 and diminishes the "diabetes of injury". *Nutr Metab (Lond)*. 2007 Jan 9;4:2.
- 454- Priego T, Granado M, Ibáñez de Cáceres I, Martín AI, Villanúa MA, López-Calderón A. Endotoxin at low doses stimulates pituitary GH whereas it decreases IGF-I and IGF-binding protein-3 in rats. *J Endocrinol*. 2003 Oct;179(1):107-17.
- 455- Priego T, Ibáñez de Cáceres I, Martín AI, Villanúa MA, López-Calderón A. NO plays a role in LPS-induced decreases in circulating IGF-I and IGFBP-3 and their gene expression in the liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Jan;286(1):E50-6.
- 456- Hermansson M, Wickelgren RB, Hammarqvist F, Bjarnason R, Wennström I, Wernerman J, et al. Measurement of human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by a quantitative polymerase chain reaction-based assay: demonstration of reduced expression after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):421-8.

Referências bibliográficas

- 457- O'Connor JC, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. *Cell Immunol.* 2008 Mar-Apr;252(1-2):91-110.
- 458- Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Veldhuis JD. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):183-92
- 459- Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Jun;278(6):E967-76.
- 460- Mohan S, Baylink DJ. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and -independent mechanisms. *J Endocrinol.* 2002 Oct;175(1):19-31
- 461- Davenport ML, Isley WL, Pucilowska JB, Pemberton LB, Lyman B, Underwood LE, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 proteolysis is induced after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Aug;75(2):590-5.
- 462- Cwyfan Hughes SC, Cotterill AM, Molloy AR, Cassell TB, Braude N, Hinds CJ, et al. The induction of specific proteases for insulin-like growth factor-binding proteins following major heart surgery. *J Endocrinol.* 1992 Oct;135(1):135-45.
- 463- Bang P, Nygren J, Carlsson-Skwirut C, Thorell A, Ljungqvist O. Postoperative induction of insulin-like growth factor binding protein-3 proteolytic activity: relation to insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2509-15.
- 464- Nygren J, Carlsson-Skwirut C, Brismar K, Thorell A, Ljungqvist O, Bang P. Insulin infusion increases levels of free IGF-I and IGFBP-3 proteolytic activity in patients after surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Oct;281(4):E736-41.
- 465- Xu J, Kim HT, Ma Y, Zhao L, Zhai L, Kokorina N, et al. Trauma and hemorrhage-induced acute hepatic insulin resistance: dominant role of tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology.* 2008 May;149(5):2369-82.
- 466- Almeida DM, Piazza JR, Stawski RS. Interindividual differences and intraindividual variability in the cortisol awakening response: an examination of age and gender. *Psychol Aging.* 2009 Dec;24(4):819-27.
- 467- Wallin M, Barr G, öWall A, Lindahl SG, Brismar K. The influence of glucose-insulin-potassium (GIK) on the GH/IGF-1/IGFBP-1 axis during elective coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Aug;17(4):470-7.
- 468- Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Oct;1179:41-55.
- 469- Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005 Jun;57(2):173-85.
- 470- Huber JD, Egleton RD, Davis TP. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. *Trends Neurosci.* 2001 Dec;24(12):719-25
- 471- Wolburg H, Noell S, Mack A, Wolburg-Buchholz K, Fallier-Becker P. Brain endothelial cells and the gliovascular complex. *Cell Tissue Res.* 2009 Jan;335(1):75-96.
- 472- Banks WA, Erickson MA. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis.* 2010 Jan;37(1):26-32.
- 473- Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006 Sep;1(3):223-36.

Referências bibliográficas

- 474- Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta* 2004;342(1-2):1
- 475- Steiner J, Bernstein HG, Biela H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci.* 2007 Jan 2;8:2.
- 476- Oliva D, Cali L, Feo S, Giallongo A. Complete structure of the human gene encoding neuron-specific enolase. *Genomics.* 1991 May;10(1):157-65.
- 477- Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 1997 May 1;148(1):101-5.
- 478- Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke.* 2000 Nov;31(11):2670-7.
- 479- Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, et al. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Jan;70(1):95-100.
- 480- Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, 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.* 2006 Jul;34(7):1967-74.
- 481- Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care.* 2007;6(2):121-38
- 482- Meynaar IA, Oudemans-van Straaten HM, van der Wetering J, Verlooy P, Slaats EH, Bosman RJ, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2003 Feb;29(2):189-95.
- 483- Yardan T, Cevik Y, Donderici O, Kavalci C, Yilmaz FM, Yilmaz G, et al. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med.* 2009 Sep;27(7):838-42.
- 484- Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S. Time course of neurone-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999;82(2):266-7
- 485- Mielck F, Ziarkowski A, Hanekop G, Armstrong VW, Hilgers R, Weyland A, et al. Cerebral inflammatory response during and after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 May;22(5):347-52.
- 486- Bonacchi M, Prifti E, Maiani M, Bartolozzi F, Di Eusano M, Leacche M. Does off-pump coronary revascularization reduce the release of the cerebral markers, S-100beta and NSE? *Heart Lung Circ.* 2006 Oct;15(5):314-9.
- 487- Kapural M, Krizanac-Bengez Lj, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D, et al. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res.* 2002 Jun 14;940(1-2):102-4.
- 488- Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, et al. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer.* 2003 Jun 1;97(11):2806-13.
- 489- Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, Moller JT. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery -- time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 May;46(5):547-51.
- 490- Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, Aberg T. Is there an association between release of protein S100B during cardiopulmonary bypass and memory disturbances? *Scand Cardiovasc J.* 2002 Mar;36(2):117-22.
- 491- Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia.* 2004 Apr;59(4):344-9.

Referências bibliográficas

- 492- Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg*. 2006 Oct;244(4):593-601.
- 493- Jönsson H, Johnsson P, Bäckström M, Alling C, Dautovic-Bergh C, Blomquist S. Controversial significance of early S100B levels after cardiac surgery. *BMC Neurol*. 2004 Dec 16;4(1):24.
- 494- van Munster BC, Korevaar JC, Korse CM, Bonfrer JM, Zwinderman AH, de Rooij SE. Serum S100B in elderly patients with and without *delirium*. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Mar;25(3):234-9.
- 495- Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *Br J Anaesth*. 2000 Feb;84(2):242-4.
- 496- van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, Bonfrer JM, Zwinderman AH, Korevaar JC. Markers of cerebral damage during *delirium* in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol*. 2009 May 27;9:21
- 497- Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000;31(3):645-50
- 498- Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated *delirium*. *Crit Care*. 2008;12(3):R63.
- 499- Grandi C, Tomasi CD, Fernandes K, Stertz L, Kapczinski F, Quevedo J, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neuron-specific enolase, but not S100 β , levels are associated to the occurrence of *delirium* in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2010 Nov 22.
- 500- Martìn-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, Williams L, Romano M, Fruscella P, et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol*. 1998 Jul 13;142(1):117-27.
- 501- Bazzoni G. The JAM family of junctional adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol*. 2003 Oct;15(5):525-30.
- 502- Salifu MO, Kolff Q, Murty P, Haria DM, Zimpa M, Shakeel M, et al. Relationship between the soluble F11 receptor and markers of inflammation in hemodialysis patients. *J Investig Med*. 2007 Apr;55(3):115-9.
- 503- Cavusoglu E, Kornecki E, Sobocka MB, Babinska A, Ehrlich YH, Chopra V, et al. Association of plasma levels of F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) with human atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 30;50(18):1768-76.
- 504- Ong KL, Leung RY, Babinska A, Salifu MO, Ehrlich YH, Kornecki E, et al. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension. *Am J Hypertens*. 2009 May;22(5):500-5.
- 505- Ebnet K, Suzuki A, Ohno S, Vestweber D. Junctional adhesion molecules (JAMs): more molecules with dual functions? *J Cell Sci*. 2004 Jan 1;117(Pt 1):19-29.
- 506- Gerlach R, Demel G, König HG, Gross U, Prehn JH, Raabe A, et al. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience* 2006, 141:1697-1701
- 507- Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Aug;13(4):235-9.
- 508- Jang BS, Kim H, Lim SW, Jang KW, Kim DK. Serum S100B Levels and Major Depressive Disorder: Its Characteristics and Role in Antidepressant Response. *Psychiatry Investig*. 2008 Sep;5(3):193-8.

Referências bibliográficas

- 509- Gresele P, Pignatelli P, Guglielmini G, Carnevale R, Mezzasoma AM, Ghiselli A, et al. Resveratrol, at concentrations attainable with moderate wine consumption, stimulates human platelet nitric oxide production. *J Nutr.* 2008 Sep;138(9):1602-8.
- 510- Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Gilg T, Gippner-Steppert C, et al. Influence of alcohol exposure on S-100b serum levels. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:177-9.
- 511- Assunção M, de Freitas V, Paula-Barbosa M. Grape seed flavanols, but not Port wine, prevent ethanol-induced neuronal lipofuscin formation. *Brain Res.* 2007 Jan 19;1129(1):72-80.
- 512- Carneiro A, Assunção M, De Freitas V, Paula-Barbosa MM, Andrade JP. Red Wine, but not port wine, protects rat hippocampal dentate gyrus against ethanol-induced neuronal damage--relevance of the sugar content. *Alcohol Alcohol.* 2008 Jul-Aug;43(4):408-15.
- 513- Assunção M, Santos-Marques MJ, de Freitas V, Carvalho F, Andrade JP, Lukoyanov NV, et al. Red wine antioxidants protect hippocampal neurons against ethanol-induced damage: a biochemical, morphological and behavioral study. *Neuroscience.* 2007 Jun 8;146(4):1581-92.
- 514- de Almeida LM, Piñeiro CC, Leite MC, Brolese G, Tramontina F, Feoli AM, et al. Resveratrol increases glutamate uptake, glutathione content, and S100B secretion in cortical astrocyte cultures. *Cell Mol Neurobiol.* 2007 Aug;27(5):661-8.
- 515- Ohrt-Nissen S, Friis-Hansen L, Dahl B, Stensballe J, Romner B, Rasmussen LS. How does extracerebral trauma affect the clinical value of S100B measurements? *Emerg Med J.* 2010 Oct 14.
- 516- Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5):1512-7.
- 517- Lipcsey M, Olovsson M, Larsson E, Einarsson R, Qadhr GA, Sjölin J, et al. The brain is a source of S100B increase during endotoxemia in the pig. *Anesth Analg.* 2010 Jan 1;110(1):174-80.
- 518- Iwasaki T, Yoneda M, Nakajima A, Terauchi Y. Serum butyrylcholinesterase is strongly associated with adiposity, the serum lipid profile and insulin resistance. *Intern Med.* 2007;46(19):1633-9.
- 519- Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, Arrol S, et al. Relationship between serum butyrylcholinesterase activity, hypertriglyceridaemia and insulin sensitivity in diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond).* 1993 Jul;85(1):77-81.
- 520- Shin EJ, Chae JS, Park SJ, Kim SC, Koo KH, Yamada K, et al. Growth hormone-releaser diet attenuates beta-amyloid(1-42)-induced cognitive impairment via stimulation of the insulin-like growth factor (IGF)-1 receptor in mice. *J Pharmacol Sci.* 2009 Jan;109(1):139-43.
- 521- Freude S, Schilbach K, Schubert M. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease. *Curr Alzheimer Res.* 2009 Jun;6(3):213-23.
- 522- de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008 Nov;2(6):1101-13.
- 523- Yaron G, Brill A, Dashevsky O, Yosef-Levi IM, Grad E, Danenberg HD, et al. C-reactive protein promotes platelet adhesion to endothelial cells: a potential pathway in atherothrombosis. *Br J Haematol.* 2006 Aug;134(4):426-31.
- 524- Seto D, Zheng WH, McNicoll A, Collier B, Quirion R, Kar S. Insulin-like growth factor-I inhibits endogenous acetylcholine release from the rat hippocampal formation: possible involvement of GABA in mediating the effects. *Neuroscience.* 2002;115(2):603-12.
- 525- Jover R, Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Down-regulation of human CYP3A4 by the inflammatory signal interleukin-6: molecular mechanism and transcription factors involved. *FASEB J.* 2002 Nov;16(13):1799-801.

Referências bibliográficas

526- Richardson TA, Morgan ET. Hepatic cytochrome P450 gene regulation during endotoxin-induced inflammation in nuclear receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Aug;314(2):703-9.

527- Frost RA, Lang CH. Alteration of somatotropic function by proinflammatory cytokines. *J Anim Sci.* 2004;82 E-Suppl:E100-109.

APÊNDICE

Artigos publicados

The neuroinflammatory hypothesis of delirium

Joaquim Cerejeira · Horácio Firmino ·
Adriano Vaz-Serra · Elizabeta B. Mukaetova-Ladinska

Received: 10 November 2009 / Revised: 8 March 2010 / Accepted: 13 March 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract Delirium is a neuropsychiatric syndrome characterized by a sudden and global impairment in consciousness, attention and cognition. It is particularly frequent in elderly subjects with medical or surgical conditions and is associated with short- and long-term adverse outcomes. The pathophysiology of delirium remains poorly understood as it involves complex multi-factorial dynamic interactions between a diversity of risk factors. Several conditions associated with delirium are characterized by activation of the inflammatory cascade with acute release of inflammatory mediators into the bloodstream. There is compelling evidence that acute peripheral inflammatory stimulation induces activation of brain parenchymal cells, expression of proinflammatory cytokines and inflammatory mediators in the central nervous system. These neuroinflammatory changes induce neuronal and synaptic dysfunction and subsequent neurobehavioural and cognitive symptoms. Furthermore, ageing and neurodegenerative disorders exaggerate microglial responses following stimulation by systemic immune stimuli such as peripheral inflammation and/or infection. In this review we explore the

neuroinflammatory hypothesis of delirium based on recent evidence derived from animal and human studies.

Introduction

Delirium is a common neuropsychiatric syndrome clinically characterized by a sudden onset and transient impairment of consciousness and attention, with consecutive global disturbance in cognition and behaviour. It affects predominantly elderly subjects, with reported rates depending on the sample and setting considered, being associated with both short- and long-term adverse outcomes [94]. Thus, in medical in-patient settings, the occurrence rate per admission is 11–42% [125]. In elective orthopaedic surgery the incidence of postsurgical delirium ranges from 9 to 28% [145]. Higher rates are seen in emergent hip fracture surgery in which a large proportion of patients present with pre-operative (4–36%) or post-operative delirium (up to 53%) [19]. Post-operative delirium after cardiac surgery varies from 2 to 57% according to the procedure, type of patients and study methodology [22, 138]. In the context of sepsis, delirium affects 9–71% of patients [37].

As with other neuropsychiatric disorders, the pathophysiology of delirium remains poorly understood for a number of reasons. First, the core features of delirium (impaired level of consciousness and inattention) are difficult to define and to operationalize. Secondly, the protean nature of delirium with respect to clinical symptoms, severity and evolution challenges its recognition. Thirdly, delirium has significant aetiological complexity reflecting the dynamic interaction of multiple environmental and individual factors. Finally, the inaccessibility of the central nervous system (CNS) limits the exploration of the neurobiological correlates of the high integrative cognitive

J. Cerejeira · A. Vaz-Serra
Coimbra University, Coimbra, Portugal

J. Cerejeira (✉) · H. Firmino · A. Vaz-Serra
Serviço de Psiquiatria, Hospitais da Universidade de Coimbra,
3000 Coimbra, Portugal
e-mail: jcerejeira@netcabo.pt

E. B. Mukaetova-Ladinska
Institute for Ageing and Health, Newcastle University,
Newcastle upon Tyne NE5 5PL, UK

Published online: 24 March 2010

 Springer

functions globally affected during delirium. Not surprisingly, despite its clinical relevance, delirium has been a relatively neglected area of research. However, considering that delirium is a syndrome in which the link between brain and body is most clear, ongoing advances in the understanding of the interaction between the CNS and peripheral organs through bloodstream herald important breakthroughs in the study of its pathophysiology.

In this study we explore the contribution of the neuroinflammatory pathway to delirium. First, evidence associating systemic inflammation with delirium is presented. Then, we review the sequence of events explaining the relation between acute systemic inflammatory stimulation and delirium. Given the absence of neuropathological studies in humans during the acute phase of delirium, animal models provide the best available opportunity to study the neurobiological correlates of acute cognitive and behavioural dysfunction following systemic inflammation. Whenever possible, evidence obtained from human studies is discussed. Studies evaluating the effect of the ageing process and neurodegeneration are also analysed in order to elucidate how these two known major risk factors for delirium are involved in its pathophysiology. Finally, we present some future perspectives on how these concepts can be useful to develop new therapeutic measures to prevent delirium. Taken together, these data provide a framework with heuristic value to guide new approaches in the study of delirium.

Delirium concept

Clinical definition of delirium

Following the landmark work of Engel and Romano [42], delirium has been conceptualized as a reversible state of cerebral insufficiency comparable to the more familiar concepts of renal or hepatic insufficiency. Although this clinical syndrome was one of the first mental illnesses to be recognized, its nosologic classification remains a continually evolving process. This is reflected in the scientific literature by the use of a confusing plethora of terms referring to conditions that are embraced in the concept of delirium as defined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) [5] or in the tenth edition of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [146]. Often, different labels are used specifically in some settings to describe the condition at a clinical (e.g. acute confusional state) or pathophysiological level (e.g. encephalopathy and acute brain failure). This reveals both the multifaceted nature of delirium and the lack of a consistent approach to this syndrome.

Currently, delirium is defined in DSM-IV-TR [5] by the presence of disturbed consciousness (i.e. reduced clarity of

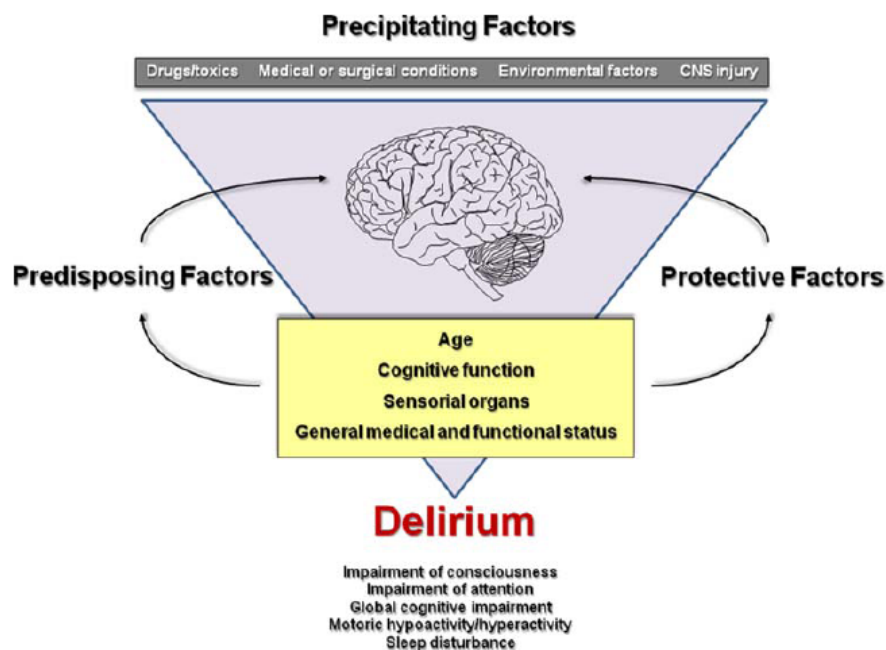
awareness of the environment with reduced ability to focus, to sustain, or to shift attention) and a change in cognition (such as memory deficit, disorientation, or language disturbance) or the development of a perceptual disturbance that is not better accounted for by a pre-existing, established or evolving dementia. The disturbance develops over a short period of time (usually hours to days) and tends to fluctuate during the course of the day. There is evidence from clinical history, physical examination, and/or laboratory findings that the disturbance is caused by direct physiological consequences of a general medical condition [5].

In addition to these core symptoms, associated clinical findings include disturbance in psychomotor function, speech (thought process), sleep-wake cycle and mood. In clinical practice, it is common to classify delirium as: (a) hypoactive subtype, characterized by reduced alertness, sedation and reduction of motor activity; (b) hyperactive form, associated with hyper-vigilance, psychotic features (e.g. hallucinations and delusions) and agitation; and (c) a more prevalent, mixed subtype with overlapping features of the previous two forms. There is a lack of consensus about the definition of each subtype [33] and whether they have different underlying aetiology and pathophysiology [127]. However, there is growing evidence that hypoactive delirium is associated with worse outcomes compared to the other subtypes in elderly patients with dementia [147].

Pathophysiology of delirium

The pathophysiology of delirium involves the interplay between predisposing, precipitating and protective factors (Fig. 1). This model has been globally supported by numerous studies in medical and surgical samples which have identified several risk factors for delirium [22, 32, 69] (Table 1). Results from these studies are difficult to summarize and generalize because they involve different settings, measurements and methodologies. However, most consistently reported variables across studies include: dementia, medical illness, advanced age, abnormal blood urea nitrogen/creatinine ratio, abnormal sodium or potassium level, alcohol abuse, sensory impairment, and medications [40]. To reduce the analysis heterogeneity, it is useful to differentiate studies according to the setting (e.g. medical or surgical). Additionally, cardiac surgery has been classically distinguished from non-cardiac surgery as they differ with respect to factors with specific effects on pathophysiology of delirium such as extra-corporeal circulation or vascular dysfunction (Table 1B, C). Some studies have tried to determine the magnitude of risk associated with certain factors in order to establish the likelihood of delirium occurrence. For example, Inouye et al. [69] developed a four-factor model for risk stratification in medical patients in which presence of 1 or 2 factors had a 4.7-fold increase in risk of delirium, while having 3 or 4 factors was

Fig. 1 Multifactorial model of delirium



associated with a 9.5-fold risk (Table 1A). When applied to a non-cardiac surgical sample, this model proved to have good reliability [70].

Consequently, from a pathophysiological point of view, it is possible to conclude that in most cases of delirium there is interaction of multiple precipitating and predisposing factors, each one increasing the risk only marginally. While providing a general view about the pathogenesis of delirium, this does not elucidate the particular aetiological role of each risk factor. Given the small individual effect sizes of the several identified risk factors, delirium pathophysiology is likely to involve the interaction of multiple systems eliciting neurochemical abnormalities and brain dysfunction. Thus, cholinergic dysfunction has long been recognized to be involved in delirium pathophysiology and has been proposed as a “final pathway” to delirium regardless of the initial insult [133]. Other proposed hypothesis for delirium pathophysiology includes decreased oxidative metabolism, dysfunction of other neurotransmitters (dopamine, norepinephrine, glutamate, serotonin, and GABA), abnormal signal transduction, changes in blood-brain barrier (BBB) permeability, endocrine abnormalities and increased inflammatory response [87].

Clinical conditions with systemic inflammatory reactions to induce delirium

Systemic inflammation is a prominent feature of numerous medical and surgical conditions associated with delirium,

particularly when they involve tissue destruction and/or infection (Table 2). Thus, delirium is a frequent manifestation of a multiorgan dysfunction in the context of sepsis [124], a presenting clinical feature of underlying urinary tract infection or pneumonia (especially in demented elderly patients) or a complication following a major surgical procedure [102].

Peripheral infection activates the inflammatory cascade following direct recognition of specific components of microorganisms, such as lipopolysaccharide (LPS) in gram-negative bacteria, by resident and circulating phagocytes. A myriad of factors, such as tissue damage, blood loss, pain and anaesthetics can influence the function of immunocompetent cells and production of inflammatory mediators [78]. Even in a sterile setting, inflammation can be triggered following tissue destruction with the release of endogenous ligands, including heat shock proteins, hyaluronan, β -defensin and uric acid crystals which will activate similar innate receptor pathways [8]. Proinflammatory cytokines produced by resident macrophages and monocytes, including tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin (IL)-1, will, in turn, stimulate the expression of other mediators responsible for the recruitment of additional inflammatory cells to the injured site. Thus, what initially can be a localized immune reaction spreads to a generalized, systemic response with increased levels of cytokines in the circulation [12, 76] (Table 2). In cardiac surgery, cardiopulmonary bypass appears to be a major factor for activation of complement and secretion of proinflammatory cytokines contributing to post-operative

Table 1 Factors reported to be associated with increased risk of delirium

(A) Medical setting [69]	
Visual impairment	Severe illness
Cognitive impairment	Dehydration
(B) Post-operative delirium (cardiac surgery) [22]	
Cerebrovascular disease	Diabetes mellitus
Peripheral vascular disease	Preoperative atrial fibrillation
Impaired left ventricular ejection fraction	Preoperative cardiogenic shock
Urgent operation	Intraoperative hemofiltration
Prolonged duration of surgery	High blood transfusion requirement
(C) Post-operative delirium (non-cardiac surgery) [32]	
Cognitive impairment	Older age
Functional impairment	Sensory impairment
Depression	Preoperative psychotropic drug use
Psychopathological symptoms	Medical comorbidity

Table 2 Medical or surgical conditions in which systemic inflammation is a feature of the pathophysiological process (see references for details)

Systemic illness
Infection (e.g. sepsis, urinary tract, pneumonia, and abscess) [123, 144]
Trauma [50, 83], surgery [12, 76]
Burns [71]
Neoplasm (primary, metastasis and paraneoplastic syndrome) [80]
Cardiac
Myocardial infarction [90], cardiac surgery [6]
Haematological
Leukaemia, stem cell transplant [129]
Renal
Renal failure [128]
Hepatic
Hepatitis, cirrhosis, hepatic failure [121]
Orthopaedic
Fractures [140]

multi-organ dysfunction [6]. Reversely, off-pump procedures are associated with a lesser degree of plasmatic inflammatory mediators and improved function of major organs and post-operative cognitive performance [35]. Elevated levels of peripheral inflammatory mediators also correlate with post-operative organ dysfunction in non-cardiac surgical procedures [53].

In many other medical or surgical conditions, in which delirium is a common occurrence, the release and production of pro-inflammatory mediators into the circulation is part of the pathophysiological process (Table 2). The extent to which a certain condition activates the inflammatory cascade depends on several factors, namely the intensity of physical/surgical trauma and the likelihood of certain procedures to promote the release and diffusion of inflammatory mediators

through the bloodstream (e.g. highly vascularized organs) [114]. Evidence directly implicating acute systemic inflammation in the occurrence of delirium comes from a study in which blood levels of IL-6 and IL-8 were higher in patients with post-operative delirium than in patients without delirium [140]. However, the clinical correlate of the peripheral inflammatory reaction, particularly to what extent it contributes to neuropsychiatric symptoms, has remained largely unexplored.

Effects of acute systemic inflammation in the brain

From acute systemic inflammation to neuroinflammation

It is now well established that CNS resident cells react to the presence of peripheral immune signals, leading to production of cytokines and other mediators in the brain, cell proliferation and activation of hypothalamus–pituitary–adrenal axis through a complex system of interactions [31]. This innate response constitutes an important adaptive advantage because it coordinates a central response to combat acute peripheral infection. Several pathways involved in this communication include: (a) direct recognition of pathogenic signals or inflammatory mediators in areas where BBB is altered or absent; (b) energy-dependent transport systems for cytokines in the BBB or second messengers actively produced in the BBB; (c) detection of peripheral immune activation by specialized sensory nerves carrying information into the brain via autonomic nervous system [63].

Disruption of blood-brain barrier

Animal studies consistently show that peripheral inflammatory stimuli are associated with functional and molecular

Table 3 Functional and molecular changes in blood-brain barrier following acute systemic inflammatory stimuli

Reference	Intervention	Results
Huber [68]	Formalin (5%)	Increased [¹⁴ C]sucrose uptake at 1 h Increase in ZO-1 expression at 1 h
	λ-Carrageenan (3%)	Increased [¹⁴ C]sucrose uptake
	CFA (50%)	Increase in ZO-1 and actin expression Decrease in occluding expression
Huber [67]	Pentobarbital sodium + λ-carrageenan (3%)	Increased [¹⁴ C]sucrose uptake at 1, 3, 6 and 48 h Increased expression of ZO-1 at 1, 3 and 6 h Decreased expression of occludin at 1, 3, 6, 12 and 48 h
Brooks [17]	CFA (50%)	At 72 h, decreased occludin expression and increased expression of claudin 3 and 5. No changes in expression of ZO-1 and actin compared to controls At 72 h increase in [¹⁴ C]sucrose uptake
Brooks [18]	CFA (50%)	Increased [¹⁴ C]sucrose brain uptake at 24 and 72 h Decreased expression of occludin at 72 h Increased expression of JAM-1 at 48 h and decreased expression at 72 h Decreased expression of claudin 5 at 24 h, increased expression at 48 and 72 h
Huber [66]	λ-Carrageenan (3%)	Increased expression of ICAM-1 in cerebral microvessels No change in systemic proinflammatory cytokines during the early phase (1–6 h). Early microglia activation (3 h). Increased levels of IL-1 and IFN-γ at 48–72 h
McCaffrey [92]	λ-Carrageenan (3%)	Reduced amount of oligomeric occludin in cerebral microvessels

In each experiment 100 μl of the inflammatory agent was subcutaneously injected into the plantar surface of the right hind paw of female rats CFA complete Freund's adjuvant

changes in BBB. Increased BBB permeability and altered expression of tight-junctional proteins were reported in three different inflammatory models (Table 3). Similarly, peripheral injection of LPS (the most commonly used model of acute systemic inflammation) induces, at very early stages, a cascade of events leading to BBB disruption, over-expression of adhesion molecules in endothelial cells, recruitment and infiltration of blood-derived leucocytes into brain tissue [61, 100, 118] (Table 4). Post-mortem studies in human brain tissue also show considerable correlation between systemic inflammation and activation of endothelial and perivascular cells [135]. Although neuropathological confirmation of BBB disruption in human subjects is difficult to obtain, elevated blood levels of the β subunit of S100 protein (S100-β) can be considered as an evidence of increased BBB permeability [89]. Thus, several conditions associated with acute systemic inflammation (e.g. septic shock and cardiac surgery) are presumably associated with BBB dysfunction [2, 48, 99]. Likewise, BBB disruption during episodes of delirium can be inferred from a recent study showing elevated serum levels of protein S100-β in acutely ill elderly medical patients with delirium [139]. Also, delirium during the early phases of septic shock is associated with leucoencephalopathy in brain magnetic resonance imaging (MRI), suggestive of BBB breakdown [119]. In addition to

systemic inflammation, other factors affect the BBB microscopic structure and function, including hypoxia, ischaemia and pain [93, 104]. Conditions where these factors occur simultaneously (e.g. sepsis and surgery) are then more likely to promote the leakage of inflammatory agents circulating in the plasma through the BBB (Fig. 2).

Reactions of CNS mediated by molecules from systemic circulation

In the CNS, a diversity of blood-borne molecules, including LPS, are able to interact directly with receptors located on brain endothelial and parenchymal cells. Microglial cells are particularly capable to detect changes in CNS environment through a vast number of surface and nuclear receptors [82, 103]. Thus, in mice CNS, cells lining the large blood-vessels and microglia express the Toll-like receptor 4 (TLR4; receptor for LPS). Its activation is a key-step for the elaboration of a CNS inflammatory response after administration of peripheral LPS [24]. There is also evidence that other mediators are implicated in the communication between the periphery and the brain, including TNF-α and monocyte chemoattractant protein 1 [1, 107, 131] (Table 4). Once activated by receptor–ligand interaction, microglia exhibit, over a period ranging from minutes to few hours, morphological changes alongside

Table 4 Animal studies: neuroinflammation following acute systemic inflammation

Author	Sample	Intervention	Results
Gautron [49]	8-week-old rats (250–300 g)	LPS i.p. (250 µg/kg)	Increased expression of markers of astrocyte activation (STAT3) in areas lacking BBB at 2 h after treatment, with subsequent propagation to hypothalamus, cortex, corpus callosum and hippocampus
Semmler [118]	Male rats (250–300 g; age not specified)	LPS i.p. (10 mg/kg)	Increased iNOS expression in the striatum, hippocampus, midbrain and cerebellum, at 24 h, compared to controls. Increased number of astrocytes in the cortex, striatum and hippocampus. Increased expression of apoptotic markers in the cortex, hippocampus, midbrain and cerebellum
Qin [107]	TNF R1/R2+/+ mice (8 weeks old; 20–22 g)	LPS i.p. (5 mg/kg)	Increased levels of brain TNF-α mRNA and protein with a peak at 60 min. Elevated levels of TNF-α protein in the brain at 14 days, 21 days and 10 weeks; Microglia activation in cortex, hippocampus and substantia nigra
		TNF-α i.p. (0.25 mg/kg)	Increased levels of brain TNF-α mRNA and protein. Increased synthesis of other pro-inflammatory factors
Alexander [1]	TNF R1/R2-/- mice (8 weeks old)	LPS i.p. (5 mg/kg)	TNF-α not detected in the brain
		TNF-α i.p. (0.25 mg/kg)	TNF-α not detected in the brain
Thompson [131]	MCP-1+/+ mice (20–25 g; age not specified)	LPS i.p. (0.15 mg)	Increased levels of TNF-α and TNFR1 mRNA in the brain, especially in the hippocampal region
		LPS i.p. (0.15 mg)	Less apoptosis, less neutrophil infiltration, less astrocytosis, less iNO mRNA expression compared with TNFR+/+ mice
Thompson [131]	MCP-1+/+ mice (20–25 g; age not specified)	LPS i.p. (5 mg/kg)	Increased levels of MCP-1 in the serum and brain up to 24 h compared to saline controls
		LPS i.p. (5 mg/kg)	Increased levels of IL-1β and TNF-α in plasma, entorhinal cortex, frontal cortex and hippocampus compared to saline controls
Thompson [131]	MCP-1-/- mice (20–25 g; age not specified)	LPS i.p. (5 mg/kg)	Increased levels of IL-1β and TNF-α in plasma compared with LPS-treated MCP-1+/+ mice
		LPS i.p. (5 mg/kg)	Increased levels of IL-1β and TNF-α in entorhinal cortex, frontal cortex and hippocampus compared to saline controls but lower than in LPS-treated MCP-1+/+ mice
Nishioku [100]	8-week-old mice	LPS i.p. (20 mg/kg)	Increased BBB permeability, microglial activation, structural alterations in pericytes and basal lamina of the hippocampus

BBB blood-brain barrier, *iNOS* inducible nitric oxide synthase, *LPS* i.p. lipopolysaccharide intra-peritoneal, *MCP-1* monocyte chemoattractant protein-1, *TNF R1/2* TNF-α receptor 1/2. Whenever appropriate, the genotype of the animals is indicated with -/- (knockout) or +/- (wild-type)

with expression of several molecules including MHC class I, CD45, CD4, ICAM-I, VLA-4, LFA-1 and Fas [79, 82] (Fig. 2). Following stimulation, some subpopulations of microglia also express MHC class II and B7 molecules [98]. These changes are coupled with microglial production of proinflammatory cytokines (TGF-β1, IL-1β, TNFα, IGF-1), reactive oxygen species (ROS) and expansion of microglial population through proliferation of resident cells and recruitment from adjacent areas or blood [14].

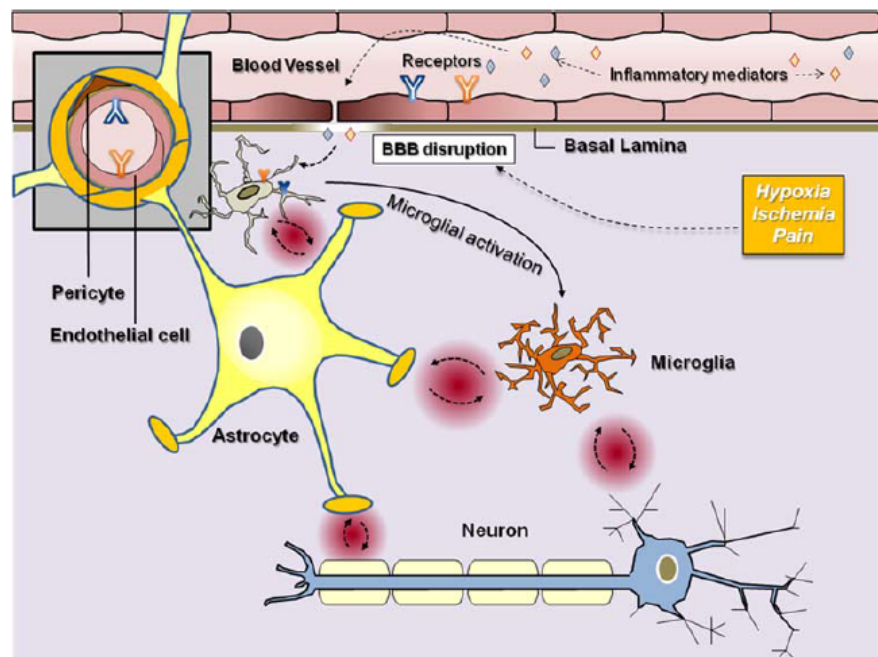
The initial recognition of peripheral inflammatory stimuli in the BBB is followed by a cascade of events leading to a coordinated modulation of adjacent cells and structures of the neurovascular unit [26] (Table 4; Fig. 2). Endothelial cells, astrocytes, microglia, pericytes and basal lamina interact through a wide range of mediators including cytokines, chemokines and metalloproteinases [23].

Astrocytes are most important in propagating signals generated in the neurovascular unit to other brain regions exerting a multimodal control on synaptic transmission, neuronal excitability and cerebral blood flow [141].

Acute systemic inflammation and neurocognitive dysfunction

Systemic inflammatory insults are associated not only with full-blown delirium but they are also implicated in more subtle neuropsychiatric symptoms. Symptoms similar to but not meeting the criteria of full delirium have long been recognized in people treated with recombinant IFN [88] and occurrence of sub-syndromal delirium has been associated with adverse outcomes in elderly individuals [27]. In healthy human subjects experimental treatment with bacterial

Fig. 2 Recognition and propagation of peripheral immune stimuli in the CNS. The initial interaction of circulating inflammatory mediators (e.g. cytokines and lipopolysaccharide) with the neurovascular unit occurs through a vast number of receptors and is associated with an increased paracellular permeability of the blood-brain-barrier. In addition to systemic inflammation, other factors affect the integrity of BBB including hypoxia, ischaemia and pain. Recognition of peripheral inflammatory stimuli in the BBB is followed by a cascade of events leading to microglia activation and subsequent modulation of adjacent cells including astrocytes and neurons (represented with dashed reciprocal arrows)



endotoxin produces a dose-dependent effect in cognitive function, emotional state and sleep [96, 110]. Circulating cytokines are increased by very low dose LPS (0.2 ng/kg) and these changes have a negative impact in declarative memory [75]. More recently, a study using functional MRI documented that injection of peripheral LPS in healthy volunteers evoked a sustained systemic inflammatory reaction and psychomotor retardation in cognitive tasks and this correlated with enhanced activity in the left substantia nigra (SN) [21].

Similarly, the elegant series of rodents' studies using LPS, cytokines and surgical procedures established that peripheral immune stimulation induces an acute and transient state characterized by sleepiness, anorexia and apathy together with cognitive impairment [132]. These symptoms are part of the sickness behaviour syndrome, reproducing the acute neurobehavioural response to infection. It should be stated in advance that aspects of the experimental design used in animal studies have potential confounding factors affecting the data interpretation [28]. Also, significant obvious differences exist between the complexity of cognitive, emotional and behavioural repertoires between rodents and humans. So, rather than being used as comprehensive models to mimic the multiple aspects of delirium, animal experiments can be useful in examining the pathophysiology underlying particular neurobehavioral responses to acute systemic inflammation.

Animal experiments using several learning and memory paradigms have consistently shown that peripheral immune

system activation has a significant impact on cognition. For example, impairments in memory consolidation of previously learned tasks and disruption of working memory were reported in animals following LPS-induced immune stimulation [105]. Temporary impairment in spatial learning and memory, coupled with microglial activation and expression of proinflammatory cytokines, was also described in animals undergoing splenectomy. These changes were not observed in rats devoid of intervention and those with anaesthesia only [143] (Table 5).

Cognitive changes following acute systemic inflammation are thought to result from cellular and molecular synergic interactions in different brain regions and particularly in the hippocampus. Pro-inflammatory IL-1 has long been recognized to impair hippocampal-dependent fear conditioning and to have an important role in neurophysiological processes of memory consolidation, possibly modulating synaptic plasticity [109]. IL-6 has also been implicated in hippocampal dysfunction [126] (Table 5). In contrast, IL-10 seems to counterbalance the effects of IL-1 and IL-6, inhibiting behavioural and cognitive consequences of peripheral inflammation [77, 112] (Table 5). Likewise, decreased hippocampal decreased expression of brain-derived growth factor (BDNF) and increased oxidative stress with mitochondrial dysfunction have also been implicated in deficits of learning and memory associated with neuroinflammation [101, 130]. These data suggest that the combined action of locally brain produced ROS, proinflammatory cytokines, metalloproteinases, NO

Table 5 Animal studies: acute systemic inflammation and neurocognitive dysfunction

Author	Sample	Intervention	Results
Sparkman [126]	IL-6+/+ rats (3–5 months old)	LPS i.p. (100 µg)	Increase in plasma IL-1β, TNF-α, IL-6 and IL-10 Impairment performance in a matching-to-place task in the water maze at day 2 after compared with saline-injected rats Increased expression of IL-1β and TNF-α in the hippocampus
	IL-6–/– rats (3–5 months old)	LPS i.p. (100 µg)	Increase in plasma IL-1β, TNF-α, IL-6 and IL-10 No impairments in performance in the water maze compared with controls No increased expression of IL-1β and TNF-α in the hippocampus
Tanaka [130]	Male rats (age and weight not specified)	Intra-hippocampal LPS for 5 consecutive days (20 µg/day)	Increased expression of IL-1 and TNF-α at 2 h co-localized with microglia After sub-acute treatment with LPS for 5 days animals presented memory and learning deficits in a passive avoidance task, long-term activation of microglia and decreased expression of BDNF and TrkB
Noble [101]	10- to 12-week-old mice (35–40 g)	LPS i.p. (250 µg)	Memory impairment in a Y-maze test Increased ROS and NO production associated with GSH depletion in brain mitochondria
Wan [143]	90-day-old rats (300–350 g)	Anaesthesia only Splenuctomy	No differences from control rats. No glial activation Impaired cognitive performance, microglial activation and increased production of IL-1β mRNA in the hippocampus at post-operative days 1 and 3
Krzyszton [77]	IL-10+/+ mice (3 and 12 months old)	LPS i.p. (10 µg)	Motor performance and learning not different from controls receiving saline Increased levels of IL-1β, TNF-α, and IL-6 in cerebellum, cortex, hippocampus and striatum compared to controls
	IL-10–/– mice (3 and 12 months old)	LPS i.p. (10 µg)	Deficits in motor performance and learning compared with animals injected with saline Increased levels of IL-1b, TNF-α, and IL-6 in cerebellum, cortex, hippocampus and striatum compared to IL-10–/– animals receiving saline, with markedly higher levels than in LPS-treated IL-10+/+ animals in 3 of 4 brain regions
Lee [81]	25–30 g male mice (age not specified)	LPS i.p. (250 µg/kg)	Cognitive impairment in passive avoidance test and water maze test Increased levels of Aβ1-42 and decreased levels of Aβ1-40 in the hippocampus Increased expression of APP, BACE and C99 with increased activity of β and γ-secretase in the cortex and hippocampus Increased number of activated astrocytes and apoptotic cells in the hippocampus
Richwine [112]	IL-10+/+ (3-month-old mice)	LPS i.p. (10 µg)	Reduced locomotor behaviour at 4 h and recovering to 72% of controls at 24 h Increased expression of IL-1, IL-6 and TNF-α in the hippocampus, hypothalamus, cortex and cerebellum Reduced expression of hippocampal BDNF
		Saline i.p.	Lower levels of BDNF in the hippocampus compared to saline-injected IL-10+/+ mice
	IL-10–/– (3-month-old mice)	LPS i.p. (10 µg)	Reduced locomotor behaviour at 4 h with 35% of controls at 24 h Cytokine levels significantly increased compared with LPS-treated IL-10+/+ mice at 4 h Expression of hippocampal BDNF significantly lower than LPS-treated IL-10+/+ mice Impaired performance in a matching-to-place task in the water maze at 24 h

APP amyloid precursor protein, *BACE* β-site APP cleavage enzyme, *BDNF* brain-derived neurotrophic factor, *GSH* reduced glutathione, *LPS* lipopolysaccharide, *ROS* reactive oxygen species. Whenever appropriate, the genotype of the animals is indicated with –/– (knockout) or +/+ (wild-type)

and chemokines induce functional changes in neurons, affecting processes such as synaptic plasticity and long-term potentiation, and can impair learning and memory [91].

There is evidence that microglia and astrocyte activation by peripheral immune challenge can promote Bax/Bcl-2 imbalance and affect intraparenchymal brain cell survival [118]. In fatal cases of septic shock, Sharshar et al. [120] found neuronal and glial apoptosis within the cerebral autonomic centres in human brains, which correlated with the expression of endothelial inducible nitric oxide synthase (iNOS). Lee et al. [81] suggested that the activation of amyloidogenesis associated with neuroinflammation could be an important mechanism implicated in the apoptotic neuronal death and neurocognitive dysfunction induced by systemic immune stimuli (Table 5). The cascade of events occurring within the CNS following peripheral immune stimulation can affect neuronal viability even at long term. Thus, a single exposure to systemic LPS or TNF- α induced a significant loss of dopaminergic neurons in the SN first observed at 7 months (23% loss) and showing increasing severity at 10 months after the insult (47% loss) [107].

Overall, these data demonstrate that acute exposure to systemic inflammation elicits a neurocognitive clinical syndrome analogous to delirium coupled with an underlying neuroinflammatory reaction affecting synaptic and neuronal function. As the synthesis of acetylcholine is particularly sensitive to homeostatic changes in the brain, neuroinflammation promotes a cholinergic deficit with associated imbalances in other neurotransmitters including dopamine, serotonin and norepinephrine [64]. The current scientific knowledge cannot fully explain the exact mechanisms by which these structural, functional and neurochemical changes are translated into cognitive, behavioural and emotional symptoms. Data from anaesthetics demonstrate that some core symptoms of delirium (e.g. impaired consciousness) likely involve changes in dynamic aspects of neuronal activity affecting brain's ability to integrate information through functional disconnection between different anatomical structures [3]. Also, distinct clinical features may arise due to impairment of brain areas known to be the neuroanatomical substrates of alertness, awareness and attention [149]. It is also possible that the neuroinflammatory pathway may only be responsible for some specific symptoms of delirium.

Effects of acute systemic inflammation in the brain: influence of ageing and neurodegeneration

Individuals with advanced age and/or with prior cognitive impairment (including dementia) are at greater risk of

developing delirium. There is also increasing evidence that the occurrence of delirium predicts adverse cognitive outcomes at long term in subjects with or without pre-existing dementia [46, 86]. This suggests that delirium and dementia share overlapping pathophysiological features which arise in the context of the ageing process, the common risk factor to both conditions. It is therefore of major interest to explore the influence of ageing and neurodegenerative conditions in the CNS response to systemic inflammation.

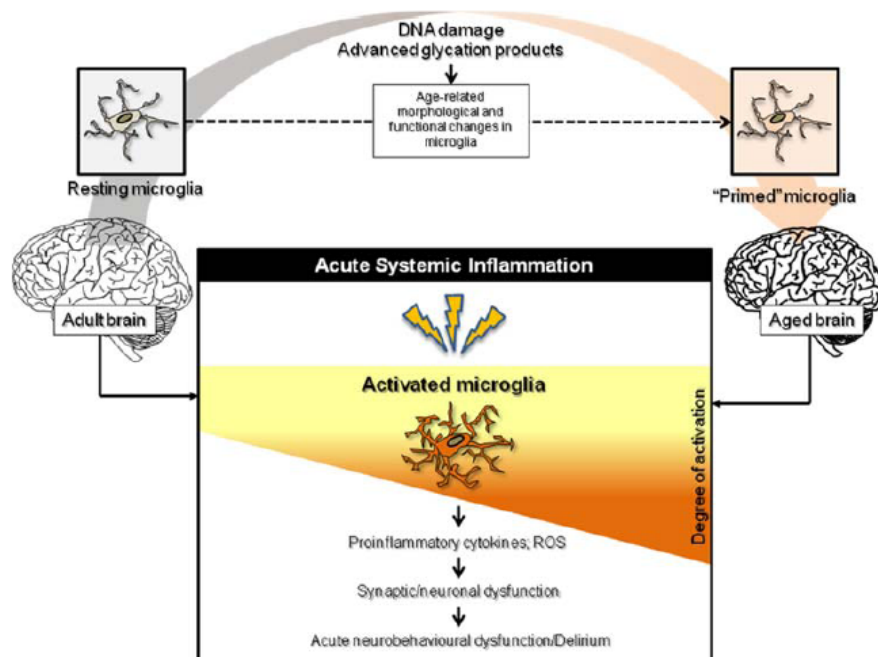
Effects of acute systemic inflammation in the ageing brain

Several aspects of the innate and cellular immunity are affected as age increases, a process known as "immunosenescence" [52]. Elderly individuals show a weaker adaptive immunity rendering them more prone to infection and less responsive to vaccination or experimental treatment with LPS [20, 41]. At the same time, the ageing process is associated with a sustained two- to fourfold increase in baseline levels of circulating inflammatory mediators including cytokines and acute phase proteins [74].

Cognitive performance is generally preserved in human normal ageing apart from a slowed processing speed and impairment in spatial memory [148]. Several neuropathological, cellular and molecular changes are associated with ageing, including a decline in brain volume and weight, loss of synaptic density and plasticity as well as variable changes in dendritic branching [136]. Studies in cognitively intact elderly show a strong positive correlation between age and altered tau protein metabolism with accumulation of neurofibrillary tangles and a variable deposition of corpora amylacea, argyrophilic grains, neuromelanin, and lipofuscin in various brain regions [72, 95]. Equally important is the finding of an increased number of activated, enlarged or dystrophic microglia in the aged brain of non-demented subjects paired with immunophenotypic changes such as up-regulation of MHC class II [47]. While it remains controversial whether these cells represent an activated rather than a senescent state, it is clear that microglial cells undergo age-related morphological and functional changes which can induce a pro-inflammatory environment in the aged brain [13]. It is likely that this microglial "primed" state with increased reactivity is the consequence of several factors including chronic accumulation of minor insults resulting in DNA damage and in the production of advanced glycation end products of tissue and cell surface proteins [36].

Neuropathological evidence linking neuroinflammation to clinical signs of brain dysfunction is illustrated by a case-report in which widespread neuroinflammatory changes

Fig. 3 The effects of acute systemic inflammation in the brain: the influence of ageing



induced by relapsing polychondritis were responsible for clinical features of Dementia with Lewy bodies [54]. Similar reports are useful to explore the neuropathological correlates of chronic, but not acute, systemic inflammatory conditions in an aged non-degenerative brain. Thus, animal studies remain the only way to document in detail how the ageing process can influence the CNS response to acute systemic inflammation (Fig. 3).

As in humans, brains of aged mice devoid of neurodegenerative disease show an increased expression of genes associated with heightened microglial reactivity [108]. Following peripheral administration of LPS, old mice show a delayed recovery from sickness behaviour, compared to adult animals, reflecting an exaggerated and protracted neuroinflammatory response [51] (Table 6). These findings were replicated following administration of intracerebrovascular LPS [65] which, by excluding any potential cytokine amplification at the periphery, support that ageing is associated with increased CNS immune responsiveness (Table 6). Chen et al. [25] reported that old mice consistently showed higher basal levels of microglia density and inflammatory cytokines in the hippocampus compared with their young adults counterparts. Peripheral inoculation of LPS increased hippocampal expression of cytokine mRNAs (IL-1, IL-6, TNF- α) in both groups (old and young adults), but significantly more in the old mice. Furthermore, old mice treated with LPS showed the most severe disruption in hippocampal capacity to integrate new information in relation to any of the other groups. In another study, Henry

et al. [55] reported an increased microglial expression of MHC II in aged mice, a phenotype indicating a primed or reactive state (Table 6). Following LPS peripheral challenge, primed microglia were activated to a greater extent than MHC II-negative microglia and were highly responsible for the exaggerated production of IL-1 β . These findings are in line with those of Richwine et al. [111] who found higher steady-state expression of pro-inflammatory cytokines and decreased expression of neurotrophic factors in the hippocampus of aged mice compared with adults (Table 6). This was associated with increased vulnerability of CA1 neurons to LPS-induced neuroinflammation as shown by structural changes with decreased dendrite complexity compared to adult controls. Interestingly, even minor surgical trauma was associated with increased IL-1 β hippocampal expression of aged but not adult animals on the first post-operative day [113] (Table 6).

Acute systemic inflammation in dementia

Dementia is a syndrome characterized by a progressive and irreversible decline in multiple cognitive domains. This is manifested by memory impairment and other associated cognitive deficits (e.g. aphasia, apraxia, agnosia, disturbance in executive functioning) which cause significant interference in social and occupational functioning [5].

Patients with dementia represent up to 42% of all admissions in acute medical wards mainly due to urinary tract or respiratory infections [115]. Delirium complicates

Table 6 Animal studies: the effects of acute systemic inflammation in the ageing brain

Author	Sample	Intervention	Results
Godbout [51]	3- to 6-month-old rats	Saline i.p. LPS i.p. (10 µg)	Increased levels of inflammatory cytokines in the brain
	20- to 24-month-old rats	Saline i.p. LPS i.p. (10 µg)	Gene transcriptional profile suggestive of primed microglia and increased inflammation in the brain Prolonged sickness behaviour and exaggerated production of brain inflammatory cytokines compared with younger animals
Huang [65]	3- to 4-month-old mice	Saline icv LPS (10 ng) icv	Increased levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α in cerebellum and hippocampus
	20- to 24-month-old mice	Saline icv LPS (10 ng) icv	Increased expression of reactive microglial markers compared to adults Protracted sickness behaviour associated with prolonged cytokine overexpression compared to adults
Chen [25]	3- to 4-month-old mice	Saline i.p. LPS i.p. (0.33 mg/kg)	Increased levels of inflammatory cytokine mRNA in hippocampus
	22- to 24-month-old mice	Saline i.p. LPS i.p. (0.33 mg/kg)	Increased number of microglial cells and higher levels of IL-1β in hippocampus compared to adult mice treated with saline Higher levels of inflammatory cytokine mRNA in hippocampus compared to adult mice treated with LPS. Deficits in spatial working memory
Richwine [111]	3- to 6-month-old mice	Saline i.p. LPS i.p. (0.33 mg/kg)	Increase in hippocampal expression of IL-1β, IL-6 and TNF-α mRNA peaking at 4 h
	22- to 24-month-old mice	Saline i.p. LPS i.p. (0.33 mg/kg)	Increased expression of MHC II mRNA and lower expression of NGF and BDNF in the hippocampus compared to adults Higher levels of hippocampal pro-inflammatory cytokines compared to adults. Decreased arborisation of apical dendritic tree compared to old controls
Rosczyk [113]	4- to 6-month-old mice 23- to 25-month-old mice	Minor abdominal surgery	Increased levels of IL-1β mRNA in hippocampus of aged mice
Henry [55]	3- to 4-month-old mice	Saline i.p. LPS i.p. (0.33 mg/kg)	Increased expression of IL-1β and IL-10 mRNA in microglia
	18- to 20-month-old mice	Saline i.p. LPS i.p. (0.33 mg/kg)	Increased expression of MHC II in microglia compared to adults More pronounced increased in IL-1β and IL-10 than in adult microglia

BDNF brain-derived neurotrophic factor, *icv* intracerebroventricular, *LPS* lipopolysaccharide, *MHC* major histocompatibility complex, *NGF* nerve growth factor

24–89% of hospitalizations for elderly patients with dementia predicting poor cognitive and functional outcomes [10, 44, 94]. Therefore, differentiating delirium from pre-existing dementia is clinically relevant and has been recommended as a routine practice [16]. Classically, delirium and dementia have been differentiated based on clinical features (impaired versus clear consciousness) and natural course (rapid onset and fluctuating versus progressive onset and stable). Still, there is a substantial clinical overlap between the two conditions and the crucial issue in most cases is to identify and remove the reversible components of the clinical picture. Delirium superimposed

in dementia is associated, as in non-demented patients, with deregulation of neurotransmitter systems [137]. Also, there is no strong evidence that delirium has distinct features when occurring in patients with prior dementia [134]. However, recent studies suggest that level of consciousness and hyperactive motor features can be more frequently seen among delirious demented patients than in non-demented patients with delirium [15, 38].

Chronic neuroinflammatory events are known to play an important role in dementia, particularly in AD. In fact, one of the hallmarks of AD is presence of activated microglia and reactive astrocytes in Aβ plaques and neurofibrillary

tangles together with a broad variety of inflammatory mediators before the development of extensive tau-related neuropathology and brain atrophy [120]. Interaction of A β with microglial cell surface receptors, in the presence of synergic molecules such as complement cascade proteins, induces the activation of microglia with subsequent phagocytosis of amyloid and production of inflammatory cytokines by these cells [39]. Interestingly, the LPS receptor CD14 interacts with fibrillar A β suggesting that a structural mimicry exists between aggregated A β fibrils and pathogenic-associated microbial patterns [85]. There is evidence that microglia activation leads to a reduction in A β plaques supporting their neuroprotective role [30]. However, reactivity of microglia and astrocytes against A β can promote or exacerbate the neuropathological changes of AD [43, 97]. In fact, inflammatory conditions can impair microglial capacity for internalization of amyloid precursor protein (APP) peptides [142] and affect the expression and function of APP secretases [116] favouring the accumulation of A β fibrils. Similarly, microglia-derived IL-1 β and IL-6 can induce tau hyperphosphorylation through activation of the p38-MAPK and cyclin-dependent kinase 5 (cdk5), respectively [73].

In addition to up-regulation of a broad variety of inflammatory mediators in the AD brain, serum levels of inflammatory markers have been associated with a risk of cognitive decline in several cross-sectional and longitudinal studies, albeit with conflicting results [4, 117]. Moreover, impaired BBB function has been implicated in several pathogenic cascades in AD [9] presumably rendering AD patients more prone to detrimental effects of acute systemic CNS inflammation. To clarify this, few attempts have been made to explore the impact of acute systemic inflammation on the natural course of AD. In a study by Holmes et al. [62], acute systemic inflammatory events were associated with a twofold increase in the rate of cognitive decline over a 6-month period. There was no association between the occurrence of those episodes with delirium (assessed at 2, 4 and 6 months) [62]. This could have resulted from the under-recognition of delirium in the sample and to the mild nature of majority of the acute systemic inflammatory events. Thus, it seems that acute systemic inflammation interferes with the natural course of AD, even if it is not severe enough to elicit delirium symptoms. Additional data on this topic is provided by Higuchi et al. [60] who, although not using specific instruments to evaluate delirium, found elevated blood levels of IL-1 β in AD patients early before and during periods of agitation. Clearly, longitudinal studies documenting the immediate impact of acute systemic inflammatory episodes on the mental state of patients are needed.

Further insight about the effect of acute systemic inflammation in the pathophysiology of dementia is provided by pre-clinical research. Animals previously infected with murine prion disease as a model of chronic neurodegeneration have microglia with morphologic changes typical of activation, with altered morphology and upregulation of surface markers, but without elevated levels of cytokines or iNOS [29]. Intraperitoneal LPS injection induces an intense neuroinflammatory response in animals with ongoing neurodegeneration which is associated with neuronal death as demonstrated by increased number of TUNEL-positive cells showing apoptotic morphology [29].

Transgenic APP mouse models of AD are also useful to explore the effects of LPS treatment in neuroinflammation and amyloid deposition. While studies consistently demonstrate that LPS administration to amyloid-depositing transgenic mice results in expected neuroinflammatory changes (microglia activation, and increase of inflammatory mediators), findings regarding amyloid deposition are conflicting. Thus, some studies reported increased deposition of A β in mice brain parenchyma following treatment with LPS [106, 122], whereas others have demonstrated a decrease in A β load following LPS exposure, supporting a role for microglia in A β removal [34, 57, 58]. With disease progression, expression of microglial A β -binding receptors and A β -degrading enzymes is reduced and coupled with over-expression of pro-inflammatory cytokines. These changes are likely to impair A β processing and removal by microglia, potentially contributing to accelerate the disease course [59].

In summary, there are clinical and neuropathological evidences suggesting that pre-existing dementia significantly increases the susceptibility of CNS to the deleterious effects of acute systemic inflammation. Inversely, acute systemic inflammation can aggravate the pathophysiological changes associated with the ongoing neurodegenerative process. Although these findings have not been typically conceptualized as being central to delirium, they support an aetiological role for the neuroinflammatory pathway both in delirium and dementia, proving a pathophysiological explanation for the intimate relation between the two conditions.

Perspectives on prevention and treatment of delirium

Management of delirium involves the early identification and immediate removal of precipitating factors complemented with supportive measures and, in general, symptomatic use of neuroleptic medication is not recommended as the primary management of delirium. In some patients with hyperactive symptoms, such as agitation or hallucinations, haloperidol

remains the preferred drug but it should be used cautiously [16]. In fact, in elderly subjects with dementia, the use of anti-psychotics to control symptoms of agitation has been associated with increased mortality [7]. So, considerable interest exists whether the evidence reviewed in this paper can bring new approaches for the prevention and management of delirium. In this regard, some agents with anti-inflammatory action were useful to reduce LPS-induced microglial/astrocyte activation, production of pro-inflammatory mediators and facilitating recovery from neurobehavioural symptoms [11, 56, 84, 118]. Likewise, in models of experimental sepsis there is evidence that blockage of C5a, a small peptide derived from complement activation, can prevent BBB breakdown [45]. It remains to be determined how these findings can be applied to humans. Nevertheless, development of

pharmacological strategies that can modulate the neuroinflammatory pathway may well offer new therapeutic tools to be used in the management of delirium.

Conclusions

Delirium is a complex and dynamic condition characterized by non-linear interactions among aetiologically distinct factors and by graded and continuous changes in cognitive, behavioural and emotional symptoms. Clinically, it is often difficult to recognize and to differentiate from other psychiatric disorders, as it involves subtle changes in a wide range of neurocognitive and psychomotor domains. Not surprisingly, delirium has resisted to

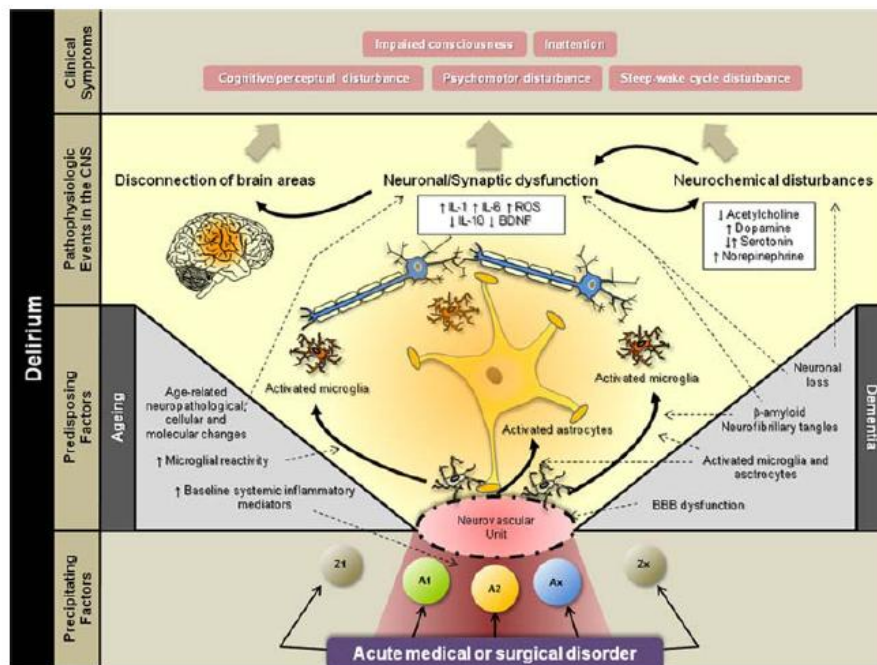


Fig. 4 The neuroinflammatory pathway of delirium. The majority of conditions associated with delirium are characterized by significant aetiological and pathophysiological heterogeneity with complex interactions of multiple factors (systemic inflammation, dehydration, electrolytic imbalance, pharmacological agents, ischaemia, hypoxia, pain, etc.). Activation of the systemic inflammatory response is a feature of several acute medical or surgical disorders, particularly when involving tissue destruction and/or infection. In such cases, numerous molecules (e.g. lipopolysaccharide and pro-inflammatory cytokines) circulating in the bloodstream (represented as A1, A2, Ax) elicit a cascade of functional and structural changes within the neurovascular unit leading to the activation of microglial cells and astrocytes. The acute neuroinflammatory reaction affects physiological processes implicated in neuronal and synaptic function with consequent neurochemical disturbances and functional disconnection between different anatomical structures. These neurobiological

changes underlie acute and transient failure of high integrative cognitive, behavioural and emotional functions as seen in delirium. When present, other factors (e.g. dehydration, electrolytic imbalance, pharmacological agents, ischaemia, hypoxia, pain, etc., represented as Z1, Zx) while not directly activating a systemic inflammatory response, can exert synergic effects with the neuroinflammatory pathway through alternative pathophysiological routes. The contribution of the neuroinflammatory pathway to promote the symptoms of delirium is likely to be especially relevant in elderly subjects or in patients with prior dementia. As discussed in the text, several pathophysiological changes associated with both conditions render the brain more vulnerable to the deleterious effect of acute systemic inflammation (represented with *dashed arrows*). BBB blood-brain barrier, BDNF brain-derived growth factor, CNS central nervous system, ROS reactive oxygen species

the formulation of consistent etiopathogenic models able to integrate the already identified risk factors with their underlying clinical correlates.

In this review we have attempted to provide a comprehensive perspective about the contribution of the neuroinflammatory pathway in the pathogenesis of delirium. Thus, there is compelling evidence that the presence of peripheral immune signals culminates, through a complex system of communication involving the BBB, in functional and structural changes in brain parenchymal cells, including microglia, astrocytes and neurons. These neuroinflammatory changes are associated with acute onset of cognitive, behavioural and emotional disturbances. While studies in humans could provide the best evidence linking acute systemic inflammation to the specific symptoms of delirium, the research in this field remains very scarce. So, despite all the limitations, animal models are useful to evaluate the neuropathological correlates of acute psychomotor and cognitive disturbances associated with acute systemic inflammation.

By gathering data from both sources it is apparent that a neuroinflammatory response is an important event associated with delirium whenever the subject is exposed to a diverse range of peripheral conditions, especially when involving infection, tissue destruction and systemic inflammation. Brain homeostasis, neurotransmission and neurophysiological functions of several regulatory centres in the brain can be compromised by the neurotoxic effect of cytokines, ROS, NO and other inflammatory mediators, generated mainly by microglial and astrocytic cells. Predictably, when such events occur, dysfunction of cerebral cortical areas and sub-cortical structures is likely to result in a reduced capacity to interact with the environment and to integrate stimuli within the cognitive experience. This provides a plausible neurobiological rationale supported by a temporal association linking neuroinflammation phenomena to the failure of high integrative cognitive, behavioural and emotional functions observed in delirium (Fig. 4).

This is further pronounced in elderly subjects and in patients with dementia. As discussed, in both cases several regulatory networks involved in neuroprotection are characteristically dysregulated and microglial cells are overactivated in baseline conditions. It is, therefore, likely that people with advanced age and/or neurodegenerative disorders would be at increased risk to develop delirium because, even when other factors are excluded, the neuroinflammatory response would be amplified due to a combination of primed microglia, increased production of pro-inflammatory mediators and decreased level of protective mechanisms (Fig. 4). Another important question is whether neuroinflammatory changes co-occurring with delirium have a role in the development of neurodegeneration and cognitive impairment at long term. As shown, evidence from clinical and animal studies reveals that beyond the acute phase, acute systemic inflammation can

elicit a sustained dysregulation in neuroinflammatory events potentially aggravating pre-existing neurodegeneration and cognitive decline.

The evidence about the intricate neuroinflammatory processes underlying acute neurocognitive and behavioural symptoms following systemic inflammation insults provide powerful insight for the formulation of a comprehensive etiopathogenic model of delirium. In the context of a multifactorial, complex and dynamic model, the neuroinflammatory pathway can be a major process underlying delirium when the individual is exposed to an acute systemic inflammatory condition (e.g. infection or surgery). This model does not exclude, of course, the contribution of other factors known to be relevant to the syndrome such as hypoxia, dehydration, electrolytic imbalance and pharmacological agents. Presumably, the synergic interaction among these factors can result in a complex and simultaneous acute failure of several physiological pathways involved in brain homeostasis.

The progressive understanding of the fundamental neurobiological processes underlying delirium will allow a more precise definition and classification of this syndrome looking behind its confusing plethora of symptoms and taking into account its pathogenesis. This knowledge is also crucial to guide the search for specific and sensitive biomarkers enabling the risk stratification, the diagnosis at the pre-symptomatic stage, monitoring the clinical evolution and predicting the clinical outcome. Ultimately, this will also have implication on the development of more effective approaches to prevent the occurrence of delirium and slow the progression or retard the clinical manifestations of neurodegenerative disorders.

Acknowledgments We are grateful to Pedro Batista and Vasco Nogueira for critical reading of this manuscript and helpful comments. We would like to thank the anonymous reviewers for their useful and constructive comments, as well as Mrs. Alyson Goldwater and Mrs. Isabel Amoedo for secretarial support and editing the text. This work was supported by a BIAL (Porto, Portugal) grant to JC and Alzheimer Society (London, UK) award to EBM-L.

References

1. Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, Hensley L, Quigg RJ (2008) TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int* 52(3):447–456
2. Ali MS, Harmer M, Vaughan R (2000) Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 85(2):287–298
3. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G (2008) Consciousness and anesthesia. *Science* 322(5903):876–880
4. Alley DE, Crimmins EM, Karlamangla A, Hu P, Seeman TE (2008) Inflammation and rate of cognitive change in high-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63(1):50–55

Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients

JOAQUIM MANUEL SOARES CEREJEIRA^{1,2}, PEDRO HENRIQUE BATISTA LUIS¹,
VASCO MIGUEL MENDONÇA NOGUEIRA^{1,2}, HORÁCIO ANTÓNIO JESUS FIRMINO¹,
Q2 ADRIANO SUPARDO VAZ-SERRA², ELIZABETA B. MUKAETOVA-LADINSKA³

¹Serviço de Psiquiatria, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra 3000-377, Portugal

²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Q3 Address correspondence to: J. M. S. Cerejeira. Tel: (+351) 963220565; Fax: (+351) 239403950. E-mail: jcerejeira@netcabo.pt

Abstract

Q4 Delirium is a frequent neuropsychiatric syndrome affecting medical and surgical elderly patients. Cholinergic dysfunction
has been implicated in delirium pathophysiology and plasmatic acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase
25 (BuChE) activities are suppressed in patients with delirium. In this cohort study, we investigated whether these changes
emerge during delirium or whether they are present before its onset. Plasma activities of AChE and BuChE were measured
pre- and postoperatively in consecutive patients ≥60 years old undergoing elective total hip replacement surgery. In addition
30 to a comprehensive clinical and demographic baseline evaluation, venous blood samples were collected from each subject in
the morning of hospital admission's day and in the morning of the first postoperative day. Delirium was screened daily with
Q5 confusion assessment method (confirmed with DSM-IV-TR). Preoperatively, plasma esterase activity was significantly lower
in patients who developed delirium compared with the remaining subjects. Following surgery BuChE activity was lower in
the delirium group but this difference disappeared after controlling for preoperative values. Plasma cholinesterase activity
correlated positively with calcium and haemoglobin and negatively with total bilirubin and international normalised ratio. In
35 conclusion, plasma cholinesterase activity can be a useful candidate biomarker to identify subjects at greater risk of develop-
ing postoperative delirium.

Keywords: delirium, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, acetylcholine, elderly

Introduction

45 Delirium is a neuropsychiatric syndrome clinically characterised
by a sudden onset and transient impairment of consciousness
and attention, with consecutive global cognitive and behavioural
disturbance [1]. It is a common postoperative complication
particularly in elderly patients undergoing major surgical pro-
cedures as a result of the combined action of several risk
50 factors (e.g. medical illness, advanced age and medications) [2].

Failure in cholinergic neurotransmission has long been
recognised to be involved in delirium pathophysiology in
light of the evidence that cognitive impairment and psychosis
are induced by anticholinergic agents (e.g. tricyclic anti-
depressants, anti-histamines) [3]. Indeed, several studies
55 identified that increased burden of serum anticholinergic
activity (e.g. measurements of muscarinic anticholinergic

activity in serum to detect global muscarinic anticholinergic
properties of various medications) is associated with both
100 delirium [4, 5] and lower cognitive performance in the
elderly [6]. Additionally, plasma activity of acetylcholinester-
ase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) is sup-
pressed during a delirium episode [7]. The summated
action of these enzymes determines the inactivation of circ-
ulating acetylcholine (ACh) and influences the oxidative
105 metabolism of several drugs, including: aspirin, cocaine,
heroin, procain and muscle relaxants [8]. Notably, peripheral
ACh has been recognised as a key element in the homeo-
static control of the innate immune response [9]. Following
110 tissue damage or infection ACh is released from the vagus
nerve leading to a dose-dependent inhibition of proinflam-
matory cytokine production, including tumour necrosis
factor- α , interleukin (IL)-1, IL-6 and IL-18, by immune

Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients

J. M. S. Cerejeira et al.

115 cells. Thus, the so-called 'cholinergic anti-inflammatory
 pathway' can be potentially relevant in modulating the puta-
 tive neuroinflammatory pathway of delirium in response to
 an acute systemic inflammation (reviewed in [10]). Plasma
 120 cholinesterases, therefore, can have a unique role in delir-
 ium pathophysiology as they represent a point of conver-
 gence between the immune and drug metabolising systems.

Overall changes in plasma cholinergic activity so far
 have been documented during incident delirium suggesting
 that they play a role in the aetiology of the syndrome [7].
 125 However, little is known as to whether these changes
 emerge during a delirium episode as a consequence of the
 underlying pathophysiological processes (disease marker) or
 whether they are present before its onset (risk marker of
 disease). In order to address this, plasma cholinesterase
 130 activity was measured before and after a controlled surgical
 trauma known to be associated to high rates of delirium.
 By excluding patients with preoperative delirium or demen-
 tia, potential confounding risk factors were eliminated. We
 report that lower levels of plasma cholinesterase activity
 135 during postoperative delirium are accounted for pre-existing
 differences already present before surgery.

Materials and methods

Subjects

140 All patients over 60 years of age undergoing elective total
 hip replacement in the Orthopaedic Department of
 Coimbra University Hospitals from October 2008 to June
 145 2009 were eligible to enter this cohort study. Patients were
 excluded at the preoperative medical assessment (the day

before surgery) if they presented with a diagnosis of
 dementia according to DSM-IV-TR criteria; delirium
 according to the confusion assessment method (CAM) cri-
 teria; or hearing or visual deficits prevent them to undergo
 175 neuropsychological testing. Ethical approval was given by
 the local Ethical Committee and written informed consent
 was obtained for each patient.

Preoperative assessment

180 All recruited subjects in the study had a baseline evaluation
 that included a medical history (highlighting the presence of
 either chronic or acute illness, smoking habits, alcohol con-
 sumption and previous psychiatric or neurologic diseases)
 185 and a pharmacological history (medication list based on
 patients' chronic medications and as-needed medications
 received on the day before surgery). Anticholinergic potency
 of each medication was rated using the Anticholinergic Drug
 Scale (ADS) [11]. All subjects were assessed with Charlson
 190 Comorbidity Index, Barthel Index, Mini-Mental State
 Examination and Geriatric Depression Scale (15 items)
 (Table 1). Data obtained from routine preoperative assess-
 ment included whole blood count and routine biochemistry.

Postoperative assessment

195 All subjects were assessed for delirium with the CAM (per-
 formed by a trained psychiatrist) on three occasions: the
 first assessment occurred in the evening of the surgery day
 200 and was repeated on second and third postoperative days.
 Positive cases of delirium (according to CAM criteria) were
 confirmed with DSM-IV-TR criteria.

Table 1. Demographic and clinical description of the analysed sample

	Total sample (n = 101)	Delirium (n = 37)	Non-delirium (n = 64)	P value
Gender (male %)	50 (49.5)	15 (40.54)	35 (54.69)	0.216 ^a
Age ^b	73.04 ± 6.29 (60–89)	73.65 ± 5.87 (64–89)	72.69 ± 6.53 (60–87)	0.462 ^c
Educational level				
No years of school	20 (19.8%)	8 (21.6%)	12 (18.7%)	0.848 ^a
1–4 years	69 (68.3%)	24 (64.9%)	45 (70.3%)	
>5 years	12 (9.9%)	5 (13.5%)	7 (10.9%)	
Smoking				
No smoking	82 (81.2%)	30 (81.1%)	52 (81.3%)	1.000 ^a
Past or active smoking	19 (18.8%)	7 (18.9%)	12 (18.7%)	
Alcohol				
No active drinking	46 (45.5%)	24 (64.86%)	22 (34.37)	0.004^a
Active drinking	55 (54.5%)	13 (35.13%)	42 (65.62%)	
Charlson comorbidity index ^b	0.54 ± 0.75 (0–4)	0.68 ± 0.91 (0–4)	0.47 ± 0.64 (0–3)	0.358 ^d
MMSE ^b	26.67 ± 2.79 (19–30)	26.43 ± 2.79 (19–30)	26.80 ± 2.83 (19–30)	0.385 ^d
Barthel index ^b	90.99 ± 12.59 (45–100)	88.51 ± 14.33 (50–100)	92.42 ± 11.34 (45–100)	0.148 ^d
GDS ^b	4.47 ± 3.161 (0–12)	4.62 ± 3.04 (0–12)	4.38 ± 3.25 (0–12)	0.554 ^d
Number of preoperative drugs ^b	3.37 ± 2.43 (0–9)	3.97 ± 2.79 (0–9)	3.02 ± 2.14 (0–9)	0.115 ^d
Preoperative ADS ^b	0.68 ± 1.06 (0–5)	0.84 ± 1.32 (0–5)	0.59 ± 0.69 (0–3)	0.791 ^d

The values are expressed as number and percentages.

^aχ² test.

^bMean ± standard deviation (range).

^ct-Student test.

^dMann–Whitney test.

Low preoperative plasma cholinesterase activity Q1

Measurements of serum cholinesterase catalytic activities

230 Venous blood samples were collected from each subject in the morning of hospital admission day and in the morning of the first postoperative day. Plasma was immediately separated by centrifugation and stored at -80°C until analysis. 235 Plasma AChE and BuChE activities were assayed by measuring the production of thiocholine from the hydrolysis of the respective specific substrates acetylthiocholine iodide and *S*-butyrylthiocholine iodide. The reaction product, thiocholine, reacts with 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoic acid (DTNB), producing the yellow anion 5-thio-2-nitrobenzoate. The production of 5-thio-2-nitrobenzoate was monitored (Varian Spectrophotometer, Cary 100) at 412 nm over time (every minute for 8 min). 240 Enzyme activity is expressed as micromoles of DTNB transformed per millilitre of plasma per minute. We defined 'cholinergic status' as the summated activity of AChE and BuChE assays. 245

Statistical analysis

250 Data were analysed using the *Statistical Package of Social Sciences* (SPSS, 17). Pearson χ^2 test was used for analysis of the relationship between categorical variables; *t*-Student and Mann-Whitney test to compare means between continuous variables with normal and non-normal distribution, respectively. The significance of the difference between the mean plasma activity of each esterase pre- and postoperatively was determined with *t*-Student test for paired samples within-groups and *t*-Student test for independent samples between groups. Relation of AChE and BuChE with continuous variables from preoperative parameters was examined with Pearson (normal distributions) or Spearman (non-normal distributions) correlation coefficients. Factorial analysis of variance and one-way analysis of covariance was conducted to calculate the adjusted means of postoperative values in delirium/non-delirium groups, controlling for the preoperative differences. 260 265

Results

270 One hundred and sixteen patients were eligible to enter the study, two of whom were excluded because they presented with delirium. From the remaining 114 patients, blood samples were not available for 13 subjects due to problems with venous puncture or clotting of the blood sample. 275 Thirty-seven patients of the final sample of 101 subjects (36.6%) met diagnostic criteria for delirium during the study period. Patients who developed delirium were less likely to have regular alcohol consumption (Table 1). 280

Postoperative AChE and BuChE activities were significantly reduced after surgery with a drop of 24 and 32%, respectively, from preoperative values, representing a 29% 285 Q6 decrease in the cholinergic status (Figures 1a–c). This reduction was similarly observed in subjects who developed

delirium (22% for AChE and 32% for BuChE) and in the remaining subjects (25% for AChE and 32% for BuChE) (Figures 1d–f).

290 Patients who developed delirium presented preoperatively with lower activity of AChE and BuChE than those who did not present with postoperative delirium [$F(1,99) = 6.656$, $P = 0.011$ for AChE; $F(1,99) = 4.486$, $P = 0.037$ for BuChE], (Figures 1d and e)]. The differences in plasma cholinergic activity were not influenced by preoperative differences in alcohol consumption pattern ($F(1,97) = 0.565$, $P = 0.565$ for AChE and $F(1,99) = 0.416$, $P = 0.520$ for BuChE). Overall, the total cholinergic status (AChE + BuChE) was decreased by 10% before surgery in the delirium group, representing a difference of moderate magnitude ($i_p^2 = 0.05$) (Figure 1f). 300

Postoperative values were lower for BuChE and cholinergic status in the delirium group (Figures 1e and f). However, adjusted means of patients with and without delirium were not significantly different, after controlling for preoperative BuChE ($F(1, 98) = 1.370$, $P = 0.245$) and preoperative cholinergic status ($F(1, 98) = 0.557$, $P = 0.457$). 305

Preoperative calcium, haemoglobin, bilirubin and international normalised ratio (INR) significantly correlated with plasma AChE and BuChE activity levels (Table 2), while the remaining demographic and laboratory baseline parameters did not show any association with plasma esterase activity (data not shown). 310 315

Conclusions and discussion

The findings of this prospective study show that elective hip-replacement surgery induced a reduction in the plasma activity of AChE and BuChE of 24 and 32%, respectively. Furthermore, we have identified lower preoperative activity levels of plasma cholinesterases in subjects who developed delirium postoperatively. 320

A decline in plasma cholinergic activity was reported previously in a small sample of individuals submitted to a major surgical trauma [12] although differences were not found following minor surgical procedures [13]. Lower plasma cholinesterase activity has been associated with elevated proinflammatory markers in the circulation during acute illness [14, 15] and following inoculation to peripheral lipopolysaccharide suggesting a significant immune-cholinergic interaction [16, 17]. Thus, the decrement observed in our study is likely related to the pathophysiological response to acute surgical trauma, even though the underlying mechanisms remain unclear. 330 335

Similarly to White *et al.* [7] findings, levels of plasma BuChE activity and cholinergic status were decreased, when compared with non-delirious subjects, during the clinical occurrence of postoperative delirium. Additionally, our study demonstrates that this reduction was already present before surgery. Thus, subjects who developed postoperative delirium presented with lower preoperative plasma activity 340

Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients

J. M. S. Cerejeira et al.

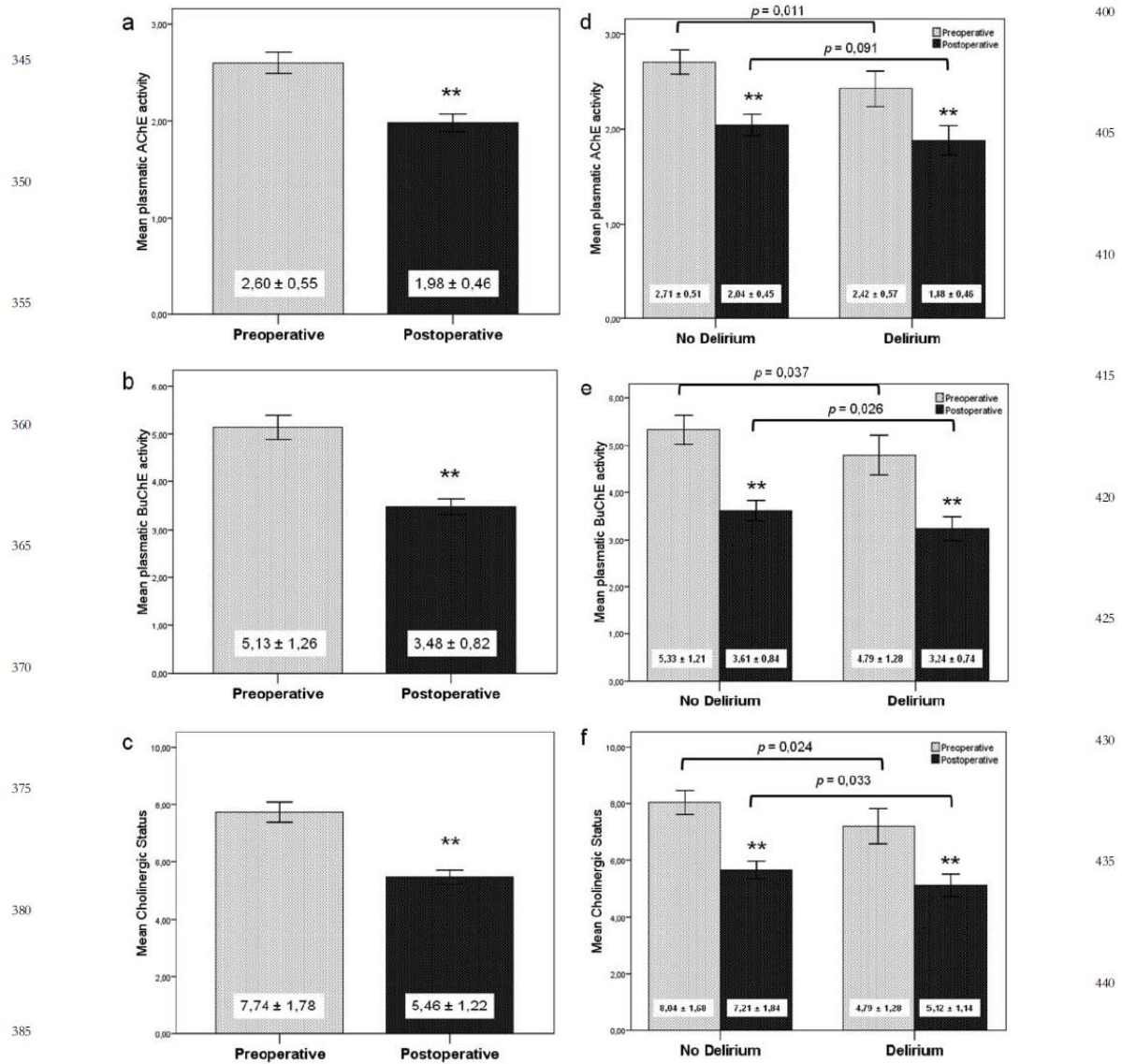


Figure 1. Measures of plasma AChE and BuChE activities ($\mu\text{mol}/\text{ml}/\text{min}$). Postoperatively, measures of AChE and BuChE as well as the mean cholinergic status were significantly lower than those obtained preoperatively (a–c). Significant decrease in cholinergic markers postoperatively was seen in both subjects who developed and remained devoid of delirium (d–f). Cholinergic status was significantly lower postoperatively in the delirium subjects. However, this difference was accounted for lower levels of plasma AChE and BuChE before surgery. **, $P < 0.001$.

of AChE and BuChE by over 10% than patients who did not develop delirium. After controlling for preexisting differences, postoperative levels of AChE, BuChE and cholinergic status were similar in the two groups. This

suggests that cholinergic homeostasis was equally affected by surgery independently of the pathophysiological changes underlying delirium. Therefore, preoperative rather than peri-operative factors appear to play an important role in

Table 2. Correlations between preoperative serum biochemical parameters and plasma esterase activity

	Mean \pm SD (range)	AChE	BuChE
Calcium (mmol/l)	9.67 \pm 0.56 (6.8–10.5)	0.366 <0.001 ^a	0.389 <0.001 ^a
Haemoglobin (g/dl)	13.54 \pm 1.54 (8.3–17.3)	0.317 <0.001 ^b	0.350 <0.001 ^b
Total Bilirubin (U/l)	0.79 \pm 0.38 (0.3–2.9)	-0.239 0.019 ^a	-0.246 0.016 ^a
INR	1.05 \pm 0.15 (0.89–2.28)	-0.227 0.022 ^a	-0.300 0.002 ^a

^aSpearman (coefficient and two-tailed significance).

^bPearson (coefficient and two-tailed significance).

mediating the association between lower plasma esterase activity and postoperative delirium.

In the current study, the lower preoperative activity levels of plasma cholinesterases in the group of patients who develop delirium were not accounted for differences in age, gender, exposure to anticholinergic drugs or burden of comorbidities. However, preoperative plasma cholinesterase activity was positively correlated with levels of calcium and haemoglobin and correlated negatively with total bilirubin and INR. Reduced plasma esterase activity has been associated with frailty, an increasingly recognised syndrome associated with decreased physiological reserve and increased risk of poor functional outcomes [18]. This is consistent with our results showing that patients with lower plasma cholinesterase activity tended to have lower levels of calcium and haemoglobin and, reversely, higher levels of total bilirubin and INR. Thus, despite the demographic and preoperative clinical homogeneity of our sample, one possible mechanism linking reduced plasma esterase activity to increased risk of delirium is a diminished homeostatic reserve. Indeed, frailty has also been proposed to be a potential useful method of predicting delirium but research in the field has been hampered by lack of a consensual definition and operational criteria [19]. Another possibility is that genetic causes underlie the differences of preoperative plasma esterase activity according to the inheritance of distinct alleles, which has been well documented for BuChE [8].

In conclusion, we found that plasma cholinesterase activity can be a useful candidate biomarker to identify subjects at greater risk of developing postoperative delirium. Future studies should evaluate whether these results can be replicated in more heterogeneous samples and in different clinical settings. Also, further research is needed to identify the factors that influence the baseline levels of plasma esterase activity. Ultimately, these findings can have a major impact on the quality of health care offered to patients if translated into the routine laboratory workout as a readily available way to recognise subjects prone to develop delirium allowing the implementation of prompt preventive measures.

Low preoperative plasma cholinesterase activity Q1

Key points

- Hip-replacement surgery induces a reduction in the plasmatic activity of AChE and BuChE.
- BuChE activity and cholinergic status are decreased, when compared with non-delirious subjects, during delirium.
- One possible mechanism linking reduced plasma esterase activity to increased risk of delirium is a reduced homeostatic reserve.

Acknowledgements

We would like to thank all participants in the study and their families for their support during various stages of this research. EBM-L was supported by Alzheimer's Society, London (UK). We are grateful to the nursing staff as well as to Mrs Alyson Goldwater and Mrs Isabel Amoedo for secretarial support.

Conflict of interest

None declared.

Funding

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1578–89.
3. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci* 2009; 30: 87–92.
4. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MFCoyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981; 2: 651–3.
5. Mussi C, Ferrari R, Ascari S, Salvioli G. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 82–6.
6. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 198–203.
7. White S, Calver BL, Newsway V *et al*. Enzymes of drug metabolism during delirium. *Age Ageing* 2005; 34: 603–8.
8. Goodall R, Association of Clinical Biochemists Analytical Investigations Standing Committee. Cholinesterase: phenotyping and genotyping. *Ann Clin Biochem* 2004; 41(Pt 2): 98–110.

Tabelas Detalhadas

Capítulo V

Marcadores da actividade colinesterásica plasmática

1. Relação entre valores pré-operatórios e outras variáveis

1.1. Relação com variáveis clínicas e demográficas

Tabela A-1. Valores pré-operatórios vs variáveis contínuas

	AChE _{pré}			BuChE _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,051 ^a (0,615)	0,063 ^a (0,713)	-0,089 ^a (0,483)	-0,096 ^a (0,491)	0,090 ^a (0,596)	-0,177 ^a (0,161)
MMSE	-0,020 (0,844)	-0,220 ^b (0,191)	0,053 (0,675)	-0,027 ^b (0,787)	-0,260 (0,121)	0,070 (0,580)
ICC	0,203^b (0,042)	0,377^b (0,021)	0,140 ^b (0,272)	0,131 ^b (0,192)	0,352^b (0,033)	0,016 ^b (0,902)
BI	0,028 ^b (0,783)	0,238 ^b (0,156)	-0,154 ^b (0,225)	-0,005 ^b (0,961)	0,134 ^b (0,428)	-0,137 ^b (0,281)
GDS	-0,041 ^b (0,685)	-0,018 ^b (0,915)	-0,013 ^b (0,916)	-0,055 ^b (0,583)	0,099 ^b (0,561)	-0,108 ^b (0,396)
NF _{pré}	0,094 (0,348)	0,044 (0,797)	0,194 (0,125)	0,071 ^b (0,481)	-0,010 (0,952)	0,173 (0,172)
ADS _{pré}	-0,088 ^b (0,383)	-0,108 ^b (0,526)	-0,062 ^b (0,625)	-0,152 ^b (0,129)	-0,181 ^b (0,284)	-0,135 ^b (0,288)

	BzChE _{pré}			ASAE _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,069 ^a (0,491)	-0,095 ^b (0,576)	-0,029 ^b (0,820)	0,004 ^b (0,971)	0,050 ^b (0,768)	-0,025 ^b (0,843)
MMSE	-0,038 ^b (0,708)	-0,225 ^b (0,180)	0,012 ^b (0,928)	-0,098 ^b (0,327)	-0,008 ^b (0,961)	-0,142 ^b (0,263)
ICC	0,121 ^b (0,227)	0,312 ^b (0,060)	0,063 ^b (0,623)	0,125 ^b (0,215)	0,092 (0,587)	0,177 ^b (0,162)
IB	0,087 ^b (0,384)	0,283 ^b (0,090)	-0,107 ^b (0,401)	-0,061 ^b (0,543)	0,083 ^b (0,625)	-0,181 ^b (0,153)
GDS	-0,014 ^b (0,888)	-0,005 ^b (0,979)	0,051 ^b (0,690)	-0,005 ^b (0,957)	-0,289 ^b (0,082)	0,131 ^b (0,304)
NF _{pré}	-0,048 ^b (0,632)	-0,112 ^b (0,507)	0,066 ^b (0,604)	0,105 ^b (0,294)	0,213 ^b (0,206)	0,083 ^b (0,514)
ADS _{pré}	-0,162 ^b (0,105)	-0,215 ^b (0,202)	-0,087 ^b (0,496)	-0,048 ^b (0,631)	-0,257 ^b (0,125)	0,111 ^b (0,381)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-2. Valores pré-operatórios vs variáveis dicotómicas

	AChE _{pré}			BuChE _{pré}		
	Sim	Não	Valor p	Sim	Não	Valor p
Género Masculino	N= 50 2,60 ± 0,57	N= 51 2,60 ± 0,53	0,995 ^a	N= 50 5,15 ± 1,27	N= 51 5,11 ± 1,26	0,872 ^a
Consumo de tabaco	N= 19 2,69 [0,72]	N= 82 2,53 [0,70]	0,158 ^b	N= 19 5,13 [1,53]	N= 82 4,99 [1,77]	0,208 ^b
Consumo de álcool	N= 55 2,67 ± 0,54	N= 46 2,53 ± 0,55	0,201 ^a	N= 55 5,27 ± 1,15	N= 46 4,97 ± 1,37	0,242 ^b

	BzChE _{pré}			ASAE _{pré}		
	Sim	Não	Valor p	Sim	Não	Valor p
Género Masculino	N= 50 993,39 ± 220,55	N= 51 954,20 ± 244,75	0,400 ^a	N= 50 27,16 [13,29]	N= 51 30,98 [13,24]	0,557 ^a
Consumo de tabaco	N= 19 1061,62 [333,33]	N= 82 941,41 [339,65]	0,326 ^b	N= 19 28,78 [15,31]	N= 82 27,92 [13,10]	0,546 ^a
Consumo de álcool	N= 55 1026,07 ± 213,24	N= 46 910,87 ± 241,73	0,013^b	N= 55 27,58 [13,50]	N= 46 30,69 [13,0]	0,827 ^b

a) Teste t-Student; b) Teste de Mann-Whitney

Tabela A-3. Modelo Linear Geral

	Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model		1,400a	1	1,400	4,873	0,030	0,047
Intercept		420,062	1	420,062	1462,117	<0,001	0,937
ICC		1,400	1	1,400	4,873	0,030	0,047
Error		28,442	99	0,287			
Total		714,564	101				
Corrected Total		29,842	100				

Tabelas detalhadas

a. R Squared = 0,047 (Adjusted R Squared = 0,037)

BuChE_{pré}

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	4,287a	1	4,287	2,749	0,100	0,027
Intercept	1971,376	1	1971,376	1264,288	<0,001	0,927
ADS	4,287	1	4,287	2,749	0,100	0,027
Error	154,368	99	1,559			
Total	2820,285	101				
Corrected Total	158,655	100				

a. R Squared = 0,027 (Adjusted R Squared = 0,017)

BzChE_{pré}

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	521602,081a	2	260801,040	5,220	0,007	0,096
Intercept	5,752E7	1	5,752E7	1151,436	<0,001	0,922
ICC	189136,157	1	189136,157	3,786	0,055	0,037
Consumo álcool	357926,662	1	357926,662	7,165	0,009	0,068
Error	4895915,059	1	49958,317			
Total	1,012E8	101				
Corrected Total	5417517,140	100				

a. R Squared = 0,096 (Adjusted R Squared = 0,078)

Ln ASAE_{pré}

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1,613a	10	0,161	0,907	0,531
Intercept	4,961	1	4,961	27,894	<0,001
Idade	0,055	1	0,055	0,308	0,580
ICC	0,205	1	0,205	1,152	0,286
IB	0,004	1	0,004	0,024	0,878
MMSE	0,691	1	0,691	3,885	0,052
GDS	0,023	1	0,023	0,132	0,717
NF _{pré}	0,237	1	0,237	1,335	0,252
ADS	0,393	1	0,393	2,211	0,140
Gênero	0,061	1	0,061	0,345	0,558
Consumo álcool	0,010	1	0,010	0,057	0,812
Consumo tabaco	0,367	1	0,367	2,066	0,154
Error	16,005	90	0,178		
Total	1129,696	101			
Corrected Total	17,617	100			

a. R Squared = 0,139 (Adjusted R Squared = 0,044)

1.2. Bioquímica e hemograma pré-operatórios

Tabela A-4. Valores pré-operatórios vs bioquímica e hemograma pré-operatórios

	AChE _{pré}			BuChE _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Sódio	0,044 ^b (0,662)	0,127 ^b (0,453)	-0,061 ^a (0,632)	0,089 ^b (0,375)	0,293 ^b (0,079)	-0,086 ^a (0,500)
Potássio	0,022 ^a (0,828)	-0,023 ^a (0,891)	0,058 ^a (0,650)	-0,004 ^a (0,966)	0,028 ^a (0,868)	-0,009 ^a (0,944)
Cloro	-0,080 ^b (0,428)	0,015 ^a (0,928)	-0,090 ^b (0,481)	-0,059 ^b (0,557)	0,072 ^a (0,674)	-0,098 ^b (0,441)
Cálcio	0,366^b (<0,001)	0,454^a (0,005)	0,222 ^b (0,078)	0,389^b (<0,001)	0,498^a (0,002)	0,227 ^b (0,071)
Azoto ureico, BUN	-0,055 ^b (0,585)	-0,081 ^b (0,635)	0,106 ^a (0,403)	-0,101 ^b (0,313)	-0,097 ^b (0,567)	0,017 ^a (0,897)
Creatinina, Cr	0,067 ^b (0,504)	-0,094 ^b (0,581)	0,180 ^b (0,156)	0,085 ^b (0,396)	-0,060 ^b (0,724)	0,189 ^b (0,135)
Razão BUN/Cr	-0,032 (0,747)	0,038 ^b (0,824)	-0,028 ^b (0,824)	-0,094 ^b (0,351)	-0,035 ^b (0,838)	-0,086 ^b (0,500)
Glicose	0,182 ^b (0,068)	0,448^b (0,005)	-0,025 ^b (0,843)	0,129 ^b (0,199)	0,398^b (0,015)	-0,094 ^b (0,458)
Osmolaridade	0,066 ^b (0,510)	0,213 ^a (0,027)	0,054 ^a (0,669)	0,066 ^b (0,509)	0,308 ^a (0,064)	-0,031 ^a (0,811)
ALT	0,188 ^b (0,060)	0,235 ^b (0,161)	0,135 ^b (0,287)	0,194 ^b (0,052)	0,187^b (0,268)	0,171 ^b (0,178)
Fosfatase Alcalina	0,075 ^b (0,455)	0,042 ^b (0,807)	0,114 ^a (0,370)	0,039 ^b (0,701)	-0,005 ^b (0,978)	0,089 ^a (0,483)
γ-GT	0,159 ^b (0,112)	0,170 ^b (0,314)	0,169 ^b (0,183)	0,165 ^b (0,100)	0,113 ^b (0,507)	0,218 ^b (0,083)
Bilirrubina total	-0,232^b (0,020)	-0,106 ^b (0,530)	-0,309^b (0,013)	-0,237^b (0,017)	-0,159 ^b (0,347)	-0,295^b (0,018)
AST	0,094 ^b (0,352)	0,178 ^b (0,292)	0,034 ^b (0,790)	0,075 ^b (0,457)	0,072 (0,671)	0,075 ^b (0,555)
LDH	-0,037 ^b (0,711)	-0,046 ^b (0,786)	-0,019 ^a (0,883)	-0,042 ^b (0,675)	-0,136 ^b (0,423)	0,082 ^a (0,519)
Creatina cinase	0,184 ^b	0,316 ^b	0,065 ^b	0,221^b	0,313 ^b	0,138 ^b

Tabelas detalhadas

	(0,066)	(0,057)	(0,613)	(0,026)	(0,059)	(0,278)
INR	-0,227^a	-0,075 ^b	-0,190 ^b	-0,300^a	-0,118 ^b	-0,300^a
	(0,022)	(0,661)	(0,134)	(0,002)	(0,486)	(0,016)
Leucócitos	0,157 ^b	0,004 ^a	0,218 ^b	0,191 ^b	0,026 ^b	0,217 ^b
	(0,116)	(0,981)	(0,084)	(0,056)	(0,879)	(0,085)
Hemoglobina	0,317^a	0,395^a	0,201 ^b	0,350^a	0,410^a	0,265^b
	(0,001)	(0,016)	(0,112)	(-0,001)	(0,012)	(0,034)
VGM	0,035 ^a	0,089 ^a	-0,005 ^a	0,013 ^a	-0,009 ^a	0,022 ^a
	(0,727)	(0,600)	(0,970)	(0,897)	(0,957)	(0,866)
Plaquetas	0,005 ^b	0,043 ^a	0,069 ^a	0,053 ^b	0,069 ^a	0,127 ^a
	(0,963)	(0,799)	(0,586)	(0,598)	(0,685)	(0,318)

	BzChE _{pré}			ASAE _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total ^b	Com Delirium ^b	Sem Delirium ^b
Sódio	0,065 ^b	0,178 ^b	-0,050 ^a	-0,012	-0,044	-0,001
	(0,519)	(0,291)	(0,692)	(0,906)	(0,796)	(0,991)
Potássio	0,056 ^a	-0,037 ^a	0,117 ^a	0,140	0,082	-0,042
	(0,575)	(0,827)	(0,358)	(0,162)	(0,629)	(0,744)
Cloro	-0,027 ^b	0,022 ^a	-0,030 ^b	-0,056	-0,048	-0,070
	(0,790)	(0,899)	(0,817)	(0,579)	(0,776)	(0,584)
Cálcio	0,398^a	0,490^a	0,253^a	0,117	0,100	0,099
	(-0,001)	(0,002)	(0,043)	(0,243)	(0,557)	(0,436)
BUN	-0,106 ^b	-0,250 ^b	0,080 ^a	0,081	0,252	-0,003
	(0,293)	(0,136)	(0,531)	(0,418)	(0,132)	(0,982)
Creatinina	0,025 ^b	-0,079 ^b	0,133 ^a	0,032	0,163	-0,071
	(0,801)	(0,640)	(0,296)	(0,749)	(0,334)	(0,576)
Razão BUN/Cr	-0,028 ^b	-0,124 ^b	0,048 ^b	0,067	0,188	0,038
	(0,784)	(0,465)	(0,707)	(0,505)	(0,264)	(0,765)
Glicose	0,230^a	0,434^a	0,052 ^a	0,023	0,126	-0,059
	(0,021)	(0,007)	(0,686)	(0,822)	(0,458)	(0,644)
Osmolaridade	0,080 ^b	0,290 ^a	0,055 ^a	0,120	0,180	0,068
	(0,424)	(0,081)	(0,665)	(0,232)	(0,286)	(0,596)
ALT	0,257 ^b	0,229 ^b	0,234 ^a	-0,117	-0,194	-0,073
	(0,009)	(0,173)	(0,063)	(0,243)	(0,250)	(0,565)
F. Alcalina	<0,001 ^b	-0,096 ^b	0,105 ^a	0,171	0,177	0,187
	(0,999)	(0,573)	(0,407)	(0,008)	(0,294)	(0,139)
γ-GT	0,111 ^b	0,013 ^b	0,185 ^a	0,087	0,085	0,115
	(0,269)	(0,938)	(0,144)	(0,390)	(0,616)	(0,366)
Bilirrubina total	-0,203^b	-0,058 ^b	-0,309^b	-0,176	-0,283	-0,129
	(0,042)	(0,734)	(0,013)	(0,078)	(0,089)	(0,308)
AST	0,102 ^b	0,095 ^b	0,089 ^b	-0,166	-0,194	-0,140
	(0,308)	(0,577)	(0,487)	(0,098)	(0,249)	(0,271)
LDH	-0,060 ^b	-0,071 ^b	-0,054 ^a	0,042	0,126	0,031
	(0,548)	(0,675)	(0,670)	(0,697)	(0,458)	(0,807)
Creatina cinase	0,223 ^b	0,365^b	0,081 ^a	-0,023	0,136	-0,130
	(0,025)	(0,026)	(0,527)	(0,823)	(0,423)	(0,306)
INR	-0,226 ^b	-0,046 ^b	-0,208 ^b	0,004	-0,148	0,168
	(0,023)	(0,786)	(0,098)	(0,970)	(0,383)	(0,186)
Leucócitos	0,171 ^b	-0,009 ^a	0,227 ^a	0,159	0,169	0,122
	(0,087)	(0,956)	(0,071)	(0,111)	(0,317)	(0,336)
Hemoglobina	0,416^a	0,539^a	0,252^a	-0,099	-0,142	-0,146
	(-0,001)	(0,001)	(0,045)	(0,324)	(0,402)	(0,249)
VGM	0,094 ^a	0,030 ^a	0,134 ^a	0,082	0,197	0,016
	(0,348)	(0,861)	(0,290)	(0,418)	(0,243)	(0,901)
Plaquetas	-0,049 ^b	-0,081 ^a	0,052 ^a	0,175	0,133	0,210
	(0,626)	(0,636)	(0,685)	(0,079)	(0,433)	(0,097)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

2. Relação entre valores pós-operatórios e outras variáveis

2.1. Variáveis clínicas, demográficas e peri-operatórias

Tabela A-5. Valores pós-operatórios vs variáveis contínuas

	AChE _{pós}			BuChE _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,127 ^a	-0,066	-0,143 ^a	-0,161 ^a	-0,153	-0,147 ^a
	(0,205)	(0,700)	(0,258)	(0,108)	(0,364)	(0,248)
MMSE	-0,066	-0,230	0,024	0,016	-0,229	0,105
	(0,513)	(0,172)	(0,849)	(0,876)	(0,174)	(0,408)
ICC	0,131	0,078	0,187	0,043	0,062	0,069
	(0,193)	(0,648)	(0,139)	(0,669)	(0,717)	(0,588)
IB	-0,049	-0,017	-0,105	0,010	0,060	-0,053
	(0,627)	(0,920)	(0,410)	(0,920)	(0,723)	(0,680)
GDS	-0,131	-0,188	-0,091	-0,210	-0,298	-0,177
	(0,193)	(0,264)	(0,476)	(0,035)	(0,073)	(0,163)
NF _{pré}	0,079	-0,086	0,231	0,087	-0,181	0,299
	(0,431)	(0,615)	(0,066)	(0,389)	(0,285)	(0,017)
ADS _{pré}	-0,099	-0,155	-0,064	-0,046	-0,097	0,004
	(0,324)	(0,360)	(0,616)	(0,646)	(0,567)	(0,977)

Tabelas detalhadas

Duração da cirurgia	-0,090 (0,371)	-0,050 (0,769)	-0,062 (0,624)	-0,138 (0,170)	-0,048 (0,780)	-0,147 (0,247)
FCM intra-operatória	-0,050 (0,621)	-0,272 (0,103)	0,094 (0,459)	-0,014 (0,887)	-0,047 (0,780)	0,035 (0,784)
PASM intra-operatória	0,070 ^a (0,486)	0,035 ^a (0,836)	0,085 ^a (0,502)	0,077 ^a (0,442)	0,058 ^a (0,733)	0,083 ^a (0,517)
PADM intra-operatória	0,128 ^a (0,202)	-0,095 ^a (0,575)	0,221 (0,080)	0,221^a (0,026)	0,104 ^a (0,539)	0,257^a (0,041)
SMO ₂ intra-operatória	-0,040 (0,695)	0,040 (0,812)	-0,049 (0,702)	-0,179 (0,073)	-0,100 (0,558)	-0,199 (0,116)

	BzChE _{pós}			ASAE _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,181 ^a (0,071)	-0,136 ^b (0,421)	-0,136 ^b (0,147)	-0,084 ^b (0,405)	0,067 ^b (0,696)	-0,142 ^b (0,264)
MMSE	0,051 ^b (0,610)	-0,119 ^b (0,481)	0,104 ^b (0,413)	-0,063 ^b (0,534)	-0,297 ^b (0,074)	0,007 ^b (0,955)
ICC	0,070 ^b (0,486)	0,062 ^b (0,717)	0,108 ^b (0,396)	0,073 ^b (0,469)	0,243 ^b (0,148)	0,009 ^b (0,941)
IB	0,017 ^b (0,864)	0,104 ^b (0,540)	-0,075 ^b (0,556)	0,023 ^b (0,818)	-0,155 ^b (0,358)	0,117 ^b (0,359)
GDS	-0,178 ^b (0,075)	-0,346^b (0,036)	-0,085 ^b (0,503)	-0,142 ^b (0,157)	-0,137 ^b (0,419)	-0,129 ^b (0,309)
NFP _{pré}	0,094 ^a (0,350)	-0,027 ^b (0,873)	0,233 ^b (0,063)	0,126 ^b (0,210)	0,275 ^b (0,100)	0,093 ^a (0,464)
ADS _{pré}	-0,128 ^b (0,202)	-0,270 ^b (0,106)	-0,038 ^b (0,768)	0,027 ^b (0,788)	0,223 ^b (0,184)	-0,092 ^b (0,470)
Duração da cirurgia	-0,160 ^b (0,111)	-0,154 ^b (0,364)	-0,111 ^b (0,381)	-0,094 ^b (0,348)	0,038 ^b (0,825)	-0,186 ^b (0,141)
FCM intra-operatória	-0,047 ^b (0,638)	-0,320 ^b (0,054)	0,100 ^b (0,432)	0,241^b (0,015)	0,182 ^b (0,282)	0,311^b (0,012)
PASM intra-operatória	0,117 ^a (0,245)	0,029 ^a (0,863)	0,156 ^a (0,218)	0,018 ^b (0,860)	0,060 ^b (0,722)	0,007 ^a (0,956)
PADM intra-operatória	0,203^a (0,041)	0,033 ^a (0,847)	0,260^a (0,038)	-0,041 ^b (0,680)	-0,173 ^b (0,305)	0,029 ^a (0,820)
SMO ₂ intra-operatória	-0,079 ^b (0,435)	0,088 ^b (0,605)	-0,122 ^b (0,337)	-0,195 ^b (0,050)	-0,052 ^b (0,759)	-0,251^b (0,046)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-6. Valores pós-operatórios vs variáveis dicotômicas

	AChE _{pós}			BuChE _{pós}		
	Sim	Não	Valor de p	Sim	Não	Valor de p
Gênero Masculino	N= 50 2,00 ± 0,47	N= 51 1,96 ± 0,45	0,648 ^a	N= 50 3,43 ± 0,68	N= 51 3,52 ± 0,95	0,610 ^a
Consumo de tabaco	N= 19 1,98 ± 0,41	N= 82 1,98 ± 0,47	0,980 ^a	N= 19 3,31 ± 0,57	N= 82 3,52 ± 0,87	0,323 ^a
Consumo de álcool	N= 55 2,01 ± 0,46	N= 46 1,95 ± 0,45	0,565 ^a	N= 55 3,53 ± 0,81	N= 46 3,42 ± 0,84	0,502 ^a
Anestesia Geral	N= 68 1,98 ± 0,44	N= 33 1,98 ± 0,49	0,999 ^a	N= 68 3,48 ± 0,85	N= 33 3,46 ± 0,77	0,905 ^a
Propofol	N= 63 1,96 ± 0,44	N= 38 2,01 ± 0,49	0,592 ^a	N= 63 3,47 ± 0,85	N= 38 3,49 ± 0,79	0,931 ^a
Fentanil	N= 87 2,00 ± 0,46	N= 14 1,88 ± 0,42	0,351 ^a	N= 87 3,48 ± 0,83	N= 14 3,46 ± 0,82	0,927 ^a
Atropina	N= 25 2,00 ± 0,46	N= 76 1,98 ± 0,46	0,838 ^a	N= 25 3,53 ± 0,92	N= 76 3,46 ± 0,79	0,723 ^a
Succinilcolina	N= 56 2,01 ± 0,44	N= 45 1,95 ± 0,48	0,551 ^a	N= 56 3,52 ± 0,86	N= 45 3,42 ± 0,78	0,565 ^a
Hipotensão	N= 38 1,99 ± 0,49	N= 63 1,98 ± 0,44	0,867 ^a	N= 38 3,56 ± 1,0	N= 63 3,43 ± 0,70	0,479 ^a
Transfusão	N= 31 1,89 ± 0,44	N= 70 2,02 ± 0,46	0,177 ^a	N= 31 3,32 ± 0,81	N= 70 3,54 ± 0,82	0,216 ^a

	BzChE _{pós}			ASAE _{pós}		
	Sim	Não	Valor de p	Sim	Não	Valor de p
Gênero Masculino	N= 50 708,34 ± 172,42	N= 51 707,50 ± 168,44	0,980 ^a	N= 50 24,99 [11,13]	N= 51 24,14 [9,25]	0,523 ^b
Consumo de tabaco	N= 19 694,10 ± 157,23	N= 82 711,12 ± 231,57	0,696 ^a	N= 19 23,33 [10,99]	N= 82 24,65 [10,03]	0,958 ^b
Consumo de álcool	N= 55 718,13 ± 170,90	N= 46 695,71 ± 169,02	0,511 ^a	N= 55 25,63 [10,14]	N= 46 25,40 [10,63]	0,386 ^b
Anestesia Geral	N= 68 707,61 ± 168,90	N= 33 708,54 ± 173,56	0,980 ^a	N= 68 23,89 [8,97]	N= 33 26,84 [12,31]	0,046^b
Propofol	N= 63 697,8 ± 167,61	N= 38 724,68 ± 173,70	0,443 ^a	N= 63 24,61 [9,89]	N= 38 23,48 [12,42]	0,721 ^b
Fentanil	N= 87 713,13 ± 172,46	N= 14 675,50 ± 151,98	0,444 ^a	N= 87 23,33 [8,97]	N= 14 27,41 [12,92]	0,033^b
Atropina	N= 25 723,41 ± 184,93	N= 76 702,82 ± 165,19	0,601 ^a	N= 25 21,62 [9,28]	N= 76 24,66 [11,16]	0,249 ^b
Succinilcolina	N= 56 709,533 ± 168,04	N= 45 705,90 ± 173,33	0,915 ^a	N= 56 23,67 ± 7,51	N= 45 27,52 ± 11,28	0,053 ^a

Tabelas detalhadas

Hipotensão	N= 38 699,29 ± 183,12	N= 63 713,11 ± 152,14	0,694 ^a	N= 38 21,69 [8,6]	N= 63 25,93 [12,68]	0,012^b
Transfusão	N= 31 651,79 ± 156,01	N= 70 732,77 ± 170,43	0,026^a	N= 31 23,08 [13,36]	N= 70 26,4 [9,5]	0,017^b

a) Teste t-Student; b) Teste de Mann-Whitney

2.2. Hemograma pós-operatório

Tabela A-7. Valores pós-operatórios vs hemograma pós-operatório

	AChE _{pós}			BuChE _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Leucócitos	0,037 (0,987)	-0,182 (0,282)	0,231 (0,067)	0,002 (0,987)	-0,153 (0,365)	0,139 (0,275)
Hemoglobina	0,304 (0,002)	0,447 (0,006)	0,260 (0,038)	0,262 (0,008)	0,451 (0,005)	0,198 (0,117)
VGM	-0,035 (0,728)	0,001 (0,997)	-0,041 (0,747)	0,026 (0,798)	-0,012 (0,943)	0,038 (0,766)
Plaquetas	0,122 (0,226)	0,190 (0,260)	0,066 (0,605)	0,177 (0,077)	0,190 (0,260)	0,142 (0,264)

	BzChE _{pós}			ASAE _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Leucócitos	0,039 (0,696)	-0,070 (0,682)	0,187 (0,139)	-0,114 (0,257)	-0,063 (0,710)	-0,056 (0,660)
Hemoglobina	0,303 (0,002)	0,344 (0,037)	0,331 (0,008)	0,012 (0,908)	0,165 (0,328)	-0,060 (0,638)
VGM	0,001 (0,996)	0,038 (0,823)	-0,034 (0,792)	-0,044 (0,665)	0,074 (0,664)	-0,151 (0,233)
Plaquetas	0,163 (0,103)	0,232 (0,167)	0,083 (0,513)	0,150 (0,135)	-0,088 (0,606)	0,247 (0,049)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-8. Modelo Linear Geral

AChE _{pós}							
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	
Corrected Model	13,585a	3	4,528	59,634	<0,001	0,648	
Intercept	1,384	1	1,384	18,232	<0,001	0,158	
AChE _{pré}	13,043	1	13,043	171,768	<0,001	0,639	
GDS	0,189	1	1,220	16,069	0,118	0,025	
Duração da cirurgia	1,220	1	0,189	2,486	<0,001	0,142	
Error	7,366	97	0,076				
Total	418,294	101					
Corrected Total	20,950	100					

a. R Squared = 0,648 (Adjusted R Squared = 0,638)

BuChE _{pós}							
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	
Corrected Model	37,996a	5	7,599	24,295	<0,001	0,561	
Intercept	1,936	1	1,936	6,190	0,015	0,061	
BuChE _{pré}	30,671	1	30,671	98,056	<0,001	0,508	
GDS	2,849	1	2,849	9,108	0,003	0,087	
Duração da cirurgia	3,031	1	3,031	9,691	0,002	0,093	
SO2	1,316	1	1,316	4,209	0,043	0,042	
Consumo de tabaco	2,050	1	2,050	6,553	0,012	0,065	
Error	29,715	95	0,313				
Total	1289,373	101					
Corrected Total	67,711	100					

a. R Squared = 0,561 (Adjusted R Squared = 0,538)

BzChE _{pós}							
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	
Corrected Model	1,474E6	2	736904,670	51,530	<0,001	0,513	
Intercept	556344,059	1	556344,059	38,903	<0,001	0,284	
BzChE _{pré}	1381227,003	1	1381227,003	96,585	<0,001	0,496	
Duração cirurgia	252797,897	1	252797,897	17,677	<0,001	0,153	
Error	1401460,993	98	14300,622				
Total	5,349E7	101					
Corrected Total	2875270,334	100					

a. R Squared = 0,561 (Adjusted R Squared = 0,538)

Ln ASAE _{pós}							
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	
Corrected Model	2,860a	3	0,953	8,161	<0,001	0,202	
Intercept	6,055	1	6,055	51,835	<0,001	0,348	
MMSE	0,319	1	0,319	2,727	0,102	0,027	
FCM	1,589	1	1,589	13,607	<0,001	0,123	
Transfusão	1,692	1	1,692	14,484	<0,001	0,130	

Tabelas detalhadas

Error	11,330	97	0,117
Total	1027,046	101	
Corrected Total	14,190	100	

a. R Squared = 0,202 (Adjusted R Squared = 0,177)

3. Relação entre valores pós/pré-operatórios vs outras variáveis

3.1. Variáveis clínicas, demográficas e peri-operatórias

Tabela A-9. Valores pós/pré-operatórios vs variáveis contínuas

	AChE _{pós/pré}			BuChE _{pós/pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,136 ^a (0,176)	-0,180 ^a (0,285)	-0,132 ^a (0,297)	-0,068 ^a (0,498)	-0,248 ^a (0,139)	0,049 ^a (0,702)
MMSE	0,054 ^b (0,593)	0,053 ^b (0,755)	0,066 ^b (0,603)	0,110 ^b (0,275)	0,195 ^b (0,249)	0,070 ^b (0,583)
ICC	-0,048 ^b (0,633)	-0,355^b (0,031)	0,197 ^b (0,119)	-0,075 ^b (0,458)	-0,331^b (0,045)	0,097 ^b (0,448)
IB	-0,110 ^b (0,272)	-0,261 ^b (0,118)	0,042 ^b (0,741)	0,024 ^b (0,809)	-0,128 ^b (0,449)	0,128 ^b (0,313)
GDS	-0,162 ^b (0,105)	-0,208 ^b (0,218)	-0,169 ^b (0,181)	-0,222^b (0,026)	-0,333^b (0,044)	-0,174 ^b (0,169)
NF _{pré}	0,015 ^b (0,881)	-0,185 ^b (0,274)	0,168 ^b (0,185)	0,088 ^b (0,382)	-0,141 ^b (0,404)	0,239 ^b (0,057)
ADS _{pré}	-0,062 ^b (0,538)	-0,088 ^b (0,605)	-0,049 ^b (0,702)	0,169 ^b (0,091)	0,031 ^b (0,857)	0,278^b (0,026)
Duração da cirurgia	-0,320^b (0,001)	-0,434^b (0,007)	-0,295^b (0,018)	-0,303^b (0,002)	-0,377^b (0,021)	-0,275^b (0,028)
FCM intra-operatória	-0,103 ^b (0,305)	0,264 ^b (0,115)	0,093 ^b (0,465)	-0,027 ^b (0,792)	-0,235 ^b (0,162)	0,087 ^b (0,495)
PASM intra-operatória	0,183 ^b (0,066)	0,281 ^a (0,092)	0,119 ^a (0,349)	0,064 ^a (0,525)	0,125 ^a (0,462)	0,023 ^a (0,858)
PADM intra-operatória	0,161 ^a (0,109)	0,192 ^a (0,254)	0,174 ^a (0,169)	0,189 ^a (0,059)	0,295 ^a (0,077)	0,137 ^a (0,280)
SMO ₂ intra-operatória	-0,070 ^b (0,489)	0,134 ^b (0,430)	-0,148 ^b (0,245)	-0,070 ^b (0,489)	0,080 ^b (0,639)	-0,225 ^b (0,074)

	BzChE _{pós/pré}			ASAE _{pós/pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,174 ^a (0,081)	-0,084 ^a (0,621)	-0,243 ^a (0,053)	-0,077 ^b (0,446)	0,002 ^b (0,990)	-0,098 ^b (0,441)
MMSE	0,169 ^b (0,091)	0,263 ^b (0,116)	0,138 ^b (0,277)	-0,009 ^b (0,932)	-0,284 ^b (0,089)	0,113 ^b (0,376)
ICC	-0,077 ^b (0,443)	-0,278 ^b (0,096)	0,038 ^b (0,768)	0,021 ^b (0,831)	0,196 ^b (0,246)	-0,085 ^b (0,506)
IB	-0,086 ^b (0,393)	-0,246 ^b (0,142)	0,061 ^b (0,632)	0,095 ^b (0,343)	-0,086 ^b (0,613)	0,237 ^b (0,059)
GDS	-0,177 ^b (0,077)	-0,263 ^b (0,116)	-0,156 ^b (0,219)	-0,063 ^b (0,534)	0,166 ^b (0,326)	-0,185 ^b (0,144)
NF _{pré}	0,172 ^b (0,086)	0,097 ^b (0,567)	0,227 ^b (0,071)	0,038 ^b (0,703)	0,097 ^b (0,569)	0,013 ^b (0,916)
ADS _{pré}	0,044 ^a (0,664)	-0,030 ^a (0,861)	0,082 ^b (0,521)	0,092 ^b (0,361)	0,352^b (0,033)	-0,067 ^b (0,601)
Duração da cirurgia	-0,380^b (<0,001)	-0,461^b (0,004)	-0,371^b (0,003)	-0,036 ^b (0,721)	-0,061 ^b (0,718)	-0,034 ^b (0,788)
FCM intra-operatória	-0,036 ^b (0,723)	-0,351^b (0,033)	0,117 ^b (0,359)	0,202^b (0,043)	0,016 ^b (0,926)	0,281^b (0,024)
PASM intra-operatória	0,196^a (0,049)	0,206 ^a (0,222)	0,196 ^a (0,121)	0,040 ^b (0,693)	0,228 ^b (0,174)	-0,037 ^b (0,775)
PADM intra-operatória	0,245^a (0,014)	0,220 ^a (0,190)	0,275^a (0,028)	0,005 ^b (0,964)	0,033 ^b (0,844)	-0,018 ^b (0,890)
SMO ₂ intra-operatória	-0,060 ^b (0,554)	0,238 ^b (0,157)	-0,224 ^b (0,074)	-0,139 ^b (0,166)	0,076 ^b (0,656)	-0,242 ^b (0,054)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-10. Valores pós/pré-operatórios vs variáveis dicotômicas

	AChE _{pós/pré}			BuChE _{pós/pré}		
	Sim N=	Não N=	Valor p ^a	Sim N=	Não N=	Valor p
Gênero Masculino	50	51		50	51	
	0,78 ± 0,13	0,76 ± 0,12	0,426	0,68 ± 0,13	0,70 ± 0,15	0,585 ^a
Consumo de tabaco	19	82		19	82	
	0,74 ± 0,15	0,77 ± 0,11	0,339	0,63 ± 0,12	0,71 ± 0,14	0,027^a
Consumo de álcool	55	46		55	46	
	0,76 ± 0,12	0,78 ± 0,12	0,383	0,68 ± 0,14	0,70 ± 0,14	0,430 ^a
Anestesia Geral	68	33		68	33	
	0,76 ± 0,12	0,79 ± 0,14	0,202	0,69 ± 0,14	0,69 ± 0,13	0,965 ^a
Propofol	63	38		63	38	

Tabelas detalhadas

Fentanil	0,75 ± 0,11 N= 87	0,79 ± 0,14 N= 14	0,182	0,69 ± 0,15 N= 87	0,69 ± 0,13 N= 14	0,957 ^a
Atropina	0,76 ± 0,12 N= 25	0,79 ± 0,15 N= 76	0,463	0,69 ± 0,14 N= 25	0,72 ± 0,14 N= 76	0,507 ^a
Succinilcolina	0,74 ± 0,10 N= 56	0,78 ± 0,13 N= 45	0,211	0,67 ± 0,13 N= 56	0,70 ± 0,14 N= 45	0,412 ^a
Hipotensão	0,77 ± 0,11 N= 38	0,77 ± 0,14 N= 63	0,876	0,68 [0,14] N= 38	0,69 [0,18] N= 63	0,738 ^b
Transfusão	0,74 ± 0,14 N= 31	0,79 ± 0,11 N= 70	0,044	0,67 [0,22] N= 31	0,71 [0,15] N= 70	0,320 ^b
	0,73 ± 0,13	0,78 ± 0,12	0,035	0,67 ± 0,17	0,70 ± 0,13	0,397 ^a

	BzChE _{pós/pré}			ASAE _{pós/pré}		
	Sim	Não	Valor p ^a	Sim	Não	Valor p ^b
Gênero Masculino	N= 50 0,72 ± 0,14	N= 51 0,76 ± 0,17	0,188	N= 50 0,88 [0,49]	N= 51 0,77 [0,37]	0,274
Consumo de tabaco	N= 19 0,70 ± 0,19	N= 82 0,75 ± 0,15	0,251	N= 19 0,74 [60]	N= 82 0,81 [0,43]	0,509
Consumo de álcool	N= 55 0,71 ± 0,15	N= 46 0,78 ± 0,16	0,023	N= 55 1,05 [0,53]	N= 46 1,08 [0,41]	0,457
Anestesia Geral	N= 68 0,75 ± 0,17	N= 33 0,73 ± 0,13	0,584	N= 68 0,87 [0,38]	N= 33 0,98 [0,81]	0,061
Propofol	N= 63 0,75 ± 0,18	N= 38 0,74 ± 0,12	0,818	N= 63 0,79 [0,44]	N= 38 0,82 [0,54]	0,790
Fentanil	N= 87 0,74 ± 0,16	N= 14 0,75 ± 0,13	0,814	N= 87 0,91 [0,43]	N= 14 1,99 [2,01]	0,201
Atropina	N= 25 0,72 ± 0,16	N= 76 0,75 ± 0,16	0,517	N= 25 0,72 [0,48]	N= 76 1,13 [0,44]	0,288
Succinilcolina	N= 56 0,74 ± 0,15	N= 45 0,74 ± 0,16	0,934	N= 56 0,79 [0,36]	N= 45 0,93 [0,74]	0,290
Hipotensão	N= 38 0,70 ± 0,14	N= 63 0,77 ± 0,16	0,046	N= 38 0,70 [0,47]	N= 63 0,89 [0,46]	0,027
Transfusão	N= 31 0,70 ± 0,14	N= 70 0,76 ± 0,16	0,105	N= 31 0,76 [0,44]	N= 70 0,83 [0,50]	0,056

a) Teste t-Student; b) Teste de Mann-Whitney

Tabela A-11. Modelo Linear Geral

AChE _{pós/pré}						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	0,194a	1	0,194	14,603	<0,001	0,129
Intercept	7,521	1	7,521	566,441	<0,001	0,851
Duração da cirurgia	0,194	1	0,194	14,603	<0,001	0,129
Error	61,072	99	0,013			
Total	1,508	101				
Corrected Total		100				

a. R Squared = 0,202 (Adjusted R Squared = 0,177)

BuChE _{pós/pré}						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	17,287a	3	5,762	7,288	<0,001	0,183
Intercept	6,090	1	6,090	7,639	0,007	0,073
ADS	2,386	1	2,386	2,993	0,087	0,030
Duração da cirurgia	10,079	1	10,079	12,643	0,001	0,115
Consumo tabaco	2,629	1	2,629	3,297	0,072	0,033
Error	77,333	97	0,797			
Total	371,466	101				
Corrected Total	94,620	100				

a. R Squared = 0,183 (Adjusted R Squared = 0,157)

BzChE _{pós/pré}						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	0,0443a	2	0,222	10,609	<0,001	0,178
Intercept	7,791	1	7,791	373,036	<0,001	0,792
Duração da cirurgia	0,315	1	0,315	15,088	<0,001	0,133
Consumo álcool	0,127	1	0,127	6,073	0,015	0,058
Error	2,047	98				
Total	58,244	101				
Corrected Total	2,490	100				

a. R Squared = 0,178 (Adjusted R Squared = 0,161)

Capítulo VI

Marcadores inflamatórios periféricos

1. Relação entre valores pré-operatórios e outras variáveis

1.1. Variáveis clínicas e demográficas

Tabela A-12. Valores pré-operatórios vs variáveis contínuas

	CRP _{pré}			IL-1 β _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,024 (0,812)	0,033 (0,847)	0,028 (0,825)	-0,149 (0,136)	-0,192 (0,256)	-0,137 (0,281)
MMSE	0,041 (0,683)	0,073 (0,666)	0,065 (0,612)	0,024 (0,815)	0,149 (0,379)	-0,049 (0,702)
ICC	0,246 (0,013)	0,419 (0,010)	0,131 (0,301)	-0,039 (0,699)	-0,178 (0,292)	0,058 (0,649)
IB	-0,148 (0,141)	-0,141 (0,404)	-0,170 (0,180)	-0,032 (0,754)	-0,101 (0,553)	-0,016 (0,902)
GDS	0,004 (0,971)	-0,220 (0,191)	0,103 (0,419)	0,072 (0,477)	0,072 (0,672)	0,092 (0,472)
NF _{pré}	0,108 (0,280)	0,316 (0,057)	-0,024 (0,849)	-0,144 (0,151)	-0,125 (0,459)	-0,129 (0,311)
ADS _{pré}	0,117 (0,243)	0,241 (0,150)	0,015 (0,903)	-0,229 (0,021)	-0,417 (0,010)	-0,102 (0,421)

	TNF- α _{pré}			IL-6 _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,209 (0,036)	-0,211 (0,210)	-0,200 (0,113)	-0,045 (0,658)	-0,312 (0,435)	-0,016 (0,902)
MMSE	0,064 (0,527)	0,279 (0,095)	-0,049 (0,703)	0,006 (0,954)	0,054 (0,751)	-0,030 (0,814)
ICC	-0,015 (0,879)	-0,180 (0,286)	0,082 (0,519)	0,106 (0,294)	0,175 (0,300)	0,065 (0,612)
IB	-0,062 (0,538)	-0,090 (0,596)	-0,046 (0,721)	-0,220 (0,027)	-0,244 (0,146)	-0,220 (0,081)
GDS	0,077 (0,444)	0,080 (0,637)	0,084 (0,508)	0,141 (0,159)	0,028 (0,871)	0,201 (0,111)
NF _{pré}	-0,148 (0,139)	-0,117 (0,490)	-0,185 (0,143)	0,032 (0,748)	0,180 (0,287)	-0,066 (0,605)
ADS _{pré}	-0,298 (0,002)	0,341 (0,039)	-0,271 (0,030)	<0,001 (0,998)	0,037 (0,827)	-0,021 (0,872)

	IL-8 _{pré}			IL-10 _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,031 (0,759)	0,035 (0,837)	-0,074 (0,563)	-0,129 (0,198)	-0,069 (0,685)	-0,153 (0,228)
MMSE	-0,020 (0,842)	0,035 (0,835)	-0,050 (0,692)	0,088 (0,380)	0,100 (0,556)	0,044 (0,732)
ICC	-0,070 (0,485)	-0,220 (0,190)	0,019 (0,881)	-0,021 (0,836)	-0,075 (0,659)	0,006 (0,964)
BI	-0,176 (0,078)	-0,153 (0,366)	-0,161 (0,204)	-0,165 (0,100)	-0,099 (0,558)	-0,199 (0,115)
GDS	0,004 (0,968)	0,012 (0,944)	-0,019 (0,879)	0,045 (0,655)	-0,065 (0,700)	0,120 (0,345)
NF _{pré}	-0,210 (0,035)	-0,204 (0,226)	-0,223 (0,077)	-0,175 (0,080)	-0,138 (0,415)	-0,208 (0,099)
ADS _{pré}	-0,092 (0,360)	-0,222 (0,187)	-0,011 (0,929)	-0,245 (0,013)	-0,382 (0,020)	-0,174 (0,169)

	MCP-1 _{pré}			RANTES _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,033 (0,741)	-0,209 (0,215)	0,054 (0,671)	-0,205 (0,040)	-0,002 (0,988)	-0,310 (0,013)
MMSE	-0,073 (0,468)	0,170 (0,315)	-0,182 (0,150)	0,043 (0,670)	0,329 (0,047)	-0,089 (0,486)
ICC	-0,169 (0,091)	-0,282 (0,091)	-0,100 (0,430)	-0,181 (0,070)	-0,310 (0,062)	-0,087 (0,496)
BI	0,012 (0,908)	0,057 (0,736)	-0,046 (0,719)	-0,034 (0,733)	-0,246 (0,142)	0,092 (0,468)
GDS	0,042 (0,676)	-0,138 (0,415)	0,128 (0,312)	0,010 (0,920)	-0,009 (0,959)	0,016 (0,902)
NF _{pré}	-0,187 (0,061)	-0,114 (0,501)	-0,202 (0,109)	-0,175 (0,080)	-0,198 (0,240)	-0,151 (0,235)
ADS _{pré}	-0,158 (0,114)	-0,168 (0,320)	-0,131 (0,303)	-0,092 (0,358)	-0,092 (0,587)	-0,080 (0,531)

Tabelas detalhadas

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-13. Valores pré-operatórios vs variáveis dicotômicas

	CRP _{pré}			IL-1 β _{pré}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p
Gênero Masculino	0,32 [0,96]	0,62 [1,42]	0,092	0,46 [0,91]	0,28 [0,66]	0,303
Consumo de tabaco	N= 19 0,36 [1,43]	N= 82 0,51 [0,89]	0,563	N= 19 0,51 [1,09]	N= 82 0,28 [0,68]	0,262
Consumo de álcool	N= 55 0,36 [0,69]	N= 46 0,62 [1,66]	0,069	N= 55 0,50 [0,83]	N= 46 0,23 [0,69]	0,100

	TNF- α _{pré}			IL-6 _{pré}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p
Gênero Masculino	5,82 [12,475]	6,29 [10,29]	0,734	7,38 [9,79]	8,48 [6,9]	0,273
Consumo de tabaco	N= 19 7,0 [15,59]	N= 82 6,07 [10,75]	0,430	N= 19 6,89 [10,9]	N= 82 8,17 [8,21]	0,543
Consumo de álcool	N= 55 7,71 [11,16]	N= 46 3,85 [11,66]	0,453	N= 55 8,48 [8,17]	N= 46 7,54 [9,51]	0,553

	IL-8 _{pré}			IL-10 _{pré}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p
Gênero Masculino	8,69 [6,55]	8,88 [7,24]	0,831	1,86 [2,01]	1,92 [1,23]	0,659
Consumo de tabaco	N= 19 8,69 [8,11]	N= 82 8,81 [5,96]	0,715	N= 19 2,24 [2,24]	N= 82 1,84 [1,31]	0,359
Consumo de álcool	N= 55 8,91 [7,12]	N= 46 8,75 [6,4]	0,310	N= 55 2,07 [1,4]	N= 46 1,77 [1,56]	0,373

	MCP-1 _{pré}			RANTES _{pré}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p
Gênero Masculino	52,37 [49,38]	54,74 [35,51]	0,989	3282,78 [1244,98]	3472,0 [1772,37]	0,262
Consumo de tabaco	N= 19 67,4 [66,03]	N= 82 53,95 [38,49]	0,983	N= 19 3094,59 [1581,85]	N= 82 3468,71 [1421,15]	0,172
Consumo de álcool	N= 55 64,41 [44,18]	N= 46 48,58 [46,54]	0,263	N= 55 3330,57 [1253,99]	N= 46 3350,22 [1477,42]	0,764

Teste de Mann-Whitney

1.2. Bioquímica e hemograma pré-operatórios

Tabela A-14a. Valores pré-operatórios vs bioquímica e hemograma pré-operatórios

	CRP _{pré}			IL-1 β _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Sódio	-0,061 (0,541)	-0,004 (0,981)	-0,083 (0,512)	-0,080 (0,425)	0,129 (0,447)	-0,202 (0,109)
Potássio	-0,120 (0,233)	0,138 (0,415)	-0,103 (0,417)	0,039 (0,697)	-0,022 (0,898)	0,066 (0,602)
Cloro	-0,284 (0,004)	-0,210 (0,212)	-0,351 (0,004)	0,018 (0,859)	0,258 (0,122)	-0,131 (0,304)
Cálcio	-0,013 (0,901)	-0,143 (0,399)	0,103 (0,416)	0,030 (0,769)	0,037 (0,827)	0,016 (0,899)
Azoto ureico, BUN	0,156 (0,120)	0,288 (0,084)	0,080 (0,532)	-0,208 (0,037)	-0,145 (0,392)	-0,208 (0,100)
Creatinina, Cr	0,042 (0,673)	0,148 (0,382)	-0,010 (0,935)	-0,043 (0,671)	-0,040 (0,814)	-0,035 (0,786)
BUN/Cr	0,080 (0,426)	0,148 (0,384)	0,050 (0,696)	-0,116 (0,250)	-0,059 (0,730)	-0,136 (0,284)
Glicose	0,105 (0,298)	0,123 (0,469)	0,103 (0,417)	-0,099 (0,323)	-0,332 (0,045)	0,063 (0,619)
Osmolaridade	0,151 (0,131)	0,343 (0,038)	0,036 (0,779)	-0,191 (0,055)	-0,105 (0,537)	-0,226 (0,072)
ALT	-0,112 (0,265)	-0,125 (0,463)	-0,107 (0,399)	0,176 (0,078)	0,165 (0,328)	0,183 (0,147)
Fosfatase Alcalina	0,334 (0,001)	0,295 (0,076)	0,374 (0,002)	-0,065 (0,520)	-0,242 (0,149)	0,045 (0,724)
γ -GT	0,169 (0,091)	0,214 (0,203)	0,134 (0,290)	-0,104 (0,302)	-0,268 (0,109)	-0,019 (0,884)
Bilirrubina total	<0,001 (0,997)	-0,020 (0,908)	0,009 (0,941)	-0,175 (0,080)	-0,419 (0,010)	-0,059 (0,642)
AST	-0,101 (0,313)	-0,092 (0,589)	-0,122 (0,338)	0,123 (0,220)	0,189 (0,263)	0,078 (0,538)
LDH	-0,007 (0,943)	-0,075 (0,661)	-0,008 (0,949)	0,102 (0,311)	0,207 (0,220)	0,050 (0,692)
Creatina cinase	-0,153 (0,126)	-0,178 (0,293)	-0,120 (0,346)	0,224 (0,024)	0,340 (0,039)	0,122 (0,338)
INR	0,234 (0,018)	0,298 (0,073)	0,216 (0,087)	-0,070 (0,486)	-0,296 (0,076)	0,058 (0,647)

Tabelas detalhadas

Leucócitos	0,175 (0,080)	-0,013 (0,941)	0,276 (0,027)	0,251 (0,011)	0,352 (0,033)	0,204 (0,105)
Hemoglobina	-0,212 (0,034)	-0,315 (0,058)	-0,173 (0,172)	0,261 (0,008)	0,018 (0,914)	0,366 (0,003)
VGM	-0,028 (0,778)	0,104 (0,542)	-0,066 (0,602)	-0,008 (0,940)	-0,230 (0,172)	0,084 (0,508)
Plaquetas	0,268 (0,007)	0,308 (0,064)	0,258 (0,039)	0,185 (0,064)	0,143 (0,400)	0,212 (0,093)

Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-14b. Valores pré-operatórios vs bioquímica e hemograma pré-operatórios

	TNF- α _{pré}			IL-6 _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Sódio	-0,105 (0,296)	0,047 (0,783)	-0,202 (0,109)	-0,095 (0,343)	0,031 (0,858)	-0,174 (0,169)
Potássio	0,119 (0,236)	-0,104 (0,541)	0,205 (0,104)	-0,068 (0,499)	-0,110 (0,519)	-0,063 (0,618)
Cloro	0,009 (0,926)	0,233 (0,166)	-0,143 (0,259)	-0,073 (0,470)	0,047 (0,781)	-0,166 (0,191)
Cálcio	-0,025 (0,805)	-0,098 (0,562)	0,012 (0,923)	-0,109 (0,276)	-0,216 (0,198)	-0,035 (0,786)
Azoto ureico, BUN	-0,118 (0,241)	-0,082 (0,630)	-0,125 (0,325)	-0,077 (0,441)	0,041 (0,808)	-0,135 (0,288)
Creatinina, Cr	-0,104 (0,299)	-0,146 (0,389)	-0,083 (0,516)	-0,007 (0,945)	0,146 (0,387)	-0,102 (0,423)
BUN/Cr	0,015 (0,886)	0,075 (0,658)	-0,008 (0,953)	-0,039 (0,697)	-0,094 (0,578)	-0,002 (0,985)
Glicose	-0,162 (0,106)	-0,353 (0,032)	-0,033 (0,796)	-0,046 (0,645)	-0,355 (0,031)	0,160 (0,208)
Osmolaridade	-0,202 (0,043)	-0,157 (0,355)	-0,233 (0,063)	-0,078 (0,436)	0,055 (0,749)	-0,165 (0,193)
ALT	0,107 (0,287)	0,020 (0,907)	0,167 (0,186)	0,090 (0,370)	0,155 (0,361)	0,072 (0,573)
Fosfatase Alcalina	-0,061 (0,544)	-0,233 (0,165)	0,040 (0,756)	0,213 (0,033)	0,180 (0,285)	0,239 (0,057)
γ -GT	-0,156 (0,119)	-0,349 (0,034)	-0,058 (0,652)	-0,027 (0,789)	-0,048 (0,780)	-0,034 (0,788)
Bilirrubina Total	-0,263 (0,008)	-0,374 (0,022)	-0,202 (0,109)	-0,163 (0,102)	-0,295 (0,077)	-0,100 (0,433)
AST	0,069 (0,495)	0,067 (0,693)	0,077 (0,543)	0,080 (0,429)	0,232 (0,167)	-0,019 (0,883)
LDH	0,143 (0,154)	0,344 (0,037)	0,038 (0,767)	0,155 (0,121)	0,359 (0,029)	0,030 (0,812)
Creatina cinase	0,182 (0,068)	0,238 (0,156)	0,139 (0,273)	0,045 (0,653)	-0,024 (0,887)	0,069 (0,588)
INR	-0,041 (0,687)	-0,169 (0,318)	0,030 (0,812)	-0,010 (0,918)	-0,137 (0,420)	0,082 (0,517)
Leucócitos	0,244 (0,014)	0,267 (0,110)	0,231 (0,066)	0,241 (0,015)	0,272 (0,103)	0,220 (0,081)
Hemoglobina	0,127 (0,204)	-0,144 (0,394)	0,261 (0,037)	-0,075 (0,457)	-0,319 (0,054)	0,054 (0,674)
VGM	-0,055 (0,587)	-0,237 (0,157)	0,025 (0,843)	-0,116 (0,247)	-0,151 (0,373)	-0,120 (0,344)
Plaquetas	0,221 (0,027)	0,141 (0,405)	0,251 (0,046)	0,190 (0,057)	0,250 (0,135)	0,164 (0,194)

Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-14c. Valores pré-operatórios vs bioquímica e hemograma pré-operatórios

	IL-8 _{pré}			IL-10 _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Sódio	0,018 (0,859)	0,164 (0,330)	-0,065 (0,608)	-0,050 (0,621)	0,009 (0,956)	-0,127 (0,317)
Potássio	0,043 (0,666)	0,110 (0,519)	-0,007 (0,959)	0,058 (0,561)	-0,025 (0,884)	0,106 (0,404)
Cloro	0,053 (0,601)	0,211 (0,210)	-0,080 (0,528)	0,018 (0,856)	0,111 (0,512)	-0,048 (0,706)
Cálcio	-0,037 (0,717)	-0,018 (0,916)	-0,016 (0,899)	0,017 (0,867)	0,064 (0,705)	-0,006 (0,964)
Azoto ureico, BUN	0,046 (0,651)	0,164 (0,333)	0,006 (0,961)	0,031 (0,760)	0,157 (0,353)	-0,001 (0,993)
Creatinina, Cr	0,106 (0,292)	0,120 (0,479)	0,102 (0,424)	-0,070 (0,487)	0,024 (0,889)	-0,116 (0,361)
BUN/Cr	-0,029 (0,772)	0,034 (0,840)	-0,054 (0,671)	0,086 (0,393)	0,039 (0,819)	0,126 (0,321)
Glicose	-0,242 (0,015)	-0,234 (0,163)	-0,222 (0,077)	-0,015 (0,882)	-0,046 (0,788)	0,010 (0,936)
Osmolaridade	0,017 (0,864)	0,243 (0,148)	-0,102 (0,422)	-0,022 (0,825)	0,070 (0,681)	-0,108 (0,396)
ALT	0,199 (0,046)	0,331 (0,045)	0,144 (0,257)	0,130 (0,197)	0,065 (0,703)	0,166 (0,189)
Fosfatase Alcalina	-0,040 (0,687)	-0,278 (0,102)	0,102 (0,608)	0,008 (0,918)	-0,212 (0,135)	0,138 (0,208)

Tabelas detalhadas

γ -GT	(0,689)	(0,095)	(0,424)	(0,936)	(0,207)	(0,279)
	0,045	0,047	0,043	-0,086	-0,184	-0,025
	(0,652)	(0,785)	(0,738)	(0,395)	(0,276)	(0,843)
Bilirrubina Total	-0,128	-0,353	-0,007	-0,246	-0,354	-0,182
	(0,203)	(0,032)	(0,956)	(0,013)	(0,032)	(0,150)
AST	0,172	0,309	0,094	0,049	-0,043	0,099
	(0,085)	(0,063)	(0,461)	(0,629)	(0,802)	(0,435)
LDH	0,164	0,095	0,187	0,247	0,327	0,217
	(0,101)	(0,576)	(0,140)	(0,013)	(0,048)	(0,085)
Creatina cinase	-0,040	0,019	-0,089	0,218	0,333	0,151
	(0,694)	(0,910)	(0,485)	(0,028)	(0,044)	(0,234)
INR	0,073	-0,078	0,135	-0,041	-0,203	0,047
	(0,467)	(0,648)	(0,287)	(0,686)	(0,228)	(0,710)
Leucócitos	-0,096	0,047	-0,136	0,296	0,422	0,245
	(0,340)	(0,784)	(0,285)	(0,003)	(0,009)	(0,051)
Hemoglobina	-0,032	-0,233	0,088	0,028	-0,217	0,114
	(0,754)	(0,164)	(0,488)	(0,783)	(0,198)	(0,371)
VGM	0,113	0,076	0,137	-0,109	-0,278	-0,030
	(0,261)	(0,655)	(0,280)	(0,280)	(0,095)	(0,814)
Plaquetas	0,147	0,022	0,225	0,350	0,327	0,367
	(0,142)	(0,899)	(0,074)	(<0,001)	(0,048)	(0,003)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-14d. Valores pré-operatórios vs bioquímica e hemograma pré-operatórios

	MCP-1 _{pré}			RANTES _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Sódio	0,051	0,057	0,034	0,018	0,162	-0,061
	(0,611)	(0,736)	(0,788)	(0,857)	(0,338)	(0,630)
Potássio	0,074	-0,178	0,164	-0,066	-0,001	-0,104
	(0,465)	(0,292)	(0,196)	(0,512)	(0,997)	(0,412)
Cloro	0,159	0,192	0,138	0,075	0,222	-0,013
	(0,112)	(0,255)	(0,276)	(0,459)	(0,187)	(0,917)
Cálcio	-0,094	-0,267	-0,026	-0,061	-0,115	-0,048
	(0,348)	(0,110)	(0,837)	(0,545)	(0,499)	(0,708)
Azoto ureico, BUN	-0,054	0,079	-0,029	-0,053	0,197	-0,179
	(0,594)	(0,643)	(0,822)	(0,602)	(0,243)	(0,158)
Creatinina, Cr	0,094	0,014	0,139	-0,002	0,001	0,002
	(0,350)	(0,936)	(0,275)	(0,984)	(0,997)	(0,984)
BUN/Cr	-0,040	0,009	-0,044	-0,079	0,092	-0,161
	(0,695)	(0,960)	(0,730)	(0,435)	(0,589)	(0,205)
Glicose	-0,166	-0,278	-0,135	-0,132	-0,148	-0,157
	(0,096)	(0,095)	(0,288)	(0,187)	(0,382)	(0,214)
Osmolaridade	-0,004	-0,021	-0,009	-0,039	0,184	-0,168
	(0,970)	(0,902)	(0,944)	(0,702)	(0,277)	(0,185)
ALT	0,081	-0,057	0,130	-0,227	-0,255	-0,206
	(0,421)	(0,737)	(0,305)	(0,022)	(0,127)	(0,102)
Fosfatase Alcalina	-0,040	-0,176	0,050	-0,195	-0,047	-0,253
	(0,692)	(0,298)	(0,697)	(0,050)	(0,782)	(0,044)
γ -GT	-0,052	-0,176	-0,022	0,022	0,010	0,021
	(0,608)	(0,297)	(0,864)	(0,823)	(0,953)	(0,869)
Bilirrubina Total	-0,158	-0,251	-0,094	-0,030	-0,080	0,004
	(0,116)	(0,135)	(0,462)	(0,764)	(0,636)	(0,977)
AST	0,033	0,075	-0,005	-0,259	-0,426	-0,172
	(0,743)	(0,658)	(0,966)	(0,009)	(0,009)	(0,173)
LDH	0,083	0,243	0,039	0,051	0,082	0,041
	(0,409)	(0,148)	(0,759)	(0,614)	(0,628)	(0,746)
Creatina cinase	0,216	0,233	0,208	0,043	-0,054	0,118
	(0,030)	(0,166)	(0,099)	(0,668)	(0,752)	(0,353)
INR	-0,087	-0,228	0,029	-0,208	-0,032	-0,303
	(0,389)	(0,175)	(0,820)	(0,037)	(0,849)	(0,015)
Leucócitos	-0,080	0,021	-0,164	-0,042	0,095	-0,112
	(0,429)	(0,900)	(0,196)	(0,677)	(0,577)	(0,379)
Hemoglobina	0,205	-0,028	0,277	-0,131	-0,158	-0,189
	(0,040)	(0,867)	(0,026)	(0,192)	(0,350)	(0,134)
VGM	0,141	0,018	0,161	0,022	-0,169	0,105
	(0,161)	(0,915)	(0,205)	(0,830)	(0,317)	(0,408)
Plaquetas	<0,001	0,045	0,003	-0,112	0,198	-0,283
	(0,998)	(0,791)	(0,979)	(0,266)	(0,239)	(0,023)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

2. Relação entre valores pós-operatórios e outras variáveis

2.1. Variáveis clínicas, demográficas e peri-operatórias

Tabela A-15a. Valores pré-operatórios vs variáveis contínuas

	CRP _{pós}			IL-1 β _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,109	0,148	0,079	-0,202	-0,038	-0,288
	(0,278)	(0,382)	(0,534)	(0,043)	(0,822)	(0,021)
MMSE	-0,127	-0,173	-0,084	0,082	0,237	0,026

Tabelas detalhadas

	(0,207)	(0,305)	(0,509)	(0,413)	(0,158)	(0,838)
ICC	0,142	0,457	-0,057	0,069	0,009	0,096
	(0,157)	(0,004)	(0,652)	(0,494)	(0,957)	(0,448)
IB	0,005	0,063	-0,006	-0,073	-0,117	-0,042
	(0,957)	(0,709)	(0,961)	(0,465)	(0,491)	(0,743)
GDS	0,055	0,218	-0,036	-0,096	-0,094	-0,088
	(0,584)	(0,195)	(0,779)	(0,342)	(0,581)	(0,488)
NF _{pré}	-0,025	0,168	-0,151	-0,035	0,033	-0,091
	(0,801)	(0,320)	(0,235)	(0,729)	(0,846)	(0,475)
ADS _{pré}	0,002	0,189	-0,125	-0,105	-0,082	-0,122
	(0,984)	(0,263)	(0,323)	(0,295)	(0,630)	(0,337)
Duração da cirurgia	0,116	0,344	-0,049	-0,103	-0,153	-0,096
	(0,248)	(0,037)	(0,702)	(0,304)	(0,367)	(0,449)
FCM intra-operatória	0,295	0,419	0,232	0,187	0,448	0,058
	(0,003)	(0,010)	(0,065)	(0,062)	(0,005)	(0,651)
PASM intra-operatória	-0,161	-0,264	-0,151	0,056	0,260	-0,071
	(0,108)	(0,115)	(0,235)	(0,577)	(0,120)	(0,579)
PADM intra-operatória	-0,186	-0,327	-0,140	0,114	0,176	0,093
	(0,062)	(0,048)	(0,269)	(0,257)	(0,297)	(0,463)
SMO ₂ intra-operatória	0,187	0,125	0,217	-0,055	-0,071	-0,012
	(0,061)	(0,461)	(0,085)	(0,585)	(0,675)	(0,924)

Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-15b. Valores pós-operatórios vs variáveis contínuas

	TNF- α _{pós}			IL-6 _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,217	0,003	-0,333	0,047	-0,070	0,075
	(0,029)	(0,986)	(0,007)	(0,638)	(0,680)	(0,555)
MMSE	0,105	0,159	0,084	-0,144	-0,066	-0,153
	(0,294)	(0,346)	(0,509)	(0,150)	(0,698)	(0,227)
ICC	-0,020	-0,061	0,015	0,182	0,369	0,032
	(0,843)	(0,721)	(0,907)	(0,069)	(0,025)	(0,802)
IB	0,012	-0,202	0,132	-0,138	0,019	-0,182
	(0,903)	(0,231)	(0,298)	(0,167)	(0,911)	(0,149)
GDS	-0,112	0,104	-0,233	0,118	0,042	0,148
	(0,264)	(0,542)	(0,064)	(0,241)	(0,807)	(0,244)
NF _{pré}	-0,104	0,041	-0,191	0,044	0,138	-0,053
	(0,299)	(0,811)	(0,131)	(0,662)	(0,416)	(0,678)
ADS _{pré}	-0,107	-0,116	-0,114	0,031	0,203	-0,075
	(0,289)	(0,494)	(0,369)	(0,759)	(0,228)	(0,555)
Duração da cirurgia	-0,159	-0,188	-0,122	0,114	0,271	-0,040
	(0,112)	(0,266)	(0,338)	(0,256)	(0,104)	(0,751)
FCM intra-operatória	0,132	0,280	0,051	0,021	0,178	-0,088
	(0,187)	(0,093)	(0,688)	(0,834)	(0,293)	(0,491)
PASM intra-operatória	0,130	0,362	-0,016	-0,126	-0,205	-0,075
	(0,196)	(0,028)	(0,903)	(0,209)	(0,223)	(0,554)
PADM intra-operatória	0,158	0,127	0,176	-0,138	-0,213	-0,080
	(0,114)	(0,454)	(0,163)	(0,169)	(0,205)	(0,528)
SMO ₂ intra-operatória	-0,048	0,028	-0,041	0,067	0,133	0,027
	(0,631)	(0,871)	(0,746)	(0,505)	(0,433)	(0,833)

Correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-15c. Valores pós-operatórios vs variáveis contínuas

	IL-8 _{pós}			IL-10 _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,108	-0,058	0,165	0,132	-0,002	0,178
	(0,281)	(0,735)	(0,193)	(0,189)	(0,989)	(0,159)
MMSE	-0,153	0,128	-0,260	-0,138	0,070	-0,241
	(0,126)	(0,452)	(0,038)	(0,169)	(0,679)	(0,056)
ICC	0,144	0,169	0,095	0,119	0,177	0,071
	(0,151)	(0,318)	(0,456)	(0,237)	(0,294)	(0,579)
IB	-0,169	-0,019	-0,221	-0,115	-0,097	-0,124
	(0,091)	(0,913)	(0,079)	(0,253)	(0,566)	(0,328)
GDS	0,157	0,046	0,195	0,201	0,079	0,247
	(0,117)	(0,787)	(0,123)	(0,044)	(0,640)	(0,049)
NF _{pré}	0,019	0,213	-0,160	0,003	0,144	-0,105
	(0,852)	(0,205)	(0,206)	(0,976)	(0,395)	(0,411)
ADS _{pré}	0,022	0,158	-0,090	-0,057	0,137	-0,175
	(0,827)	(0,351)	(0,477)	(0,573)	(0,419)	(0,167)
Duração da cirurgia	0,122	0,125	0,065	0,003	-0,044	0,028
	(0,226)	(0,461)	(0,610)	(0,975)	(0,794)	(0,828)
FCM intra-operatória	0,073	0,087	0,042	-0,031	0,073	-0,082
	(0,466)	(0,611)	(0,743)	(0,761)	(0,667)	(0,519)
PASM intra-operatória	-0,093	-0,154	-0,052	0,015	0,013	0,027
	(0,357)	(0,363)	(0,684)	(0,878)	(0,941)	(0,832)
PADM intra-operatória	-0,139	-0,140	-0,142	-0,037	-0,067	-0,017
	(0,165)	(0,410)	(0,263)	(0,713)	(0,694)	(0,892)
SMO ₂ intra-operatória	-0,039	0,158	-0,146	0,037	0,210	-0,006
	(0,701)	(0,351)	(0,248)	(0,716)	(0,213)	(0,964)

Correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabelas detalhadas

Tabela A-15d. Valores pós-operatórios vs variáveis contínuas

	MCP-1 _{pós}			RANTES _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,086 (0,392)	0,026 (0,877)	0,114 (0,371)	-0,271 (0,006)	0,052 (0,760)	-0,422 (0,001)
MMSE	-0,167 (0,095)	-0,145 (0,391)	0,209 (0,098)	0,029 (0,776)	-0,033 (0,848)	0,049 (0,700)
ICC	0,053 (0,597)	0,106 (0,534)	0,043 (0,734)	-0,242 (0,015)	-0,383 (0,019)	-0,167 (0,188)
IB	0,102 (0,312)	0,240 (0,152)	0,011 (0,932)	0,078 (0,441)	-0,129 (0,447)	0,178 (0,160)
GDS	0,061 (0,546)	-0,087 (0,608)	0,115 (0,364)	-0,168 (0,092)	-0,158 (0,349)	-0,163 (0,198)
NF _{pré}	-0,075 (0,455)	0,104 (0,540)	-0,161 (0,203)	-0,113 (0,260)	-0,067 (0,694)	-0,135 (0,288)
ADS _{pré}	-0,071 (0,478)	0,051 (0,765)	-0,136 (0,284)	-0,091 (0,367)	-0,061 (0,719)	-0,124 (0,330)
Duração da cirurgia	-0,044 (0,661)	-0,092 (0,589)	0,016 (0,898)	-0,265 (0,007)	-0,216 (0,199)	-0,284 (0,023)
FCM intra-operatória	-0,141 (0,158)	0,058 (0,733)	-0,229 (0,068)	-0,179 (0,073)	-0,266 (0,112)	-0,135 (0,286)
PASM intra-operatória	-0,033 (0,740)	0,038 (0,825)	-0,048 (0,704)	0,076 (0,450)	-0,034 (0,841)	0,113 (0,375)
PADM intra-operatória	-0,184 (0,065)	-0,233 (0,165)	-0,162 (0,200)	0,228 (0,022)	0,168 (0,321)	0,263 (0,035)
SMO ₂ intra-operatória	0,070 (0,486)	0,220 (0,192)	-0,014 (0,913)	-0,007 (0,942)	-0,090 (0,596)	0,019 (0,882)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-16a. Valores pós-operatórios vs variáveis dicotômicas

	CRP _{pós}			IL-1 β _{pós}		
	Sim	Não	Valor p ^a	Sim	Não	Valor p ^a
Gênero Masculino	N= 50 16,58 [12,81]	N= 51 16,83 [15,32]	0,841	N= 50 0,18 [0,54]	N= 51 0,23 [0,70]	0,690
Consumo de tabaco	N= 19 16,4 [14,84]	N= 82 16,80 [13,89]	0,917	N= 19 0,17 [0,30]	N= 82 0,23 [0,64]	0,923
Consumo de álcool	N= 55 14,80 [14,84]	N= 46 18,09 [14,78]	0,218	N= 55 0,17 [0,52]	N= 46 0,25 [0,71]	0,221
Anestesia Geral	N= 68 15,14 [16,20]	N= 33 17,68 [11,81]	0,077	N= 68 0,19 [0,59]	N= 33 0,21 [0,62]	0,723
Propofol	N= 63 14,69 [16,56]	N= 38 19,96 [11,64]	0,014	N= 63 0,23 [0,70]	N= 38 0,18 [0,52]	0,280
Fentanil	N= 87 16,08 [15,59]	N= 14 17,61 [10,75]	0,149	N= 87 0,23 [0,64]	N= 14 0,09 [0,36]	0,185
Atropina	N= 25 11,51 [19,24]	N= 76 16,92 [12,59]	0,353	N= 25 0,13 [0,25]	N= 76 0,25 [0,68]	0,034
Succinilcolina	N= 56 15,14 [14,54]	N= 45 16,89 [13,43]	0,146	N= 56 0,18 [0,51]	N= 45 0,23 [0,65]	0,934
Hipotensão	N= 38 14,39 [13,15]	N= 63 16,89 [13,31]	0,464	N= 38 0,2 [0,77]	N= 63 0,2 [0,52]	0,997
Transusão	N= 31 20,05 [10,5]	N= 70 15,10 [16,06]	0,074	N= 31 0,2 [0,49]	N= 70 0,21 [0,62]	0,618

a) Teste de Mann-Whitney

Tabela A-16b. Valores pós-operatórios vs variáveis dicotômicas

	TNF- α _{pós}			IL-6 _{pós}		
	Sim	Não	Valor p ^a	Sim	Não	Valor p ^a
Gênero Masculino	N= 50 0,74 [7,37]	N= 51 0,0 [9,89]	0,630	N= 50 91,59 [105,08]	N= 51 106,5 [117,74]	0,684
Consumo de tabaco	N= 19 0,08 [6,87]	N= 82 0,57 [9,63]	0,779	N= 19 117,13 [158,86]	N= 82 94,93 [112,32]	0,414
Consumo de álcool	N= 55 0,41 [7,7]	N= 46 0,57 [15,22]	0,887	N= 55 91,49 [105,23]	N= 46 112,24 [121,01]	0,281
Anestesia Geral	N= 68 0,47 [9,21]	N= 33 0,96 [9,39]	0,919	N= 68 106,08 [117,73]	N= 33 82,38 [109,56]	0,478
Propofol	N= 63 1,63 [10,51]	N= 38 0,04 [5,49]	0,150	N= 63 95,19 [116,49]	N= 38 98,62 [111,12]	0,333
Fentanil	N= 87 0,95 [9,89]	N= 14 0,0 [3,0]	0,203	N= 87 98,10 [124,39]	N= 14 90,76 [84,99]	0,875
Atropina	N= 25 0,27 [1,94]	N= 76 1,73 [13,89]	0,141	N= 25 95,19 [124,65]	N= 76 98,62 [117,77]	0,524
Succinilcolina	N= 56 0,47 [6,32]	N= 45 0,96 [9,89]	0,915	N= 56 112,24 [127,83]	N= 45 81,45 [107,05]	0,076
Hipotensão	N= 38 0,0 [11,77]	N= 63 1,11 [7,7]	0,382	N= 38 106,65 [121,28]	N= 63 82,38 [103,49]	0,132
Transusão	N= 31 0,0 [8,19]	N= 70 1,37 [9,99]	0,275	N= 31 106,5 [143,15]	N= 70 93,18 [114,85]	0,475

a) Teste de Mann-Whitney

Tabelas detalhadas

Tabela A-16c. Valores pós-operatórios vs variáveis dicotômicas

	IL-8 _{pós}			IL-10 _{pós}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a
Gênero Masculino	17,0 [9,7]	18,03 [16,1]	0,536	2,99 [2,77]	3,83 [4,61]	0,335
Consumo de tabaco	N= 19 17,45 [11,45]	N= 82 17,79 [12,26]	0,865	N= 19 4,23 [3,63]	N= 82 3,07 [3,0]	0,444
Consumo de álcool	N= 55 17,95 [9,23]	N= 46 16,54 [13,64]	0,553	N= 55 3,15 [3,56]	N= 46 3,37 [3,67]	0,567
Anestesia Geral	N= 68 18,67 [15,42]	N= 33 16,42 [6,81]	0,358	N= 68 3,31 [3,93]	N= 33 3,0 [2,42]	0,508
Propofol	N= 63 16,55 [13,61]	N= 38 18,23 [9,35]	0,373	N= 63 2,99 [3,04]	N= 38 4,10 [3,78]	0,192
Fentanil	N= 87 17,47 [13,32]	N= 14 17,15 [6,45]	0,821	N= 87 3,17 [3,79]	N= 14 3,28 [2,56]	0,723
Atropina	N= 25 18,51 [16,21]	N= 76 16,61 [9,76]	0,804	N= 25 2,93 [4,78]	N= 76 3,31 [3,13]	0,648
Succinilcolina	N= 56 18,67 [14,4]	N= 45 16,67 [8,83]	0,561	N= 56 3,61 [4,03]	N= 45 3,0 [2,48]	0,227
Hipotensão	N= 38 18,23 [14,8]	N= 63 16,51 [11,16]	0,265	N= 38 3,56 [4,06]	N= 63 3,15 [3,51]	0,436
Transfusão	N= 31 19,96 [14,67]	N= 70 16,61 [11,45]	0,157	N= 31 3,57 [3,81]	N= 70 3,16 [3,14]	0,539

a) Teste de Mann-Whitney

Tabela A-16d. Valores pós-operatórios vs variáveis dicotômicas

	MCP-1 _{pós}			RANTES _{pós}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a
Gênero Masculino	71,71 [59,28]	73,95 [64,53]	0,765	4012,35 [2118,99]	3767,57 [2637,91]	0,709
Consumo de tabaco	N= 19 86,89 [77,33]	N= 82 71,70 [59,21]	0,399	N= 19 3779,61 [3126,26]	N= 82 4051,24 [2145,03]	0,639
Consumo de álcool	N= 55 74,97 [72,33]	N= 46 70,20 [42,58]	0,658	N= 55 4034,70 [2146,75]	N= 46 3806,58 [2585,28]	0,902
Anestesia Geral	N= 68 76,91 [62,09]	N= 33 70,41 [43,36]	0,965	N= 68 4245,66 [2708,22]	N= 33 3779,61 [2133,95]	0,707
Propofol	N= 63 74,97 [62,76]	N= 38 71,07 [38,23]	0,872	N= 63 4264,64 [2619,78]	N= 38 3758,57 [2023,24]	0,200
Fentanil	N= 87 72,28 [61,78]	N= 14 72,82 [33,25]	0,776	N= 87 3880,64 [2562,47]	N= 14 4265,82 [1854,47]	0,821
Atropina	N= 25 83,28 [66,24]	N= 76 70,57 [58,59]	0,753	N= 25 4752,84 [3295,99]	N= 76 3863,11 [2295,86]	0,257
Succinilcolina	N= 56 77,96 [61,08]	N= 45 70,41 [61,97]	0,881	N= 56 4245,38 [2669,71]	N= 45 3779,61 [2171,25]	0,843
Hipotensão	N= 38 64,99 [66,41]	N= 63 73,95 [42,07]	0,561	N= 38 3493,65 [2809,66]	N= 63 4330,34 [1975,38]	0,104
Transfusão	N= 31 69,38 [40,07]	N= 70 75,10 [67,05]	0,381	N= 31 3749,58 [1928,2]	N= 70 4147,24 [2657,04]	0,381

a) Teste de Mann-Whitney

2.2. Hemograma pós-operatório

Tabela A-17. Valores pós-operatórios vs hemograma pós-operatório

	CRP _{pós}			IL-1β _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Leucócitos	0,145 (0,149)	0,230 (0,172)	0,057 (0,652)	0,041 (0,684)	0,294 (0,077)	-0,086 (0,501)
Hemoglobina	0,197 (0,048)	0,418 (0,010)	0,058 (0,649)	0,033 (0,742)	<0,001 (0,998)	0,066 (0,606)
VGM	-0,139 (0,167)	-0,128 (0,449)	-0,141 (0,265)	-0,010 (0,925)	0,032 (0,853)	-0,026 (0,836)
Plaquetas	0,038 (0,708)	-0,094 (0,580)	0,107 (0,400)	0,170 (0,088)	0,177 (0,295)	0,163 (0,197)

	TNF-α _{pós}			IL-6 _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Leucócitos	-0,111 (0,268)	0,045 (0,790)	-0,174 (0,169)	0,118 (0,242)	0,177 (0,294)	0,024 (0,852)
Hemoglobina	-0,075 (0,454)	-0,279 (0,095)	0,097 (0,444)	0,222 (0,026)	0,383 (0,019)	0,058 (0,649)
VGM	0,017 (0,870)	-0,206 (0,221)	0,131 (0,304)	0,012 (0,902)	0,043 (0,802)	0,045 (0,724)
Plaquetas	0,365 (<0,001)	0,437 (0,007)	0,316 (0,011)	-0,089 (0,377)	-0,348 (0,035)	0,104 (0,414)

	IL-8 _{pós}			IL-10 _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Leucócitos	-0,088 (0,379)	0,079 (0,640)	-0,290 (0,020)	-0,026 (0,797)	0,087 (0,608)	-0,110 (0,387)
Hemoglobina	-0,005	0,015	-0,063	0,100	0,307	-0,035

Tabelas detalhadas

	(0,963)	(0,931)	(0,622)	(0,320)	(0,065)	(0,785)
VGM	0,102	0,002	0,195	0,084	0,035	0,148
	(0,312)	(0,993)	(0,122)	(0,405)	(0,839)	(0,244)
Plaquetas	-0,053	-0,145	-0,001	-0,088	-0,133	-0,069
	(0,596)	(0,393)	(0,994)	(0,383)	(0,434)	(0,588)

	MCP-1 _{pós}			RANTES _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Leucócitos	-0,216	-0,213	-0,247	-0,250	-0,298	-0,236
	(0,030)	(0,205)	(0,049)	(0,012)	(0,073)	(0,060)
Hemoglobina	0,055	0,152	0,030	-0,106	-0,255	0,010
	(0,588)	(0,369)	(0,811)	(0,293)	(0,128)	(0,935)
VGM	0,164	0,055	0,227	0,087	-0,034	0,119
	(0,100)	(0,745)	(0,071)	(0,384)	(0,843)	(0,351)
Plaquetas	-0,087	-0,131	-0,093	0,201	0,410	0,102
	(0,388)	(0,440)	(0,466)	(0,044)	(0,012)	(0,420)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

3. Diferença entre valores pós e pré-operatórios vs outras variáveis

Tabela A-18. Diferença entre valores pós e pré-operatórios vs variáveis contínuas

	ΔCRP			ΔIL-1β		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,143	0,166	0,137	0,003	0,089	-0,046
	(0,154)	(0,325)	(0,281)	(0,974)	(0,602)	(0,719)
MMSE	-0,144	-0,162	-0,131	-0,027	0,066	-0,042
	(0,151)	(0,338)	(0,301)	(0,789)	(0,698)	(0,743)
ICC	0,082	0,387	-0,109	0,043	0,071	-0,004
	(0,417)	(0,018)	(0,389)	(0,669)	(0,678)	(0,975)
IB	0,048	0,120	0,027	-0,060	-0,060	-0,051
	(0,635)	(0,478)	(0,832)	(0,548)	(0,722)	(0,689)
GDS	0,106	0,268	0,041	-0,155	-0,165	-0,160
	(0,293)	(0,108)	(0,748)	(0,122)	(0,328)	(0,207)
NF _{pré}	-0,033	0,112	-0,118	0,030	0,032	0,004
	(0,743)	(0,509)	(0,352)	(0,766)	(0,853)	(0,976)
ADS _{pré}	<0,001	0,166	-0,111	0,068	0,170	<0,001
	(0,995)	(0,327)	(0,383)	(0,500)	(0,314)	(0,999)
Duração da cirurgia	0,137	0,346	-0,039	-0,058	-0,016	-0,158
	(0,173)	(0,036)	(0,759)	(0,562)	(0,926)	(0,214)
FCM intra-operatória	0,235	0,326	0,196	0,279	0,547	0,145
	(0,018)	(0,049)	(0,121)	(0,005)	(<0,001)	(0,253)
PASM intra-operatória	-0,181	-0,236	-0,180	0,051	0,080	0,009
	(0,070)	(0,160)	(0,154)	(0,609)	(0,639)	(0,943)
PADM intra-operatória	-0,230	-0,311	-0,203	0,130	0,170	0,123
	(0,020)	(0,061)	(0,107)	(0,195)	(0,315)	(0,332)
SMO ₂ intra-operatória	0,199	0,116	0,247	-0,150	-0,231	-0,138
	(0,047)	(0,495)	(0,049)	(0,135)	(0,170)	(0,278)

	ΔTNF-α			ΔIL-6		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,025	0,183	-0,130	0,084	-0,049	0,124
	(0,802)	(0,277)	(0,305)	(0,406)	(0,773)	(0,330)
MMSE	0,058	0,021	0,087	-0,157	-0,063	-0,163
	(0,565)	(0,901)	(0,496)	(0,117)	(0,712)	(0,198)
ICC	0,053	0,100	0,015	0,155	0,340	0,018
	(0,597)	(0,555)	(0,909)	(0,122)	(0,039)	(0,888)
IB	0,019	-0,051	0,074	-0,105	0,050	-0,153
	(0,848)	(0,766)	(0,560)	(0,296)	(0,769)	(0,227)
GDS	-0,087	0,046	-0,156	0,063	0,020	0,057
	(0,387)	(0,785)	(0,218)	(0,531)	(0,905)	(0,657)
NF _{pré}	0,029	0,020	0,023	0,043	0,090	-0,022
	(0,775)	(0,908)	(0,858)	(0,667)	(0,597)	(0,866)
ADS _{pré}	0,143	0,114	0,153	0,053	0,200	-0,029
	(0,155)	(0,501)	(0,228)	(0,598)	(0,234)	(0,821)
Duração da cirurgia	-0,086	-0,160	-0,091	0,099	0,316	-0,104
	(0,394)	(0,345)	(0,477)	(0,326)	(0,057)	(0,412)
FCM intra-operatória	0,229	0,378	0,141	0,049	0,137	-0,021
	(0,021)	(0,021)	(0,267)	(0,628)	(0,419)	(0,866)
PASM intra-operatória	0,047	0,201	-0,039	-0,122	-0,241	-0,058
	(0,642)	(0,233)	(0,757)	(0,223)	(0,150)	(0,648)
PADM intra-operatória	0,102	0,100	0,100	-0,154	-0,255	-0,089
	(0,312)	(0,555)	(0,432)	(0,123)	(0,127)	(0,486)
SMO ₂ intra-operatória	-0,077	-0,099	-0,089	0,040	0,099	0,013
	(0,443)	(0,562)	(0,486)	(0,689)	(0,560)	(0,919)

	ΔIL-8			ΔIL-10		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,189	0,046	0,241	0,211	0,108	0,253
	(0,059)	(0,786)	(0,055)	(0,034)	(0,526)	(0,044)
MMSE	-0,245	-0,044	-0,330	-0,176	0,920	-0,293

Tabelas detalhadas

	(0,014)	(0,798)	(0,008)	(0,078)	(0,588)	(0,019)
ICC	0,124	0,161	0,088	0,121	0,223	0,047
	(0,218)	(0,340)	(0,488)	(0,226)	(0,184)	(0,714)
IB	-0,142	-0,015	-0,204	-0,064	-0,026	-0,069
	(0,158)	(0,931)	(0,106)	(0,523)	(0,877)	(0,589)
GDS	0,200	0,101	0,248	0,144	0,172	0,113
	(0,045)	(0,552)	(0,048)	(0,151)	(0,308)	(0,375)
NF _{pré}	0,073	0,297	-0,099	0,055	0,140	-0,029
	(0,467)	(0,075)	(0,434)	(0,588)	(0,408)	(0,818)
ADS _{pré}	0,113	0,413	-0,095	0,071	0,238	-0,028
	(0,260)	(0,011)	(0,455)	(0,481)	(0,155)	(0,828)
Duração da cirurgia	0,067	0,097	0,024	-0,092	-0,025	-0,165
	(0,504)	(0,883)	(0,853)	(0,360)	(0,883)	(0,191)
FCM intra-operatória	0,119	0,129	0,101	0,079	0,072	0,078
	(0,237)	(0,446)	(0,428)	(0,429)	(0,672)	(0,541)
PASM intra-operatória	-0,031	0,003	-0,051	0,043	0,069	0,032
	(0,761)	(0,986)	(0,691)	(0,670)	(0,685)	(0,803)
PADM intra-operatória	-0,115	-0,060	-0,136	-0,043	-0,028	-0,040
	(0,253)	(0,726)	(0,285)	(0,669)	(0,872)	(0,757)
SMO ₂ intra-operatória	-0,047	0,005	-0,065	0,032	0,172	-0,040
	(0,641)	(0,975)	(0,612)	(0,752)	(0,310)	(0,753)

	ΔMCP-1			ΔRANTES		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,165	0,264	0,113	-0,204	0,019	-0,305
	(0,099)	(0,114)	(0,374)	(0,041)	(0,910)	(0,014)
MMSE	-0,122	-0,176	-0,111	-0,004	-0,221	0,089
	(0,225)	(0,298)	(0,381)	(0,966)	(0,189)	(0,486)
ICC	0,180	0,302	0,120	-0,175	-0,276	-0,124
	(0,072)	(0,070)	(0,343)	(0,080)	(0,099)	(0,330)
IB	0,027	0,185	-0,029	0,131	0,197	0,069
	(0,789)	(0,272)	(0,821)	(0,191)	(0,242)	(0,587)
GDS	0,068	0,137	0,028	-0,163	-0,158	-0,163
	(0,500)	(0,417)	(0,827)	(0,104)	(0,349)	(0,197)
NF _{pré}	0,029	0,119	-0,040	-0,023	0,019	-0,043
	(0,771)	(0,481)	(0,755)	(0,819)	(0,909)	(0,738)
ADS _{pré}	-0,009	0,169	-0,102	-0,060	-0,056	-0,085
	(0,929)	(0,319)	(0,422)	(0,550)	(0,740)	(0,506)
Duração da cirurgia	-0,092	-0,208	-0,080	-0,214	-0,234	-0,188
	(0,359)	(0,217)	(0,532)	(0,032)	(0,163)	(0,137)
FCM intra-operatória	0,114	0,283	0,070	-0,110	-0,209	-0,079
	(0,258)	(0,090)	(0,582)	(0,271)	(0,213)	(0,535)
PASM intra-operatória	-0,065	0,230	-0,188	0,092	0,081	0,096
	(0,517)	(0,170)	(0,136)	(0,360)	(0,634)	(0,451)
PADM intra-operatória	-0,147	-0,110	-0,138	0,169	0,137	0,188
	(0,144)	(0,517)	(0,276)	(0,092)	(0,417)	(0,137)
SMO ₂ intra-operatória	0,089	0,228	0,007	0,096	0,016	0,147
	(0,379)	(0,175)	(0,956)	(0,341)	(0,925)	(0,246)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-19. Diferença entre valores pós e pré-operatórios vs variáveis dicotômicas

	ΔCRP			ΔIL-1β		
	Sim	Não	Valor p ^a	Sim	Não	Valor p ^a
Gênero Masculino	N= 50 13,96 [11,66]	N= 51 15,01 [14,23]	0,817	N= 50 -0,06 [0,77]	N= 51 0,0 [0,55]	0,182
Consumo de tabaco	N= 19 13,0 [20,94]	N= 82 14,87 [13,74]	0,842	N= 19 -0,23 [1,06]	N= 82 0,0 [0,69]	0,203
Consumo de álcool	N= 55 13,11 [12,37]	N= 46 16,29 [14,79]	0,173	N= 55 -0,11 [0,76]	N= 46 0,02 [0,63]	0,046
Anestesia Geral	N= 68 13,20 [15,53]	N= 33 16,58 [10,80]	0,087	N= 68 0,0 [0,61]	N= 33 -0,01 [0,80]	0,758
Propofol	N= 63 13,02 [19,14]	N= 38 17,86 [10,65]	0,014	N= 63 0,0 [176,13]	N= 38 -0,09 [0,72]	0,521
Fentanil	N= 87 14,52 [15,48]	N= 14 17,15 [10,0]	0,181	N= 87 0,0 [0,67]	N= 14 0,0 [0,72]	0,783
Atropina	N= 25 11,26 [17,91]	N= 76 15,58 [13,02]	0,409	N= 25 -0,03 [0,71]	N= 76 0,0 [0,70]	0,380
Succinilcolina	N= 56 13,20 [15,28]	N= 45 16,0 [12,64]	0,181	N= 56 0,0 [0,66]	N= 45 -0,02 [0,72]	0,800
Hipotensão	N= 38 13,06 [13,4]	N= 63 15,41 [15,92]	0,519	N= 38 0,0 [0,98]	N= 63 0,0 [0,62]	0,836
Transfusão	N= 31 18,0 [9,44]	N= 70 13,06 [15,09]	0,048	N= 31 0,02 [0,68]	N= 70 -0,03 [0,81]	0,068

	ΔTNF-α			ΔIL-6		
	Sim	Não	Valor p ^a	Sim	Não	Valor p ^a
Gênero Masculino	N= 50 -0,14 [11,0]	N= 51 0,0 [14,6]	0,258	N= 50 75,48 [103,22]	N= 51 94,4 [117,3]	0,865
Consumo de tabaco	N= 19 -0,71 [11,3]	N= 82 0,0 [9,84]	0,310	N= 19 114,92 [151,97]	N= 82 76,84 [102,94]	0,348
Consumo de álcool	N= 55 -0,71 [9,44]	N= 46 0,0 [13,92]	0,042	N= 55 76,99 [111,47]	N= 46 100,06 [115,34]	0,504

Tabelas detalhadas

Anestesia Geral	N= 68 0,0 [9,58]	N= 33 0,0 [12,9]	0,676	N= 68 91,19 [120,46]	N= 33 73,74 [107,54]	0,617
Propofol	N= 63 0,0 [11,34]	N= 38 -0,28 [9,38]	0,574	N= 63 77,49 [127,22]	N= 38 91,92 [121,99]	0,236
Fentanil	N= 87 -0,25 [10,43]	N= 14 0,0 [8,79]	0,749	N= 87 88,87 [125,53]	N= 14 84,49 [81,0]	0,961
Atropina	N= 25 -0,90 [9,34]	N= 76 0,0 [13,42]	0,299	N= 25 88,87 [117,55]	N= 76 82,82 [114,28]	0,789
Succinilcolina	N= 56 0,0 [10,05]	N= 45 0,0 [14,22]	0,439	N= 56 100,06 [135,40]	N= 45 73,74 [101,49]	0,138
Hipotensão	N= 38 -0,12 [12,17]	N= 63 0,0 [9,54]	0,768	N= 38 91,19 [142,38]	N= 63 74,59 [101,75]	0,290
Transfusão	N= 31 0,0 [12,13]	N= 70 -0,15 [9,9]	0,278	N= 31 96,15 [139,15]	N= 70 76,09 [126,77]	0,213

	Δ IL-8			Δ IL-10		
	Sim	Não	Valor p	Sim	Não	Valor p
Gênero Masculino	N= 50 7,03 [12,33]	N= 51 7,3 [11,43]	0,625	N= 50 0,91 [2,74]	N= 51 1,27 [4,79]	0,336
Consumo de tabaco	N= 19 7,06 [16,04]	N= 82 7,13 [11,27]	0,934	N= 19 1,51 [2,67]	N= 82 1,11 [3,41]	0,917
Consumo de álcool	N= 55 7,0 [12,34]	N= 46 7,19 [12,04]	0,793	N= 55 0,86 [3,22]	N= 46 1,31 [3,60]	0,502
Anestesia Geral	N= 68 6,88 [15,20]	N= 33 7,18 [8,07]	0,893	N= 68 1,07 [4,44]	N= 33 1,27 [2,56]	0,896
Propofol	N= 63 6,14 [13,35]	N= 38 8,85 [8,66]	0,071	N= 63 0,86 [3,08]	N= 38 1,59 [3,63]	0,092
Fentanil	N= 87 7,0 [13,15]	N= 14 8,51 [7,16]	0,345	N= 87 0,98 [3,34]	N= 14 1,59 [2,55]	0,485
Atropina	N= 25 7,0 [14,71]	N= 76 7,13 [11,3]	0,509	N= 25 0,86 [5,39]	N= 76 1,31 [2,91]	0,919
Succinilcolina	N= 56 7,37 [16,21]	N= 45 7,06 [9,4]	0,450	N= 56 1,26 [4,96]	N= 45 1,06 [2,42]	0,766
Hipotensão	N= 38 7,67 [15,23]	N= 63 7,06 [12,06]	0,558	N= 38 1,02 [3,33]	N= 63 1,36 [3,15]	0,723
Transfusão	N= 31 8,21 [13,28]	N= 70 7,07 [12,56]	0,204	N= 31 1,42 [4,21]	N= 70 1,06 [3,02]	0,213

	Δ MCP-1			Δ ANTES		
	Sim	Não	Valor p	Sim	Não	Valor p
Gênero Masculino	N= 50 6,73 [43,2]	N= 51 12,93 [54,51]	0,302	N= 50 591,19 [2015,93]	N= 51 194,79 [2003,06]	0,162
Consumo de tabaco	N= 19 23,26 [48,79]	N= 82 8,33 [40,61]	0,639	N= 19 617,91 [2734,54]	N= 82 343,12 [2088,88]	0,608
Consumo de álcool	N= 55 8,57 [46,39]	N= 46 11,42 [43,39]	0,590	N= 55 543,97 [2040,93]	N= 46 208,32 [2440,03]	0,738
Anestesia Geral	N= 68 9,63 [54,33]	N= 33 8,57 [37,34]	0,925	N= 68 433,11 [2533,23]	N= 33 381,73 [1836,12]	0,587
Propofol	N= 63 9,91 [59,81]	N= 38 6,83 [35,24]	0,774	N= 63 532,27 [2341,92]	N= 38 2,15 [2069,01]	0,210
Fentanil	N= 87 9,72 [45,9]	N= 14 6,87 [40,06]	0,867	N= 87 343,3 [2258,23]	N= 14 -266,58 [3107,66]	0,099
Atropina	N= 25 7,05 [62,92]	N= 76 11,12 [39,46]	0,700	N= 25 564,48 [2136,99]	N= 76 399,38 [2181,72]	0,244
Succinilcolina	N= 56 8,82 [50,77]	N= 45 9,91 [40,14]	0,973	N= 56 490,73 [2571,69]	N= 45 381,73 [1816,35]	0,339
Hipotensão	N= 38 6,89 [58,0]	N= 63 12,93 [45,83]	0,861	N= 38 16,68 [1702,46]	N= 63 617,91 [2349,98]	0,058
Transfusão	N= 31 12,93 [27,41]	N= 70 7,79 [49,21]	0,178	N= 31 194,79 [2325,58]	N= 70 493,28 [2233,5]	0,236

a) Teste de Mann-Whitney

Capítulo VII

Marcadores periféricos dos eixos neuroendócrinos: cortisol e IGF-1

1. Relação entre valores pré-operatórios e outras variáveis

1.1. Variáveis clínicas e demográficas

Tabela A-20. Valores pré-operatórios vs variáveis contínuas

	Cortisol _{pré}			IGF-1 _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,003 ^a (0,978)	0,117 ^a (0,491)	-0,042 ^a (0,745)	-0,119 ^b (0,238)	-0,120 ^b (0,478)	-0,101 ^b (0,426)
MMSE	0,176 ^b (0,079)	0,143 ^b (0,399)	0,154 ^b (0,226)	0,021 ^b (0,837)	-0,033 ^b (0,845)	0,026 ^b (0,836)
ICC	0,059 ^b (0,557)	0,156 ^b (0,357)	0,004 ^b (0,977)	0,127 ^b (0,206)	0,135 ^b (0,425)	0,127 ^b (0,318)
IB	0,082 ^b (0,418)	0,015 ^b (0,931)	0,070 ^b (0,584)	-0,024 ^b (0,815)	-0,029 ^b (0,865)	-0,047 ^b (0,712)
GDS	-0,030 ^b (0,769)	-0,121 ^b (0,475)	0,029 ^b (0,820)	-0,047 ^b (0,639)	0,004 ^b (0,983)	-0,075 ^b (0,554)
NF _{pré}	-0,024 ^b (0,813)	0,241 ^b (0,150)	-0,176 ^b (0,165)	0,010 ^b (0,920)	-0,023 ^b (0,894)	0,046 ^b (0,719)
ADS _{pré}	-0,098 ^b (0,328)	-0,074 ^b (0,664)	-0,115 ^b (0,366)	-0,007 ^b (0,944)	0,061 ^b (0,720)	-0,058 ^b (0,647)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-21. Valores pré-operatórios vs variáveis dicotômicas

	Cortisol _{pré}			IGF-1 _{pré}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a
Género Masculino	17,22 [10,47]	14,24 [9,37]	0,231	125,19 [67,07]	103,21 [82,02]	0,463
Consumo de tabaco	N= 19 19,23 [10,38]	N= 82 15,45 [9,62]	0,101	N= 19 126,90 [93,94]	N= 82 112,68 [75,33]	0,627
Consumo regular de álcool	N= 55 17,29 [10,01]	N= 46 13,72 [9,05]	0,057	N= 55 118,34 [65,97]	N= 46 101,83 [85,40]	0,453

a) Teste de Mann-Whitney

Tabela A-22. Modelo Linear Geral

Cortisol _{pré}						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
Corrected Model	704,130a	10	70,413	1,250	0,271	
Intercept	6,400	1	6,400	0,114	0,737	
Idade	39,552	1	39,552	0,702	0,404	
ICC	170,568	1	170,568	3,028	0,085	
IB	1,568E-5	1	1,568E-5	<0,001	1,000	
MMSE	136,645	1	136,645	2,426	0,123	
GDS	10,495	1	10,495	0,186	0,667	
NFP	6,329	1	6,329	0,112	0,738	
ADS	93,526	1	93,526	1,660	0,201	
Género	1,673	1	1,673	0,030	0,864	
Consumo álcool	115,386	1	115,386	2,049	0,156	
Consumo tabaco	44,617	1	44,617	0,792	0,376	
Error	5069,226	90	56,325			
Total	31602,163	101				
Corrected Total	5773,356	100				

a. R Squared = 0,122 (Adjusted R Squared = 0,024)

IGF-1 _{pré}						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
Corrected Model	2,656a	10	0,266	0,975	0,471	
Intercept	3,907	1	3,907	14,343	<0,001	
Idade	0,287	1	0,287	1,053	0,308	
ICC	0,751	1	0,751	2,756	0,100	
IB	0,563	1	0,563	2,065	0,154	
MMSE	0,288	1	0,288	1,057	0,307	
GDS	0,288	1	0,288	0,288	0,307	
NFP	0,038	1	0,038	0,138	0,711	
ADS	0,183	1	0,183	0,671	0,415	
Género	0,048	1	0,048	0,176	0,676	
Consumo álcool	0,011	1	0,011	0,041	0,839	
Consumo tabaco	0,067	1	0,067	0,247	0,621	
Error	24,513	90	0,272			
Total	2269,439	101				
Corrected Total	27,169	100				

a. R Squared = 0,098 (Adjusted R Squared = -0,002)

Tabelas detalhadas

1.2. Bioquímica e hemograma pré-operatórios

Tabela A-23. Valores pré-operatórios vs bioquímica e hemograma pré-operatórios

	Cortisol _{pré}			IGF-1 _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Sódio	-0,036 ^b (0,721)	-0,049b (0,774)	-0,087 ^a (0,495)	-0,031 ^b (0,756)	-0,254 ^b (0,129)	0,059 ^b (0,643)
Potássio	0,224^a (0,024)	0,127 ^a (0,454)	0,269^a (0,032)	-0,080 ^b (0,429)	-0,090 ^b (0,598)	-0,088 ^b (0,491)
Cloro	-0,012 ^b (0,903)	-0,190 (0,260)	0,113 ^b (0,373)	-0,251^b (0,011)	-0,296 ^b (0,075)	-0,196 ^b (0,120)
Cálcio	-0,040 ^b (0,691)	0,250 ^a (0,136)	-0,129 ^b (0,309)	0,275^b (0,005)	0,340^b (0,039)	0,256^b (0,041)
Azoto ureico (BUN)	0,121 ^b (0,228)	0,046 ^b (0,787)	0,120 ^a (0,343)	0,032 ^b (0,748)	0,107 ^b (0,530)	0,030 ^b (0,812)
Creatinina (Cr)	0,025 ^b (0,801)	0,193 ^b (0,253)	-0,053 ^b (0,676)	0,092 ^b (0,362)	0,391^b (0,017)	-0,087 ^b (0,492)
Razão BUN/Cr	0,014 ^b (0,887)	-0,196 ^b (0,246)	0,100 ^b (0,431)	-0,015 ^b (0,884)	-0,331^b (0,045)	0,154 ^a (0,225)
Glicose	0,207^b (0,038)	0,151 ^b (0,372)	0,224 ^b (0,075)	0,195 ^b (0,051)	0,200 ^b (0,235)	0,180 ^b (0,154)
Osmolaridade	0,082 ^a (0,417)	-0,023 ^a (0,892)	0,141 ^a (0,266)	0,061 ^b (0,544)	-0,067 ^b (0,695)	0,125 ^b (0,326)
Alanina Transaminase	-0,132 ^b (0,189)	-0,151 ^b (0,373)	-0,177 ^b (0,161)	0,242^b (0,015)	0,194 ^b (0,249)	0,248^b (0,048)
Fosfatase Alcalina	-0,020 ^b (0,843)	0,117 ^a (0,489)	-0,057 ^a (0,655)	0,109 ^b (0,277)	-0,079 ^b (0,641)	0,207 ^a (0,101)
γ-GT	-0,055 ^b (0,588)	-0,024 ^b (0,887)	-0,076 ^b (0,553)	0,095 ^b (0,346)	0,137 ^b (0,419)	0,086 ^b (0,497)
Bilirrubina total	0,041 ^b (0,684)	-0,041 ^b (0,809)	0,073 ^b (0,568)	-0,113 ^b (0,262)	-0,067 ^b (0,695)	-0,132 ^b (0,300)
Aspartato Transaminase	-0,062 ^b (0,539)	0,212 ^b (0,208)	-0,010 ^b (0,940)	0,038 ^b (0,706)	0,197 ^b (0,242)	-0,069 ^b (0,589)
LDH	0,015 ^b (0,881)	0,008 ^b (0,962)	0,002 ^a (0,990)	0,039 ^b (0,696)	0,072 ^b (0,671)	0,046 ^b (0,719)
Creatina Cinase	0,067 ^b (0,507)	0,065 ^b (0,700)	0,057 ^b (0,654)	0,276^b (0,005)	0,275 ^b (0,099)	0,290^b (0,020)
INR	-0,025 ^b (0,807)	-0,034 ^b (0,842)	0,004 ^b (0,975)	-0,197^b (0,048)	-0,042 ^b (0,806)	-0,262^b (0,037)
Leucócitos	0,222^b (0,025)	0,249 ^a (0,138)	0,182 ^b (0,150)	0,026 ^b (0,799)	0,050 ^b (0,769)	-0,027 ^b (0,833)
Hemoglobina	-0,083 ^a (0,410)	-0,229 ^a (0,172)	-0,093 ^b (0,466)	0,241^b (0,015)	0,156 ^b (0,357)	0,281^b (0,024)
VGM	-0,070 ^a (0,489)	-0,125 ^a (0,461)	-0,046 ^a (0,715)	-0,010 ^b (0,919)	-0,054 ^a (0,750)	-0,009 ^b (0,944)
Plaquetas	0,236^b (0,018)	0,385^a (0,019)	0,140 ^b (0,269)	0,036 ^b (0,722)	-0,005 ^b (0,979)	0,140 ^b (0,269)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

2. Valores pós-operatórios:

2.1. Variáveis clínicas, demográficas e peri-operatórias

Tabela A-24. Valores pós-operatórios vs variáveis contínuas

	Cortisol _{pós}			IGF-1 _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,143 (0,153)	0,110 (0,515)	0,166 (0,190)	-0,209 (0,036)	-0,180 (0,286)	-0,220 (0,080)
MMSE	-0,009 (0,931)	0,071 (0,677)	0,024 (0,848)	0,017 (0,869)	0,050 (0,770)	-0,023 (0,859)
ICC	0,348 (<0,001)	0,459 (0,004)	0,226 (0,073)	-0,112 (0,263)	-0,035 (0,838)	-0,140 (0,268)
IB	-0,151 (0,132)	-0,024 (0,890)	-0,140 (0,270)	0,032 (0,749)	-0,027 (0,872)	0,072 (0,574)
GDS	0,162 (0,106)	0,194 (0,251)	0,140 (0,271)	-0,128 (0,203)	-0,135 (0,427)	-0,108 (0,394)
NF _{pré}	0,316 (0,001)	0,462 (0,004)	0,109 (0,389)	0,029 (0,776)	0,182 (0,280)	-0,083 (0,513)
ADS _{pré}	0,166 (0,097)	0,251 (0,135)	0,084 (0,508)	-0,056 (0,580)	0,048 (0,779)	-0,123 (0,332)
Duração da cirurgia	0,095 (0,344)	0,130 (0,445)	-0,008 (0,951)	-0,061 (0,542)	-0,201 (0,233)	0,033 (0,794)
FCM intra-operatória	0,232 (0,020)	0,125 (0,461)	0,201 (0,111)	-0,142 (0,157)	-0,188 (0,266)	-0,129 (0,310)
PASM intra-operatória	-0,028 (0,784)	-0,122 (0,471)	0,039 (0,759)	0,166 (0,097)	0,004 (0,980)	0,258 (0,039)
PADM intra-operatória	0,115 (0,250)	-0,007 (0,968)	0,221 (0,079)	0,132 (0,189)	-0,020 (0,907)	0,220 (0,080)

Tabelas detalhadas

SMO₂ intra-operatória	0,049 (0,629)	0,149 (0,378)	-0,038 (0,769)	-0,098 (0,328)	-0,091 (0,594)	-0,104 (0,413)
---	------------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-25. Valores pós-operatórios vs variáveis dicotômicas

	Cortisol _{pós}			IGF-1 _{pós}		
	Sim N=	Não N=	Valor p ^a	Sim N=	Não N=	Valor p ^a
Gênero Masculino	19,61 [9,26]	26,98 [16,05]	<0,001	71,90 [59,52]	71,89 [67,30]	0,357
Consumo de tabaco	18,18 [8,15]	24,10 [14,53]	0,052	86,32 [49,23]	70,91 [65,49]	0,450
Consumo de álcool	20,71 [9,00]	27,80 [18,89]	0,003	69,11 [64,41]	77,91 [60,31]	0,894
Anestesia Geral	24,28 [14,24]	18,02 [14,32]	0,010	72,07 [55,55]	71,56 [79,61]	0,828
Propofol	23,75 [10,53]	18,71 [19,62]	0,287	72,94 [56,38]	69,78 [65,52]	0,972
Fentanil	23,58 [12,32]	17,34 [16,82]	0,080	72,94 [63,75]	64,26 [59,27]	0,415
Atropina	23,51 [15,35]	22,56 [12,7]	0,762	69,91 [37,04]	74,56 [66,92]	0,697
Succinilcolina	24,34 [13,9]	19,84 [14,54]	0,030	72,07 [53,54]	71,56 [69,42]	0,881
Hipotensão	24,6 [16,34]	21,56 [12,45]	0,068	69,51 [66,47]	72,94 [62,64]	0,477
Transfusão	28,78 [18,34]	21,2 [10,0]	0,016	61,82 [57,11]	76,81 [64,11]	0,126

a) Teste de Mann-Whitney

Tabela A-26. Modelo Linear Geral

Ln Cortisol _{pós}							
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	
Corrected Model	1,138a	2	0,569	2,653	0,075	0,051	
Intercept	10,476	1	10,476	48,851	<0,001	0,333	
Cortisol _{pré}	0,801	1	0,801	3,376	0,056	0,037	
PDM	0,539	1	0,539	2,514	0,116	0,025	
Error	21,016	98	0,214				
Total	997,146	101					
Corrected Total		100					

a. R Squared = 0,051 (Adjusted R Squared = 0,032)

Ln IGF-1_{pós}

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	0,341a	2	0,171	0,559	0,574	0,011
Intercept	618,670	1	618,670	2025,791	<0,001	0,954
ICC	0,099	1	0,099	0,324	0,570	0,003
NFP	0,339	1	0,339	1,111	0,294	0,011
Error	29,929	98	0,305			
Total	1906,538	101				
Corrected Total	30,270	100				

a. R Squared = 0,011 (Adjusted R Squared = -0,009)

2.2. Hemograma pós-operatório

Tabela A-27. Valores pós-operatórios vs hemograma pós-operatório

	Cortisol _{pós}			IGF-1 _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Leucócitos	0,195 (0,051)	0,239 (0,153)	0,032 (0,802)	-0,171 (0,087)	-0,177 (0,294)	-0,162 (0,202)
Hemoglobina	0,081 (0,420)	-0,054 (0,752)	0,140 (0,270)	0,092 (0,362)	0,019 (0,912)	0,091 (0,473)
VGM	-0,140 (0,164)	-0,155 (0,360)	-0,088 (0,490)	-0,006 (0,950)	-0,010 (0,953)	-0,019 (0,881)
Plaquetas	0,112 (0,265)	0,112 (0,511)	0,172 (0,174)	0,014 (0,887)	0,098 (0,564)	-0,021 (0,868)

Correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

3. Relação entre valores pós-operatórios e pré-operatórios:

Tabela A-28. Valores pós/pré-operatórios vs variáveis contínuas

	Cortisol _{pós/pré}			IGF-1 _{pós/pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,089 ^b (0,374)	-0,053 ^b (0,754)	0,127 ^b (0,317)	-0,131 ^b (0,193)	<0,001 ^b (1,000)	-0,213 ^b (0,091)
MMSE	-0,187 ^b (0,061)	-0,128 ^b (0,451)	-0,201 ^b (0,112)	-0,020 ^b (0,846)	0,007 ^b (0,969)	-0,045 ^b (0,724)
ICC	0,203 ^b	0,235 ^b	0,120 ^b	-0,227 ^b	-0,110 ^b	-0,336 ^b

Tabelas detalhadas

	(0,042)	(0,161)	(0,344)	(0,022)	(0,516)	(0,007)
IB	-0,131 ^a	-0,087 ^b	-0,092 ^b	0,101 ^b	0,024 ^b	0,178 ^b
	(0,191)	(0,609)	(0,472)	(0,313)	(0,887)	(0,158)
GDS	0,154 ^b	0,306 ^b	0,052 ^b	-0,144 ^b	-0,202 ^b	-0,122 ^b
	(0,124)	(0,065)	(0,681)	(0,150)	(0,230)	(0,336)
NF_{pré}	0,247^b	0,219 ^b	0,178 ^b	0,078 ^b	0,386^b	-0,181 ^b
	(0,013)	(0,193)	(0,160)	(0,440)	(0,019)	(0,152)
ADS_{pré}	0,220^b	0,381^b	0,114 ^b	-0,053 ^b	0,025 ^b	-0,129 ^b
	(0,027)	(0,020)	(0,371)	(0,600)	(0,883)	(0,308)
Duração da cirurgia	0,024 ^b	0,115 ^b	-0,161 ^b	-0,132 ^b	-0,233 ^b	-0,090 ^b
	(0,808)	(0,500)	(0,204)	(0,189)	(0,165)	(0,478)
FCM intra-operatória	0,206^b	0,146 ^b	0,170 ^b	-0,195 ^b	-0,481^b	-0,052 ^b
	(0,039)	(0,388)	(0,180)	(0,051)	(0,003)	(0,681)
PASM intra-operatória	0,093 ^b	-0,071 ^b	0,213 ^b	0,125 ^b	0,209 ^b	0,103 ^b
	(0,353)	(0,675)	(0,092)	(0,213)	(0,214)	(0,420)
PADM intra-operatória	0,170 ^b	-0,017 ^b	0,317^b	0,045 ^b	-0,007 ^b	0,070 ^b
	(0,088)	(0,920)	(0,011)	(0,658)	(0,967)	(0,585)
SMO₂ intra-operatória	-0,055 ^b	0,015 ^b	-0,134 ^b	-0,008 ^b	0,199 ^b	-0,122 ^b
	(0,586)	(0,930)	(0,291)	(0,933)	(0,237)	(0,337)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-29. Valores pós/pré-operatórios vs variáveis dicotômicas

	Cortisol _{pós/pré}			IGF-1 _{pós/pré}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a
Gênero Masculino	1,53 [1,12]	2,26 [1,21]	0,001	0,69 [0,31]	0,66 [0,47]	0,541
Consumo de tabaco	N= 19 1,06 [1,03]	N= 82 1,79 [1,36]	0,009	N= 19 0,70 [0,35]	N= 82 0,65 [0,41]	0,482
Consumo regular de álcool	N= 55 1,57 [1,09]	N= 46 1,92 [1,24]	<0,001	N= 55 0,63 [0,42]	N= 46 0,68 [0,35]	0,495
Anestesia Geral	N= 68 1,78 [1,26]	N= 33 1,57 [1,27]	0,307	N= 68 0,69 [0,44]	N= 33 0,63 [0,31]	0,307
Propofol	N= 63 1,77 [1,24]	N= 38 1,70 [1,48]	0,861	N= 63 0,68 [0,45]	N= 38 0,67 [0,29]	0,614
Fentanil	N= 87 1,69 [1,03]	N= 14 2,28 [1,96]	0,366	N= 87 0,69 [0,38]	N= 14 0,58 [0,45]	0,185
Atropina	N= 25 1,78 [1,53]	N= 76 1,70 [1,23]	0,956	N= 25 0,70 [0,38]	N= 76 0,65 [0,41]	0,519
Succinilcolina	N= 56 1,78 [1,50]	N= 45 1,57 [1,17]	0,206	N= 56 0,69 [0,42]	N= 45 0,63 [0,35]	0,315
Hipotensão	N= 38 1,79 [1,40]	N= 63 1,71 [1,17]	0,737	N= 38 0,63 [0,43]	N= 63 0,69 [0,38]	0,373
Transfusão	N= 31 2,05 [1,45]	N= 70 1,62 [1,09]	0,039	N= 31 0,63 [0,41]	N= 70 0,63 [0,38]	0,320

a) Teste de Mann-Whitney

Tabelas detalhadas

Tabela A-30. Modelo Linear Geral

Ln Cortisol_{pós/pré}						
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Corrected Model	11,389a	18	0,633	1,821	0,036	
Intercept	0,103	1	0,103	0,298	0,587	
Idade	0,001	1	0,001	0,002	0,967	
ICC	0,019	1	0,019	0,054	0,816	
IB	0,072	1	0,072	0,207	0,650	
MMSE	0,627	1	0,627	1,806	0,183	
GDS	0,073	1	0,073	0,210	0,648	
NFP	0,234	1	0,234	0,672	0,415	
ADS	0,608	1	0,608	1,750	0,190	
Anestesia geral	0,115	1	0,115	0,331	0,567	
Duração da cirurgia	0,082	1	0,082	0,237	0,627	
FCM	0,029	1	0,029	0,084	0,773	
PSM	0,050	1	0,050	0,143	0,706	
PDM	1,268	1	1,268	3,652	0,060	
SO2	0,114	1	0,114	0,328	0,568	
Gênero	0,593	1	0,593	1,706	0,195	
Consumo álcool	0,805	1	0,805	2,318	0,132	
Consumo tabaco	0,042	1	0,042	0,121	0,729	
Hipotensão	0,090	1	0,090	0,258	0,613	
Transfusão	0,237	1	0,237	0,682	0,411	
Error	28,484	82	0,347			
Total	61,151	101				
Corrected Total	39,873	100				

a. R Squared = 0,286 (Adjusted R Squared = 0,129)

Ln IGF-1_{pós/pré}						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	1,894a	2	0,947	5,538	0,005	0,102
Intercept	8,082	1	8,082	47,257	<0,001	0,325
ICC	1,447	1	1,447	8,463	0,004	0,079
NFP	1,341	1	1,341	7,839	0,006	0,074
Error	16,761	98	0,171			
Total	34,950	101				
Corrected Total	18,655	100				

a. R Squared = 0,102 (Adjusted R Squared = 0,083)

Capítulo VIII

Marcadores de lesão do Sistema Nervoso Central

I. JAM-1

1. Relação entre JAM-1 e outras variáveis

1.1. Variáveis clínicas, demográficas e peri-operatórias

Tabela A-31. Valores pré e pós-operatórios vs variáveis contínuas

	JAM-1 _{pré}			JAM-1 _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,080 (0,425)	-0,023 (0,890)	0,116 (0,363)	0,010 (0,918)	-0,100 (0,555)	0,071 (0,576)
MMSE	0,011 (0,917)	0,028 (0,871)	0,022 (0,863)	0,037 (0,713)	0,183 (0,279)	-0,017 (0,894)
ICC	0,048 (0,633)	0,119 (0,482)	0,004 (0,977)	0,116 (0,250)	0,227 (0,176)	0,066 (0,605)
IB	0,127 (0,207)	0,069 (0,686)	0,195 (0,122)	-0,007 (0,947)	-0,083 (0,626)	0,079 (0,533)
GDS	0,016 (0,877)	0,105 (0,535)	-0,045 (0,721)	-0,011 (0,910)	0,015 (0,929)	-0,045 (0,725)
NF_{pré}	0,082 (0,413)	0,207 (0,219)	-0,011 (0,932)	-0,105 (0,297)	0,111 (0,512)	-0,243 (0,053)
ADS_{pré}	0,118 (0,238)	0,151 (0,373)	0,062 (0,627)	-0,065 (0,520)	-0,060 (0,723)	-0,066 (0,603)

Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-32. Valores pré e pós-operatórios vs variáveis dicotômicas

	JAM-1 _{pré}			JAM-1 _{pós}		
	Sim N=	Não N=	Valor p ^a	Sim N=	Não N=	Valor p ^a
Género Masculino	204,61 [249,71] N= 50	239,35 [472,27] N= 51	0,069	196,91 [267,96] N= 50	189,86 [379,42] N= 51	0,117
Consumo de tabaco	186,41 [222,01] N= 19	221,77 [375,62] N= 82	0,162	122,44 [267,59] N= 19	154,62 [363,49] N= 82	0,352
Consumo regular de álcool	196,39 [242,62] N= 55	304,74 [586,07] N= 46	0,008	129,59 [246,15] N= 55	199,83 [432,77] N= 46	0,020
Anestesia Geral				153,69 [337,96] N= 68	153,69 [327,61] N= 33	0,789
Propofol				153,69 [326,17] N= 63	154,61 [358,27] N= 38	0,969
Fentanil				151,84 [321,56] N= 87	230,12 [355,50] N= 14	0,144
Atropina				151,84 [278,90] N= 25	153,69 [368,82] N= 76	0,626
Succinilcolina				153,69 [357,47] N= 56	153,69 [300,64] N= 45	0,795
Hipotensão				160,14 [232,20] N= 38	149,88 [366,71] N= 63	0,760
Transusão				203,83 [323,88] N= 31	145,61 [338,90] N= 70	0,169

a) Teste de Mann-Whitney

Tabela A-33. Modelo Linear Geral

Ln JAM-1 _{pré}							
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	
Corrected Model	11,277a	1	11,277	9,649	0,002	0,089	
Intercept	3040,015	1	3040,015	2601,161	<0,001	0,963	
Consumo álcool	11,277	1	11,277	9,649	0,002	0,089	
Error	115,703	99	1,169				
Total	3158,155	101					
Corrected Total	126,980	100					

a. R Squared = 0,089 (Adjusted R Squared = 0,080)

1.2. Bioquímica e hemograma

Tabela A-34. Valores pré e pós-operatórios vs bioquímica e hemograma

	JAM _{pré}					
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Sódio	0,047 (0,641)	0,038 (0,822)	0,064 (0,617)	0,195 (0,050)	0,168 (0,321)	0,180 (0,154)

Tabelas detalhadas

Potássio	0,026 (0,794)	0,078 (0,647)	0,026 (0,841)	Bilirrubina total	0,197 (0,048)	0,148 (0,381)	0,202 (0,110)
Cloro	0,154 (0,124)	0,131 (0,440)	0,119 (0,347)	AST	0,095 (0,344)	-0,080 (0,637)	0,195 (0,124)
Cálcio	0,113 (0,263)	0,049 (0,774)	0,199 (0,115)	LDH	0,011 (0,915)	-0,091 (0,592)	0,034 (0,793)
BUN	0,101 (0,317)	0,079 (0,641)	0,082 (0,521)	Creatina cinase	-0,192 (0,054)	-0,128 (0,450)	-0,200 (0,112)
Cr	0,053 (0,602)	-0,030 (0,861)	0,11 (0,382)	INR	0,155 (0,121)	0,023 (0,892)	0,185 (0,144)
BUN/Cr	-0,001 (0,991)	0,046 (0,786)	-0,052 (0,684)	Leucócitos	0,044 (0,663)	0,053 (0,754)	0,086 (0,500)
Glicose	-0,103 (0,308)	0,059 (0,729)	-0,172 (0,173)	Hemoglobina	-0,211 (0,034)	-0,149 (0,378)	-0,137 (0,281)
Osmolaridade	0,042 (0,679)	0,072 (0,671)	0,024 (0,850)	VGM	-0,054 (0,593)	-0,100 (0,555)	-0,016 (0,903)
ALT	-0,007 (0,948)	-0,027 (0,873)	0,038 (0,763)	Plaquetas	0,043 (0,670)	0,034 (0,841)	0,093 (0,467)
Fosfatase Alcalina	0,197 (0,048)	0,148 (0,381)	0,202 (0,110)				
JAM_{pós}							
Leucócitos	0,082 (0,416)	0,252 (0,132)	-0,049 (0,701)	Hemoglobina	-0,150 (0,134)	-0,198 (0,241)	-0,140 (0,271)
VGM	-0,154 (0,124)	-0,245 (0,143)	-0,112 (0,376)	Plaquetas	-0,094 (0,352)	-0,131 (0,440)	-0,045 (0,722)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-35. Valores pós-operatórios vs variáveis intra-operatórias

	Duração da cirurgia	FCM intra-operatória	PASM intra-operatória	PADM intra-operatória	SMO ₂ intra-operatória
Amostra Total	0,243 (0,014)	0,201 (0,044)	-0,132 (0,187)	-0,026 (0,793)	0,024 (0,812)
Com Delirium	0,342 (0,039)	0,201 (0,234)	-0,112 (0,511)	0,043 (0,801)	-0,239 (0,153)
Sem Delirium	0,176 (0,164)	0,200 (0,114)	-0,151 (0,234)	-0,097 (0,444)	0,139 (0,274)

Correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-36. Modelo Linear Geral

Ln JAM-1 _{pós}							
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	
Corrected Model	8,334a	2	4,167	2,610	0,079	0,051	
Intercept	168,006	1	168,006	105,238	<0,001	0,518	
ICC	2,791	1	2,791	1,748	0,189	0,018	
Duração da cirurgia	4,926	1	4,926	3,086	0,082	0,031	
Error	156,451	98	1,596				
Total	2847,214	101					
Corrected Total	164,785	100					

a. R Squared = 0,051 (Adjusted R Squared = 0,031)

1.3. Relação entre valores pós/pré-operatórios (JAM-1_{pós/pré}) e outras variáveis

Tabela A-37. Valores pós/pré-operatórios vs variáveis contínuas

	JAM-1 _{pós/pré}				JAM-1 _{pós/pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium		Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	-0,055 (0,587)	-0,095 (0,575)	-0,035 (0,782)	Duração da cirurgia	0,130 (0,194)	0,003 (0,987)	0,216 (0,086)
MMSE	-0,082 (0,415)	-0,015 (0,932)	-0,114 (0,368)	FCM	0,151 (0,131)	0,152 (0,370)	0,151 (0,234)
ICC	0,126 (0,211)	0,214 (0,203)	0,080 (0,532)	PASM	0,111 (0,269)	0,035 (0,835)	0,189 (0,135)
IB	-0,129 (0,200)	-0,213 (0,207)	-0,059 (0,645)	PADM	-0,017 (0,867)	-0,085 (0,618)	0,024 (0,853)
GDS	0,055 (0,586)	0,140 (0,409)	-0,010 (0,937)	SMO₂	-0,011 (0,909)	0,031 (0,856)	0,014 (0,913)
NF_{pré}	-0,208 (0,037)	-0,054 (0,750)	-0,337 (0,006)				
ADS_{pré}	-0,187 (0,061)	-0,192 (0,254)	-0,196 (0,120)				

Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabelas detalhadas

Tabela A-38. Valores pós/pré-operatórios vs variáveis dicotômicas

	JAM-1 _{pós/pré}				JAM-1 _{pós/pré}		
	Sim	Não	Valor p ^a		Sim	Não	Valor p ^a
Gênero Masculino	N= 50 0,72 [0,91]	N= 51 0,63 [0,37]	0,356	Fentanil	N= 87 0,67 [0,54]	N= 14 0,70 [1,25]	0,345
Consumo de tabaco	N= 19 0,70 [1,16]	N= 82 0,67 [0,52]	0,903	Atropina	N= 25 0,61 [0,43]	N= 76 0,70 [0,78]	0,333
Consumo de álcool	N= 55 0,70 [0,96]	N= 46 0,67 [0,39]	0,653	Succinilcolina	N= 56 0,62 [0,35]	N= 45 0,75 [0,97]	0,104
Anestesia Geral	N= 68 0,65 [0,50]	N= 33 0,75 [0,96]	0,213	Hipotensão	N= 38 0,58 [0,59]	N= 63 0,70 [0,54]	0,351
Propofol	N= 63 0,66 [0,52]	N= 38 0,72 [0,98]	0,296	Transfusão	N= 31 0,63 [0,56]	N= 70 0,70 [0,57]	0,707

a) Teste de Mann-Whitney

Tabelas detalhadas

II. NSE e S-100 β

1. Relação entre valores pré-operatórios e outras variáveis

1.1. Variáveis clínicas e demográficas

Tabela A-39. Valores pré-operatórios vs variáveis contínuas

	NSE _{pré}			S-100 β _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,026 (0,798)	0,261 (0,119)	-0,078 (0,540)	-0,80 (0,428)	-0,130 (0,443)	-0,059 (0,644)
MMSE	0,044 (0,662)	-0,092 (0,590)	0,087 (0,493)	0,195 (0,051)	0,378 (0,021)	0,113 (0,375)
ICC	0,004 (0,966)	0,168 (0,319)	-0,090 (0,479)	0,011 (0,912)	-0,010 (0,954)	-0,005 (0,969)
IB	-0,060 (0,554)	-0,022 (0,895)	-0,087 (0,493)	0,095 (0,344)	0,033 (0,845)	0,093 (0,465)
GDS	-0,085 (0,399)	0,079 (0,642)	-0,154 (0,226)	-0,294 (0,003)	-0,428 (0,008)	-0,206 (0,103)
NF_{pré}	0,119 (0,235)	0,112 (0,509)	0,117 (0,355)	0,183 (0,067)	0,036 (0,832)	0,300 (0,016)
ADS_{pré}	0,124 (0,217)	0,147 (0,386)	0,111 (0,384)	0,067 (0,503)	-0,052 (0,759)	0,166 (0,189)

a) Coeficiente de correlação de Pearson (significância do teste bilateral); b) Coeficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-40. Valores pré-operatórios vs variáveis dicotômicas

	NSE _{pré}			S-100 β _{pré}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a
Género Masculino	3,71 [2,79]	4,05 [2,45]	0,320	52,06 [20,42]	56,34 [29,79]	0,176
Consumo de tabaco	N= 19 3,75 [2,35]	N= 82 3,89 [2,72]	0,712	N= 19 57,16 [17,93]	N= 82 52,92 [28,64]	0,738
Consumo de álcool	N= 55 3,68 [2,74]	N= 46 4,12 [2,74]	0,140	N= 55 51,97 [22,31]	N= 46 59,12 [31,17]	0,039

a) Teste de Mann-Whitney

Tabela A-41. Modelo Linear Geral

Ln NSE _{pré}						
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Corrected Model	3,270a	10	0,327	0,718	0,074	
Intercept	1,561	1	1,561	3,429	0,037	
Idade	0,034	1	0,034	0,074	0,786	
ICC	0,192	1	0,192	0,422	0,517	
IB	0,210	1	0,210	0,462	0,499	
MMSE	0,212	1	0,212	0,466	0,496	
GDS	0,698	1	0,698	1,533	0,219	
NFP	0,156	1	0,156	0,343	0,559	
ADS	0,048	1	0,048	0,106	0,745	
Género	0,015	1	0,015	0,032	0,858	
Consumo álcool	0,859	1	0,859	1,886	0,173	
Consumo tabaco	0,501	1	0,501	1,101	0,297	
Error	40,988	90	0,455			
Total	210,124	101				
Corrected Total	44,257	100				

a. R Squared = 0,074 (Adjusted R Squared = -0,029)

Ln S-100 β _{pré}						
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	1,658a	1	1,658	6,151	0,015	0,058
Intercept	584,139	1	584,139	2167,135	<0,001	0,956
GDS	1,658	1	1,658	6,151	0,015	0,058
Error	26,685	99	0,270			
Total	1639,782	101				
Corrected Total	28,343	100				

a. R Squared = 0,058 (Adjusted R Squared = 0,049)

1.2. Bioquímica e hemograma pré-operatório

Tabela A-42. Valores pré-operatórios vs bioquímica e hemograma pré-operatórios

	NSE _{pré}			S-100 β _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Sódio	0,010 (0,918)	0,041 (0,812)	-0,032 (0,801)	0,138 (0,168)	0,020 (0,907)	0,222 (0,079)
Potássio	-0,083 (0,408)	-0,220 (0,190)	-0,013 (0,918)	-0,198 (0,048)	-0,562 (<0,001)	-0,023 (0,857)

Tabelas detalhadas

Cloro	-0,094 (0,351)	0,032 (0,850)	-0,186 (0,142)	0,025 (0,806)	0,047 (0,783)	0,021 (0,869)
Cálcio	-0,053 (0,599)	-0,144 (0,395)	0,013 (0,921)	-0,015 (0,885)	-0,254 (0,129)	0,106 (0,403)
Azoto ureico, BUN	0,140 (0,161)	0,167 (0,324)	0,136 (0,283)	0,052 (0,607)	-0,116 (0,494)	0,152 (0,230)
Creatinina, Cr	-0,109 (0,278)	-0,161 (0,341)	-0,068 (0,591)	-0,100 (0,319)	-0,229 (0,173)	-0,005 (0,968)
BUN/Cr	0,219 (0,028)	0,239 (0,154)	0,203 (0,107)	0,171 (0,088)	0,155 (0,358)	0,189 (0,134)
Glicose	-0,130 (0,196)	0,055 (0,748)	-0,240 (0,056)	-0,241 (0,015)	-0,220 (0,191)	-0,302 (0,015)
Osmolaridade	-0,035 (0,727)	0,042 (0,805)	-0,079 (0,534)	0,020 (0,840)	-0,063 (0,710)	-0,079 (0,534)
ALT	0,131 (0,192)	-0,095 (0,577)	0,233 (0,063)	-0,021 (0,839)	0,065 (0,703)	-0,099 (0,435)
Fosfatase Alcalina	0,119 (0,236)	0,206 (0,221)	0,107 (0,402)	0,140 (0,163)	0,157 (0,353)	0,113 (0,376)
γ-GT	0,147 (0,141)	0,138 (0,415)	0,146 (0,248)	0,170 (0,089)	0,030 (0,858)	0,237 (0,059)
Bilirrubina total	0,243 (0,014)	0,409 (0,012)	0,164 (0,194)	0,069 (0,492)	0,173 (0,306)	-0,008 (0,948)
AST	0,176 (0,078)	0,044 (0,794)	0,218 (0,083)	0,089 (0,378)	0,092 (0,586)	0,058 (0,650)
LDH	0,178 (0,076)	0,025 (0,883)	0,229 (0,069)	0,134 (0,180)	0,322 (0,052)	0,018 (0,885)
Creatina cinase	-0,080 (0,427)	-0,138 (0,415)	-0,038 (0,764)	-0,097 (0,332)	-0,006 (0,973)	-0,211 (0,094)
INR	0,048 (0,632)	0,137 (0,418)	0,011 (0,934)	-0,129 (0,200)	-0,035 (0,838)	-0,142 (0,263)
Leucócitos	-0,038 (0,709)	-0,070 (0,681)	-0,013 (0,916)	-0,091 (0,367)	-0,025 (0,883)	-0,162 (0,201)
Hemoglobina	0,107 (0,289)	-0,063 (0,711)	0,232 (0,065)	0,026 (0,800)	0,086 (0,613)	-0,008 (0,948)
VGM	0,185 (0,064)	0,112 (0,509)	0,242 (0,054)	0,034 (0,734)	0,200 (0,234)	-0,049 (0,700)
Plaquetas	0,246 (0,013)	-0,066 (0,699)	0,405 (0,001)	-0,126 (0,209)	-0,205 (0,224)	-0,089 (0,483)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

2. Relação entre valores pós-operatórios e outras variáveis

2.1. Variáveis clínicas, demográficas e peri-operatórias

Tabela A-43. Valores pós-operatórios vs variáveis contínuas

	NSE _{pós}			S-100β _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,207 (0,038)	0,201 (0,232)	0,202 (0,109)	0,110 (0,272)	-0,165 (0,330)	0,267 (0,033)
MMSE	-0,200 (0,045)	-0,195 (0,247)	-0,219 (0,083)	0,006 (0,951)	0,246 (0,142)	-0,066 (0,604)
ICC	0,064 (0,523)	0,143 (0,399)	0,014 (0,915)	0,136 (0,174)	0,031 (0,856)	0,268 (0,032)
IB	-0,076 (0,452)	-0,079 (0,643)	-0,062 (0,626)	-0,164 (0,102)	0,059 (0,729)	-0,260 (0,038)
GDS	0,081 (0,420)	-0,029 (0,863)	0,147 (0,245)	0,019 (0,850)	-0,380 (0,020)	0,240 (0,056)
NF _{pré}	-0,122 (0,223)	-0,113 (0,505)	-0,149 (0,241)	0,189 (0,058)	0,059 (0,729)	0,268 (0,032)
ADS _{pré}	0,151 (0,133)	0,291 (0,080)	0,065 (0,611)	0,084 (0,403)	0,057 (0,737)	0,121 (0,341)
Duração da cirurgia	0,076 (0,448)	0,175 (0,299)	0,001 (0,991)	0,111 (0,271)	-0,154 (0,364)	0,247 (0,049)
FCM intra-operatória	0,138 (0,167)	0,208 (0,216)	0,113 (0,372)	-0,069 (0,496)	-0,090 (0,598)	-0,062 (0,626)
PASM intra-operatória	0,006 (0,954)	0,031 (0,857)	-0,025 (0,845)	-0,084 (0,401)	0,030 (0,861)	-0,187 (0,140)
PADM intra-operatória	0,065 (0,515)	0,201 (0,454)	<0,001 (1,000)	-0,038 (0,707)	0,127 (0,454)	-0,163 (0,199)
SMO ₂ intra-operatória	-0,200 (0,045)	-0,287 (0,085)	-0,147 (0,248)	0,003 (0,974)	-0,028 (0,870)	0,003 (0,983)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-44. Valores pós-operatórios vs variáveis dicotômicas

	NSE _{pós}			S100β _{pós}		
	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a	Sim N= 50	Não N= 51	Valor p ^a
Gênero Masculino	4,48 [2,59]	3,89 [2,35]	0,654	68,44 [47,95]	84,08 [76,58]	0,048
Consumo de tabaco	N= 19 4,49 [2,81]	N= 82 4,04 [2,33]	0,495	N= 19 65,70 [51,92]	N= 82 82,48 [56,87]	0,696

Tabelas detalhadas

Consumo regular de álcool	N= 55 4,47 [2,93]	N= 46 4,10 [2,21]	0,638	N= 55 70,04 [56,58]	N= 46 90,12 [53,33]	0,048
Défices visuais	N= 53 4,39 [2,16]	N= 48 4,36 [2,91]	0,503	N= 53 80,08 [53,68]	N= 48 70,67 [56,06]	0,293
Défices auditivos	N= 16 3,84 [2,24]	N= 85 4,49 [2,69]	0,142	N= 16 58,01 [55,73]	N= 85 82,15 [51,68]	0,084
Anestesia Geral	N= 68 4,48 [2,66]	N= 33 4,14 [2,00]	0,758	N= 68 83,96 [61,83]	N= 33 70,37 [44,31]	0,027
Propofol	N= 63 4,49 [2,72]	N= 38 4,12 [1,93]	0,793	N= 63 83,83 [58,50]	N= 38 72,60 [45,12]	0,229
Fentanil	N= 87 4,49 [2,52]	N= 14 3,64 [2,24]	0,225	N= 87 82,82 [54,49]	N= 14 66,28 [41,85]	0,051
Atropina	N= 25 3,89 [2,79]	N= 76 4,49 [2,33]	0,519	N= 25 70,97 [62,33]	N= 76 79,08 [55,37]	0,452
Succinilcolina	N= 56 4,43 [2,35]	N= 45 4,23 [2,69]	0,816	N= 56 83,96 [57,89]	N= 45 76,67 [45,14]	0,286
Hipotensão	N= 38 4,53 [3,0]	N= 63 4,11 [2,34]	0,371	N= 38 84,97 [63,51]	N= 63 76,67 [54,38]	0,253
Transfusão	N= 31 4,39 [2,97]	N= 70 4,35 [2,14]	0,529	N= 31 70,37 [54,38]	N= 70 81,44 [55,94]	0,746

a) Teste de Mann-Whitney

2.2. Hemograma pós-operatório

Tabela A-45. Valores pós-operatório vs hemograma pós-operatório

	NSE _{pós}			S100β _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Leucócitos	0,113 (0,261)	0,185 (0,272)	0,035 (0,786)	-0,026 (0,794)	-0,249 (0,137)	0,057 (0,653)
Hemoglobina	0,120 (0,230)	0,071 (0,676)	0,141 (0,265)	-0,135 (0,179)	-0,252 (0,132)	-0,083 (0,467)
VGM	0,081 (0,418)	0,124 (0,463)	0,090 (0,481)	0,101 (0,314)	0,188 (0,265)	0,034 (0,789)
Plaquetas	-0,108 (0,282)	-0,301 (0,070)	0,017 (0,891)	-0,332 (0,001)	-0,305 (0,067)	-0,336 (0,007)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-46. Modelo Linear Geral

Ln NSE _{pós}						
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	5,477a	2	2,738	14,217	<0,001	0,225
Intercept	5,574	1	5,574	28,941	<0,001	0,228
Ln NSE _{pré}	3,883	1	3,883	10,160	<0,001	0,171
MMSE	1,622	1	1,622	8,420	0,005	0,079
Error	18,875	98	0,193			
Total	241,827	101				
Corrected Total	24,352	100				

a. R Squared = 0,225 (Adjusted R Squared = 0,209)

Ln S100β _{pós}						
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	2,152a	1	2,152	6,294	0,014	0,060
Intercept	18,534	1	18,534	54,195	<0,001	0,354
Ln S100β _{pré}	2,152	1	2,152	6,294	0,014	0,060
Error	33,856	99	0,342			
Total	1955,139	101				
Corrected Total	36,009	100				

a. R Squared = 0,060 (Adjusted R Squared = 0,050)

3. Relação entre valores pós/pré-operatórios vs outras variáveis

Tabela A-47. Valores pós/pré-operatórios vs variáveis contínuas

	NSE _{pós/pré}			S100β _{pós/pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Idade	0,167 (0,096)	-0,063 (0,713)	0,258 (0,039)	0,110 (0,272)	-0,165 (0,330)	0,267 (0,033)
MMSE	-0,178 (0,074)	-0,075 (0,660)	-0,205 (0,104)	0,006 (0,951)	0,246 (0,142)	-0,066 (0,604)
ICC	0,090 (0,369)	-0,043 (0,799)	0,153 (0,228)	0,136 (0,174)	-0,031 (0,856)	0,268 (0,032)
IB	-0,018 (0,862)	-0,096 (0,572)	0,057 (0,655)	-0,164 (0,102)	0,059 (0,729)	-0,260 (0,038)
GDS	0,194 (0,052)	-0,036 (0,833)	0,298 (0,017)	0,019 (0,850)	-0,380 (0,020)	0,240 (0,056)
NF _{pré}	-0,143	-0,079	-0,175	0,189	0,059	0,268

Tabelas detalhadas

	(0,152)	(0,643)	(0,166)	(0,058)	(0,729)	(0,032)
ADS_{pré}	0,026	0,147	-0,028	0,084	0,057	0,121
	(0,793)	(0,386)	(0,827)	(0,403)	(0,737)	(0,341)
Duração da cirurgia	0,022	-0,003	-0,003	0,096	-0,179	-0,179
	(0,830)	(0,985)	(0,985)	(0,339)	(0,288)	(0,288)
FCM intra-operatória	0,080	-0,069	-0,069	-0,119	-0,101	-0,101
	(0,426)	(0,686)	(0,686)	(0,235)	(0,553)	(0,553)
PASM intra-operatória	0,018	0,048	0,048	-0,013	0,058	0,058
	(0,859)	(0,778)	(0,778)	(0,898)	(0,734)	(0,734)
PADM intra-operatória	-0,135	0,108	0,108	0,012	0,130	0,130
	(0,178)	(0,523)	(0,523)	(0,908)	(0,443)	(0,443)
SMO₂ intra-operatória	-0,041	-0,130	-0,130	-0,054	0,078	0,078
	(0,681)	(0,444)	(0,444)	(0,590)	(0,648)	(0,648)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-48. Valores pós/pré-operatórios vs variáveis dicotômicas

	NSE _{pós/pré}			S100β _{pós/pré}		
	Sim	Não	Valor p ^a	Sim	Não	Valor p ^a
Gênero Masculino	N= 50 1,46 [0,83]	N= 51 1,11 [1,0]	0,277	N= 50 1,27 [0,70]	N= 51 1,51 [0,91]	0,292
Consumo de tabaco	N= 19 1,18 [0,78]	N= 82 1,29 [0,97]	0,781	N= 19 1,15 [0,91]	N= 82 1,34 [0,86]	0,532
Consumo regular de álcool	N= 55 1,45 [0,92]	N= 46 1,11 [0,92]	0,398	N= 55 1,29 [0,82]	N= 46 1,38 [0,89]	0,592
Anestesia Geral	N= 68 1,13 [0,85]	N= 33 1,46 [1,25]	0,027	N= 68 1,38 [0,99]	N= 33 1,19 [0,63]	0,128
Propofol	N= 63 1,07 [0,78]	N= 38 1,52 [1,17]	0,006	N= 63 1,29 [1,03]	N= 38 1,28 [0,65]	0,684
Fentanil	N= 87 1,17 [0,87]	N= 14 1,60 [1,83]	0,034	N= 87 1,33 [0,92]	N= 38 1,14 [0,65]	0,114
Atropina	N= 25 1,06 [0,89]	N= 76 1,44 [0,94]	0,075	N= 25 1,29 [0,87]	N= 76 1,28 [0,85]	0,587
Succinilcolina	N= 56 1,13 [0,79]	N= 45 1,46 [1,34]	0,118	N= 56 1,31 [0,97]	N= 45 1,27 [0,80]	0,257
Hipotensão	N= 38 1,13 [0,85]	N= 63 1,41 [0,92]	0,475	N= 38 1,31 [0,96]	N= 63 1,29 [0,83]	0,394
Transusão	N= 31 1,40 [1,19]	N= 70 1,15 [0,88]	0,310	N= 31 1,19 [0,78]	N= 70 1,38 [1,03]	0,226

a) Teste de Mann-Whitney

Tabelas detalhadas

Tabela A-49. Modelo Linear Geral

Ln NSE _{pós/pré}						
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Corrected Model	8,551a	18	0,475	1,148	0,324	
Intercept	0,055	1	0,055	0,132	0,718	
Idade	0,029	1	0,029	0,070	0,792	
ICC	0,068	1	0,068	0,165	0,686	
IB	0,229	1	0,229	0,552	0,459	
MMSE	0,688	1	0,688	1,662	0,201	
GDS	0,062	1	0,062	0,151	0,699	
NFP	0,614	1	0,614	1,483	0,227	
ADS	0,279	1	0,279	0,674	0,414	
Anestesia geral	0,708	1	0,708	1,710	0,195	
Duração da cirurgia	0,708	1	0,708	1,710	0,195	
FCM	0,174	1	0,174	0,420	0,519	
PSM	0,705	1	0,705	1,704	0,195	
PDM	0,363	1	0,363	0,876	0,352	
SO2	0,093	1	0,093	0,226	0,636	
Gênero	0,090	1	0,090	0,217	0,643	
Consumo álcool	0,222	1	0,222	0,537	0,466	
Consumo tabaco	0,060	1	0,060	0,145	0,704	
Hipotensão	0,590	1	0,590	1,424	0,236	
Transfusão	0,230	1	0,230	0,555	0,458	
Error	33,935	82	0,414			
Total	45,976	101				
Corrected Total	42,486	100				

a. R Squared = 0,201 (Adjusted R Squared = 0,026)

Ln S100β _{pós/pré}						
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Corrected Model	8,225a	18	0,457	0,925	0,552	
Intercept	0,013	1	0,013	0,027	0,870	
Idade	1,456	1	1,456	2,947	0,090	
ICC	0,159	1	0,159	0,322	0,572	
IB	0,462	1	0,462	0,935	0,336	
MMSE	0,016	1	0,016	0,032	0,858	
GDS	0,352	1	0,352	0,712	0,401	
NFP	0,181	1	0,181	0,366	0,547	
ADS	0,009	1	0,009	0,019	0,890	
Anestesia geral	0,536	1	0,536	1,084	0,301	
Duração da cirurgia	0,074	1	0,074	0,151	0,699	
FCM	0,773	1	0,773	1,566	0,214	
PSM	0,366	1	0,366	0,741	0,392	
PDM	0,347	1	0,347	0,702	0,405	
SO2	0,029	1	0,029	0,059	0,809	
Gênero	0,003	1	0,003	0,005	0,943	
Consumo álcool	0,267	1	0,267	0,541	0,464	
Consumo tabaco	0,024	1	0,024	0,049	0,825	
Hipotensão	0,013	1	0,013	0,027	0,870	
Transfusão	1,467	1	1,467	2,969	0,089	
Error	40,505	82	0,494			
Total	62,164	101				
Corrected Total	48,731	100				

a. R Squared = 0,169 (Adjusted R Squared = -0,014)

Capítulo IX

Avaliação integrada dos biomarcadores

1. Valores pré-operatórios

Tabela A-50. Marcadores de atividade colinésterásica plasmática vs outros marcadores

	AChE _{pré}			BuChE _{pré}			BzChE _{pré}			ASAE _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
CRP _{pré}	0,072 (0,474)	0,200 (0,236)	0,013 (0,918)	0,010 (0,923)	0,130 (0,442)	-0,036 (0,777)	-0,063 (0,534)	-0,017 (0,920)	-0,083 (0,517)	0,189 (0,059)	0,234 (0,162)	0,173 (0,172)
IL-1 β _{pré}	0,115 (0,252)	-0,033 (0,846)	0,171 (0,177)	0,172 (0,086)	0,043 (0,803)	0,209 (0,097)	0,215 (0,031)	0,077 (0,652)	0,288 (0,021)	0,074 (0,462)	0,094 (0,581)	0,046 (0,718)
TNF- α _{pré}	0,108 (0,284)	-0,186 (0,272)	0,265 (0,034)	0,125 (0,214)	-0,131 (0,440)	0,256 (0,041)	0,168 (0,094)	-0,099 (0,561)	0,331 (0,008)	0,091 (0,363)	0,043 (0,801)	0,091 (0,477)
IL-6 _{pré}	0,030 (0,768)	-0,119 (0,483)	0,104 (0,415)	0,054 (0,590)	-0,072 (0,673)	0,111 (0,381)	0,054 (0,593)	-0,094 (0,579)	0,160 (0,205)	0,122 (0,224)	0,053 (0,755)	0,125 (0,325)
IL-8 _{pré}	-0,027 (0,789)	-0,055 (0,746)	-0,002 (0,985)	0,039 (0,698)	0,004 (0,983)	0,079 (0,534)	<0,001 (0,996)	-0,101 (0,552)	0,075 (0,554)	0,095 (0,346)	-0,023 (0,891)	0,196 (0,122)
IL-10 _{pré}	0,202 (0,043)	0,151 (0,373)	0,233 (0,064)	0,255 (0,010)	0,229 (0,172)	0,268 (0,032)	0,260 (0,009)	0,138 (0,416)	0,343 (0,005)	0,169 (0,092)	0,204 (0,226)	0,126 (0,320)
MCP-1 _{pré}	0,039 (0,697)	-0,148 (0,383)	0,064 (0,617)	0,056 (0,576)	-0,125 (0,461)	0,082 (0,521)	0,149 (0,138)	-0,031 (0,854)	0,179 (0,157)	0,090 (0,371)	0,189 (0,263)	<0,001 (0,995)
RANTES _{pré}	-0,118 (0,239)	-0,116 (0,495)	-0,177 (0,162)	-0,063 (0,532)	-0,049 (0,772)	-0,102 (0,424)	-0,153 (0,126)	-0,159 (0,346)	-0,200 (0,113)	-0,062 (0,540)	-0,115 (0,500)	-0,060 (0,639)
Cortisol _{pré}	-0,073 (0,469)	0,050 (0,769)	-0,251 (0,045)	-0,084 (0,406)	0,084 (0,619)	-0,249 (0,047)	-0,055 (0,582)	-0,080 (0,636)	-0,136 (0,283)	-0,042 (0,675)	0,215 (0,201)	-0,239 (0,057)
IGF-1 _{pré}	0,257 (0,009)	0,135 (0,426)	0,294 (0,019)	0,239 (0,016)	0,071 (0,676)	0,297 (0,017)	0,267 (0,007)	0,101 (0,551)	0,331 (0,007)	-0,064 (0,525)	-0,036 (0,834)	-0,110 (0,386)
JAM-1 _{pré}	-0,043 (0,669)	0,066 (0,696)	-0,014 (0,910)	-0,083 (0,412)	0,058 (0,732)	-0,056 (0,659)	-0,067 (0,506)	-0,074 (0,664)	0,023 (0,854)	-0,018 (0,862)	-0,269 (0,107)	0,163 (0,199)
NSE _{pré}	0,022 (0,829)	0,090 (0,598)	0,011 (0,929)	0,032 (0,749)	0,038 (0,824)	0,051 (0,687)	-0,054 (0,590)	-0,102 (0,550)	-0,021 (0,872)	0,011 (0,912)	-0,074 (0,664)	0,064 (0,615)
S100 β _{pré}	0,049 (0,626)	0,021 (0,902)	0,010 (0,937)	0,022 (0,829)	-0,116 (0,494)	0,062 (0,629)	-0,029 (0,776)	0,006 (0,972)	-0,153 (0,227)	0,085 (0,398)	0,044 (0,794)	0,081 (0,527)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-51a. Marcadores inflamatórios vs outros marcadores

	CRP _{pré}			IL-1 β _{pré}			TNF- α _{pré}			IL-6 _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Cortisol _{pré}	0,054 (0,590)	0,090 (0,594)	0,070 (0,580)	0,139 (0,166)	0,124 (0,463)	0,168 (0,185)	0,158 (0,115)	0,197 (0,242)	0,151 (0,234)	0,080 (0,426)	<0,001 (1,000)	0,141 (0,266)
IGF-1 _{pré}	-0,064 (0,522)	-0,046 (0,787)	-0,071 (0,576)	0,135 (0,178)	0,017 (0,920)	0,197 (0,118)	0,138 (0,168)	-0,053 (0,754)	0,230 (0,067)	0,056 (0,576)	-0,034 (0,842)	0,095 (0,455)
JAM-1 _{pré}	0,227 (0,023)	0,202 (0,230)	0,247 (0,05)	-0,080 (0,424)	-0,184 (0,276)	0,004 (0,974)	-0,034 (0,734)	-0,180 (0,287)	0,039 (0,763)	0,045 (0,654)	-0,129 (0,448)	0,134 (0,291)
NSE _{pré}	0,150 (0,135)	0,127 (0,454)	0,155 (0,222)	0,019 (0,854)	-0,273 (0,102)	0,130 (0,304)	0,047 (0,638)	-0,224 (0,183)	0,155 (0,220)	-0,043 (0,671)	-0,191 (0,256)	0,210 (0,940)
S100 β _{pré}	0,021 (0,833)	0,104 (0,539)	-0,038 (0,768)	-0,131 (0,192)	0,020 (0,905)	-0,262 (0,036)	-0,166 (0,096)	0,068 (0,687)	0,323 (0,009)	-0,131 (0,192)	0,088 (0,606)	-0,293 (0,019)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-51b. Marcadores inflamatórios vs outros marcadores

	IL-8 _{pré}			IL-10 _{pré}			MCP-1 _{pré}			RANTES _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Cortisol	0,004 (0,972)	-0,089 (0,600)	0,070 (0,582)	0,284 (0,004)	0,276 (0,098)	0,262 (0,036)	0,003 (0,972)	0,001 (0,996)	-0,012 (0,923)	0,127 (0,206)	0,167 (0,322)	0,097 (0,444)
IGF-1	-0,059 (0,560)	-0,026 (0,877)	-0,063 (0,624)	0,105 (0,296)	-0,012 (0,943)	0,152 (0,229)	0,100 (0,322)	-0,171 (0,312)	0,234 (0,063)	-0,126 (0,210)	-0,184 (0,275)	-0,076 (0,553)
JAM-1	0,087 (0,389)	0,041 (0,812)	0,102 (0,423)	-0,013 (0,897)	-0,041 (0,810)	0,036 (0,780)	-0,160 (0,110)	-0,325 (0,050)	0,057 (0,656)	0,045 (0,656)	0,327 (0,048)	-0,088 (0,491)
NSE	0,201 (0,044)	-0,154 (0,364)	0,344 (0,005)	0,200 (0,045)	-0,037 (0,829)	0,297 (0,017)	-0,041 (0,687)	-0,307 (0,065)	0,095 (0,454)	-0,116 (0,247)	0,004 (0,983)	-0,157 (0,214)
S100 β	-0,120 (0,231)	-0,197 (0,242)	-0,076 (0,549)	-0,228 (0,022)	-0,100 (0,555)	-0,352 (0,004)	-0,085 (0,396)	0,078 (0,648)	0,188 (0,137)	0,078 (0,440)	0,155 (0,360)	0,010 (0,938)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-52. Marcadores de lesão do SNC vs outros marcadores

	JAM-1 _{pré}			NSE _{pré}			S100 β _{pré}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Cortisol _{pré}	0,049 (0,626)	0,207 (0,220)	0,033 (0,793)	-0,027 (0,792)	-0,116 (0,495)	-0,003 (0,982)	-0,145 (0,147)	-0,195 (0,247)	-0,153 (0,229)
IGF-1 _{pré}	-0,037 (0,714)	0,080 (0,639)	-0,047 (0,713)	-0,075 (0,457)	-0,112 (0,511)	-0,022 (0,866)	-0,080 (0,427)	-0,135 (0,425)	-0,054 (0,673)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabelas detalhadas

2. Valores pós-operatórios

Tabela A-53. Marcadores de actividade colinesterásica plasmática vs outros marcadores

	AChE _{pós}			BuChE _{pós}			BzChE _{pós}			ASAE _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
CRP _{pós}	0,091 (0,363)	0,152 (0,369)	0,063 (0,620)	-0,028 (0,781)	0,174 (0,302)	-0,124 (0,330)	-0,161 (0,107)	-0,090 (0,595)	-0,212 (0,092)	0,343 <0,001	0,283 (0,089)	0,395 (0,001)
IL-1 β _{pós}	0,047 (0,640)	-0,096 (0,572)	0,135 (0,286)	0,139 (0,167)	0,127 (0,455)	0,132 (0,298)	0,085 (0,397)	-0,008 (0,962)	0,137 (0,279)	0,011 (0,911)	-0,090 (0,596)	0,062 (0,624)
TNF- α _{pós}	0,027 (0,790)	-0,126 (0,457)	0,093 (0,464)	0,144 (0,152)	0,052 (0,758)	0,155 (0,222)	0,102 (0,312)	0,020 (0,905)	0,132 (0,297)	0,031 (0,758)	-0,318 (0,055)	0,194 (0,124)
IL-6 _{pós}	0,133 (0,185)	0,126 (0,200)	0,100 (0,433)	0,069 (0,495)	0,103 (0,545)	0,058 (0,650)	-0,099 (0,325)	-0,078 (0,645)	-0,097 (0,444)	0,028 (0,780)	0,255 (0,128)	-0,096 (0,453)
IL-8 _{pós}	-0,092 (0,362)	-0,070 (0,682)	-0,064 (0,614)	-0,156 (0,119)	-0,244 (0,146)	-0,094 (0,458)	-0,237 (0,017)	-0,212 (0,208)	-0,213 (0,092)	-0,030 (0,768)	0,070 (0,682)	-0,047 (0,713)
IL-10 _{pós}	0,101 (0,313)	0,273 (0,102)	0,015 (0,905)	0,028 (0,785)	0,047 (0,781)	-0,008 (0,948)	-0,077 (0,442)	0,004 (0,982)	-0,131 (0,302)	-0,063 (0,531)	0,071 (0,676)	-0,123 (0,322)
MCP-1 _{pós}	0,016 (0,876)	0,200 (0,236)	-0,101 (0,429)	0,029 (0,773)	0,126 (0,458)	-0,039 (0,758)	-0,071 (0,478)	0,049 (0,773)	-0,150 (0,237)	0,021 (0,839)	0,277 (0,097)	-0,088 (0,491)
RANTES _{pós}	-0,030 (0,765)	-0,098 (0,564)	-0,013 (0,920)	0,080 (0,426)	0,069 (0,687)	0,106 (0,404)	0,148 (0,140)	0,116 (0,495)	0,184 (0,184)	0,037 (0,716)	-0,260 (0,120)	0,157 (0,215)
Cortisol _{pós}	-0,132 (0,188)	-0,095 (0,577)	-0,082 (0,522)	-0,074 (0,465)	-0,081 (0,635)	0,023 (0,857)	-0,023 (0,816)	0,001 (0,994)	0,085 (0,505)	-0,102 (0,310)	-0,161 (0,342)	-0,057 (0,656)
IGF-1 _{pós}	0,200 (0,044)	0,072 (0,674)	0,259 (0,038)	0,121 (0,229)	0,040 (0,813)	0,144 (0,256)	0,269 (0,007)	0,189 (0,263)	0,304 (0,015)	0,139 (0,167)	0,255 (0,128)	0,068 (0,594)
JAM-1 _{pós}	-0,042 (0,674)	-0,030 (0,861)	-0,016 (0,903)	-0,107 (0,285)	-0,135 (0,426)	-0,074 (0,560)	-0,015 (0,883)	0,059 (0,727)	-0,012 (0,922)	0,033 (0,740)	0,134 (0,430)	0,032 (0,805)
NSE _{pós}	-0,073 (0,466)	0,017 (0,919)	-0,099 (0,436)	-0,057 (0,574)	0,064 (0,705)	-0,096 (0,451)	-0,081 (0,422)	-0,129 (0,448)	-0,042 (0,741)	-0,086 (0,390)	0,031 (0,855)	-0,158 (0,213)
S100 β _{pós}	-0,067 (0,508)	-0,179 (0,290)	0,079 (0,537)	-0,043 (0,671)	-0,193 (0,252)	0,056 (0,660)	-0,065 (0,519)	-0,116 (0,494)	0,003 (0,981)	-0,184 (0,065)	-0,004 (0,981)	-0,205 (0,104)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-54a. Marcadores inflamatórios vs outros marcadores

	CRP _{pós}			IL-1 β _{pós}			TNF- α _{pós}			IL-6 _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Cortisol _{pós}	0,061 (0,547)	0,073 (0,668)	-0,007 (0,959)	0,062 (0,541)	0,004 (0,983)	0,085 (0,504)	-0,032 (0,751)	-0,069 (0,686)	0,019 (0,880)	0,237 (0,017)	0,294 (0,078)	0,122 (0,335)
IGF-1 _{pós}	-0,241 (0,015)	-0,256 (0,126)	-0,219 (0,082)	-0,040 (0,689)	-0,232 (0,167)	0,076 (0,550)	0,042 (0,679)	-0,357 (0,030)	0,172 (0,174)	-0,249 (0,012)	-0,301 (0,070)	-0,231 (0,067)
JAM-1 _{pós}	0,170 (0,090)	0,096 (0,571)	0,208 (0,098)	0,151 (0,132)	0,103 (0,545)	0,188 (0,136)	0,080 (0,424)	0,020 (0,908)	0,173 (0,171)	0,021 (0,834)	0,050 (0,768)	-0,036 (0,780)
NSE _{pós}	0,023 (0,819)	0,136 (0,423)	-0,061 (0,630)	0,232 (0,019)	0,236 (0,159)	0,233 (0,064)	0,045 (0,653)	-0,115 (0,499)	0,152 (0,231)	0,195 (0,051)	0,385 (0,019)	0,052 (0,684)
S100 β _{pós}	-0,258 (0,009)	-0,472 (0,003)	-0,095 (0,454)	-0,059 (0,555)	0,034 (0,841)	0,134 (0,292)	-0,263 (0,008)	-0,286 (0,086)	-0,270 (0,031)	0,068 (0,491)	0,078 (0,648)	0,074 (0,560)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-53b. Marcadores inflamatórios vs outros marcadores

	IL-8 _{pós}			IL-10 _{pós}			MCP-1 _{pós}			RANTES _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Cortisol _{pós}	0,206 (0,039)	0,312 (0,060)	0,017 (0,892)	0,187 (0,061)	0,284 (0,089)	0,131 (0,303)	-0,094 (0,351)	-0,120 (0,478)	-0,083 (0,517)	-0,115 (0,251)	-0,178 (0,293)	-0,057 (0,654)
IGF-1 _{pós}	-0,214 (0,032)	-0,198 (0,241)	-0,221 (0,080)	-0,252 (0,011)	-0,270 (0,106)	-0,234 (0,062)	-0,183 (0,068)	-0,232 (0,167)	-0,154 (0,225)	0,310 (0,002)	0,183 (0,277)	0,392 (0,001)
JAM-1 _{pós}	0,124 (0,216)	0,297 (0,075)	<0,001 (1,000)	-0,026 (0,795)	0,012 (0,944)	-0,064 (0,613)	0,046 (0,648)	0,043 (0,800)	0,070 (0,581)	-0,070 (0,488)	-0,195 (0,247)	-0,020 (0,873)
NSE _{pós}	0,239 (0,016)	0,137 (0,420)	0,280 (0,025)	0,303 (0,002)	0,391 (0,017)	0,265 (0,034)	0,114 (0,255)	0,149 (0,378)	0,117 (0,358)	-0,166 (0,097)	-0,382 (0,020)	-0,033 (0,795)
S100 β _{pós}	0,003 (0,973)	-0,014 (0,934)	<0,001 (1,000)	0,084 (0,404)	0,225 (0,181)	0,027 (0,835)	0,044 (0,660)	0,194 (0,250)	-0,002 (0,987)	-0,181 (0,070)	-0,185 (0,274)	-0,192 (0,129)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)

Tabela A-54. Marcadores de lesão do SNC vs outros marcadores

	JAM-1 _{pós}			NSE _{pós}			S100 β _{pós}		
	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium	Amostra Total	Com Delirium	Sem Delirium
Cortisol _{pós}	0,128 (0,202)	0,214 (0,505)	-0,060 (0,639)	0,078 (0,438)	0,043 (0,802)	0,057 (0,654)	0,157 (0,117)	0,190 (0,260)	0,068 (0,591)
IGF-1 _{pós}	0,006 (0,956)	-0,033 (0,845)	0,024 (0,850)	-0,191 (0,055)	-0,363 (0,027)	-0,094 (0,462)	-0,051 (0,613)	0,178 (0,293)	-0,209 (0,098)

Coefficiente de correlação de Spearman (significância do teste bilateral)