



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE**



**BRUNA BRANDÃO BARRETO**

**AVALIAÇÃO DE UM MODELO DE PREDIÇÃO DE MORTALIDADE  
EM TERAPIA INTENSIVA UTILIZANDO AS VARIÁVEIS DELIRIUM  
E NÍVEL DE CONSCIÊNCIA (CONSCIUM SCORE)**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Salvador  
2016**

BRUNA BRANDÃO BARRETO

**AVALIAÇÃO DE UM MODELO DE PREDIÇÃO DE MORTALIDADE  
EM TERAPIA INTENSIVA UTILIZANDO AS VARIÁVEIS DELIRIUM  
E NÍVEL DE CONSCIÊNCIA (CONSCIUM SCORE)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lucas de Castro  
Quarantini

Co-Orientador: Dr. Dimitri Gusmão Flores

Salvador  
2016

Ficha catalográfica elaborada por: Rita de Cássia M. da Silva, **CRB-5**: BA-001697/O.

B273a

Barreto, Bruna Brandão

Avaliação de um modelo de predição de mortalidade em terapia intensiva utilizando as variáveis delirium e nível de consciência (CONSCIUM SCORE) / Bruna Brandão Barreto. Salvador, 2016.

89 f.: il.; color.

Orientadora: Dr Lucas de Castro Quarantini

Co-Orientador: Dr. Dimitri Gusmão Flores

Dissertação (Mestrado Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde) - Faculdade de Medicina da Bahia, 2016.

1. Saúde mental. 2. Delirium. 3. Disfunção neurológica. 4. Mortalidade. I. Faculdade de Medicina da Bahia. II. Quarantini, Lucas de Castro. III. Flores, Dimitri Gusmão. IV. Título.

CDD: 362.20981

## AGRADECIMENTO

À Deus por me conceder forças para enfrentar e superar todas as dificuldades que se impuseram em meu caminho até o dia de hoje e por colocar em minha vida pessoas que me ajudaram a cultivar e aprimorar esse desejo de aprender.

A meus pais, Rita e Guaracy, por toda dedicação e por terem estimulado desde a minha infância essa minha “fome” pelo conhecimento, sem nunca terem colocado limites. Agradeço por terem me guiado por este caminho e me dado as ferramentas para que eu pudesse trabalhar sozinha.

À minha irmã Thaís por ser minha parceira e meu descanso. Pela distração e por todo amor durante toda minha trajetória acadêmica. Obrigada por cada vibração. Te amo muitíssimo.

Ao meu orientador *Dr. Lucas de Castro Quarantini*: pelo voto de confiança a despeito da pouca convivência. Agradeço enormemente a oportunidade que me deu e toda a paciência.

Ao meu também orientador *Dr. Dimitri Gusmão Flôres*: por ser um modelo para mim dentro desta especialidade tão difícil e fascinante. Por fomentar essa minha busca por conhecimento, e torná-la mais divertida. Por me manter em dúvida, e me mostrar que é preciso persistir na busca incessante pelo aprimoramento. Por saber me deixar só, mantendo-se próximo.

Aos meus grandes e queridos amigos, futuros colegas de especialidade *José Geraldo Castellucci* e *Carlos Eduardo Rolim*: por permanecerem apaixonados por esta viciante especialidade que é a Medicina Intensiva. Obrigada por compartilharem sonhos e fazerem parte de muitos deles.

A todos os meus colegas do programa de residência em Clínica Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos: por facilitarem o árduo caminho até aqui, quando mais precisei. Obrigada pela compreensão e por toda a ajuda.

A todos os colegas do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde: cresci muito com cada um de vocês. Nossa excelente convivência tornou todo processo mais prazeroso.

A todos que acreditaram e ajudaram a realização deste projeto.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
2.1 GERAL .....	13
2.2 ESPECÍFICOS .....	13
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
3.1 ARTIGO 1 .....	14
3.2 ARTIGO 2 .....	42
3.3 ARTIGO 3 .....	64
<b>4 CONCLUSÕES.....</b>	<b>69</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>70</b>
<b>6 PERSPECTIVAS DE ESTUDOS .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>72</b>
ANEXO 1 - RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE .....	72
ANEXO 2 - CONFUSION ASSESSMENT METHOD FOR THE INTENSIVE CARE UNIT – CAM-ICU .....	73
ANEXO 3 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	74
ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	78
ANEXO 5 - ARTIGO 4.....	80

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AIC</b>	<i>Akaike Information Criteria</i>
<b>AP-1</b>	<b>Proteína Ativadora 1</b>
<b>APACHE II</b>	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
<b>AVC</b>	<b>Acidente Vascular Cerebral</b>
<b>BHE</b>	<b>Barreira Hemato-Encefálica</b>
<b>BWD</b>	<i>Brigham and Woman's Hospital Delirium Score</i>
<b>CAM</b>	<i>Confusion Assessment Method</i>
<b>CAM-ICU</b>	<i>Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit</i>
<b>CID</b>	<b>Classificação Internacional de Doenças</b>
<b>CNS</b>	<b>Conselho Nacional de Saúde</b>
<b>CONSCIUM</b>	<b>Consciousness and Delirium score</b>
<b>DESCARD</b>	<i>Delirium Screening in Cardiac Surgery</i>
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>ECG</b>	<b>Escala de Coma de Glasgow</b>
<b>GCS</b>	<i>Glasgow Coma Scale</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>ICDSC</b>	<i>Intensive Care Delirium Screening Checklist</i>
<b>IL</b>	<b>Interleucina</b>
<b>mAChR</b>	<b>Receptor Muscarínico de AcetilColina</b>
<b>NFKB</b>	<b>Fator Nuclear KB</b>
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PCR</b>	<b>Proteína C Reativa</b>
<b>POD</b>	<i>Post Operative Delirium</i>
<b>RASS</b>	<i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>SAPS</b>	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<b>UTI</b>	<b>Unidade de Terapia Intensiva</b>

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 2

#### CONSCIOUSNESS AND DELIRIUM MORTALITY (CONSCIUM) SCORE - A MORTALITY PREDICTION MODEL FOR CRITICALLY ILL PATIENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY

Figure 1. Prevalence of delirium diagnosed with the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) among 2814 evaluations, stratified by the Richmond-Agitation-Sedation Scale (RASS) 61

Figure 2. ROC curve of the final adjusted model (validation cohort). 61

### ARTIGO 3

#### ELETRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Figure 1. Flow of patients through the study 67

Figure E2. ROC curve of the final predictive model (development cohort) 68

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 2

#### CONSCIOUSNESS AND DELIRIUM MORTALITY (CONSCIUM) SCORE - A MORTALITY PREDICTION MODEL FOR CRITICALLY ILL PATIENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY

Tabela 1. Demographic characteristics of the patients according to the diagnosis of delirium. 62

Tabela 2. Final model for predicting death probability adjusted for severity of illness 62

### ARTIGO 3

#### ELETRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table E1. Categorization of RASS and number of evaluations 66

Table E2. Crude model for predicting death with level of consciousness as the only variables 67

Table E3. Incidence of death according to three risk category 67



## RESUMO

**Objetivo:** Desenvolver e validar um modelo de predição de mortalidade dinâmico para pacientes críticos que utilize *delirium* e nível de consciência como variáveis independentes, permitindo diferentes predições conforme a evolução da disfunção neurológica do paciente avaliado.

**Desenho:** Estudo Observacional unicêntrico.

**Ambiente:** uma unidade de terapia intensiva brasileira acadêmica de 10 leitos.

**Participantes:** 259 pacientes críticos com idade igual ou superior a 18 anos.

**Desfecho principal:** Mortalidade na unidade de terapia intensiva.

**Resultados:** O modelo foi desenvolvido utilizando 236 pacientes e validado utilizando 123 pacientes, com um total de 2184 avaliações realizadas durante o internamento na UTI. O modelo de predição CONSCIUM contém as seguintes variáveis: nível de consciência (pela escala de RASS), *delirium* (pelo CAM-ICU) e escore APACHE II. O modelo teve uma área sob a curva ROC de 0.71 na coorte de desenvolvimento e de 0.81 na coorte de validação. Quando avaliado a relação entre nível de consciência e mortalidade, o comportamento psicomotor hiperativo (RASS > 0) apresentou maior peso na predição de mortalidade, seguido pela sedação leve (RASS -1). Após ajuste para o diagnóstico de *delirium*, RASS -2 e -3 não mais foram associados à mortalidade. Os grupos de risco de acordo com o escore CONSCIUM predisseram corretamente a probabilidade de óbito, com 100% de sobreviventes no grupo de baixo risco de mortalidade, e uma incidência de óbito de 50% no grupo de alto risco.

**Conclusão:** O escore CONSCIUM, como modelo de predição de mortalidade para pacientes críticos, tem o potencial de se constituir em uma ferramenta prática a ser utilizada em qualquer momento do internamento em unidade de terapia intensiva. Com somente três variáveis disponíveis após 24h da admissão, ela permite uma predição diária do prognóstico e, desta forma, otimizar as decisões clínicas.

## ABSTRACT

**Objective:** To develop and validate a dynamics mortality prediction model for critically ill patients that uses *delirium* and level of consciousness as independent variables, allowing different prediction as brain dysfunction changes.

**Design:** Unicentric Observational study.

**Participants:** 259 critically ill patients aged 18 years or older

**Main Outcome:** Mortality in the intensive care unit (ICU)

**Results:** The model was developed using data of 236 patients and validated using 123 patients, with a total of 2184 evaluations during intensive care stay. CONSCIUM predictive model uses the following variables: level of consciousness (RASS scale), *delirium* (CAM-ICU) and APACHE II score. The model had an area under ROC curve of 0.71 at development and 0.82 at validation. Hyperactive psychomotor behavior (RASS > 0) had a greater weight in mortality prediction, followed by light sedation (RASS -1). After adjusting for *delirium* diagnosis, RASS -2 and -3 were no longer associated with mortality. Risk groups according to CONSCIUM score accurately predicted the probability of death, with a 100% of survival in the low risk group, and a death incidence of 50% in the high risk group.

**Conclusion:** The CONSCIUM *score* as a predictive model for critically ill patients has the potential to become a practical tool to be used anytime at the ICU stay. With only three variables, available after 24h from admission, it allows daily prediction of prognosis.

## APRESENTAÇÃO

Esta dissertação foi desenvolvida tendo como tema o *delirium* e seus diferentes comportamentos psicomotores, caracterizado pelo nível de consciência.

A ideia de investigar a relação entre os diferentes espectros psicomotores e mortalidade através da criação de um escore probabilístico surgiu da ausência da caracterização do *delirium*, enquanto disfunção orgânica, nos diferentes escores prognósticos na unidade de terapia intensiva.

O trabalho principal será precedido de uma revisão da literatura no que concerne à avaliação destas duas variáveis (*delirium* e alteração do nível de consciência), no formato de revisão narrativa. Esta será seguida dos dados originais decorrentes da nossa investigação e, posteriormente, um trabalho adicional da linha de pesquisa em *delirium*.

## 1 INTRODUÇÃO

O *delirium* é uma forma de disfunção cerebral caracterizada pelo início agudo de distúrbio de atenção e alterações cognitivas de curso flutuante, ocorrendo no contexto de outra doença (piora clínica, intoxicação exógena ou trauma) [1]. Trata-se de uma disfunção orgânica de alta prevalência na unidade de terapia intensiva (UTI), associada a aumento da mortalidade e dano cognitivo, que persistem mesmo um ano após a alta [2].

Várias ferramentas foram desenvolvidas para dar o diagnóstico de *delirium*, todas elas baseadas no Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM). Entre elas, o *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) e o *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) são os métodos mais frequentemente utilizados na UTI, com inúmeros estudos evidenciando sua validade e confiabilidade nesta população [3-5].

Uma característica comum a estes métodos é que alterações no conteúdo (atenção) e/ou nível (vigilância) de consciência são centrais para o diagnóstico de *delirium*. Contudo, na quinta edição do DSM publicada em 2013, o termo “consciência” não é mais utilizado e o *delirium* é definido de forma mais restrita. Todavia, há risco de erro de interpretação por parte dos clínicos que podem focar somente na avaliação da atenção, minimizando a importância da avaliação do nível de consciência. Esta abordagem traria múltiplas consequências negativas, visto que ainda não sabemos suficientemente como estas duas características (nível de consciência e *delirium*) interagem.

Em primeiro lugar, um despertar inadequado não só é associado a uma maior probabilidade de *delirium*, como, também, interfere na acurácia das ferramentas diagnósticas. Parece que o CAM-ICU tem uma maior sensibilidade quando aplicado em pacientes com nível de consciência reduzida, com uma redução significativa da prevalência de *delirium* conforme o nível de consciência eleva [6, 7]. Quando utilizado fora do ambiente de cuidados críticos, a sensibilidade do CAM-ICU foi de somente 18% quando comparado ao DSM, atual padrão-ouro para o diagnóstico [8].

Segundo: a alteração do nível de consciência é por si só um marcador de gravidade de doença, capaz de prever mortalidade hospitalar. Pacientes com nível de consciência alterado, definido como um valor da *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) diferente de 0, apresentam um aumento na probabilidade de morte em 57% e 31% ao final de um e seis meses, respectivamente [9]. Quando ambas as condições são avaliadas juntas, pacientes com um RASS

alterado sem o diagnóstico de *delirium* tem um aumento na mortalidade semelhante a pacientes com RASS alterado e com o diagnóstico (*Hazard Ratio* 2,20 vs 2,86, respectivamente) [10].

Terceiro: níveis diferentes de despertar definidos pela escala de RASS são utilizados para caracterizar diferentes comportamentos psicomotores do *delirium*. Estes subtipos, por sua vez, identificam grupos de pacientes com diferentes riscos de morte. Inúmeros estudos, a maioria fora da unidade de terapia intensiva, indicam que pacientes com *delirium* hipoativo têm maior probabilidade de óbito do que pacientes com *delirium* hiperativo ou misto [11]. Entretanto, esta associação precisa ser melhor avaliada em pacientes críticos.

Até onde temos conhecimento, ainda não foi desenvolvido nenhum modelo preditivo de mortalidade em UTI que leve em consideração o diagnóstico de *delirium* à admissão. Encontramos somente um estudo que sugere que adicionar esta variável não melhora o poder discriminatório do escore *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), com uma redução da calibração após a inclusão desta variável no modelo.

O objetivo deste estudo é desenvolver um modelo preditivo de mortalidade em UTI utilizando tanto o nível de consciência, definido pela escala de RASS, e a presença de *delirium*, diagnosticado com o CAM-ICU, e investigar se estas variáveis se associam uma à outra, bem como à mortalidade. Adicionalmente, nível de consciência foi avaliado não somente como variável dicotômica (alterado ou não), como também categorizado em diferentes níveis de sedação e agitação, na tentativa de entender o impacto de diferentes subtipos motores do *delirium* na predição de desfecho.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

- Desenvolver um modelo preditivo de mortalidade (o qual denominaremos CONSCIUM score, caso se demonstre apropriado) durante o internamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) utilizando a avaliação do nível de consciência e o diagnóstico de *delirium* enquanto variáveis independentes.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência de *delirium* nos diferentes níveis de consciência
- Avaliar a frequência do uso de sedação durante as avaliações no dia-a-dia de uma unidade de terapia intensiva
- Avaliar o impacto dos diferentes níveis de consciência categorizados pela *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) e do *delirium* na predição de mortalidade na UTI
- Avaliar a contribuição independente do nível de consciência e do diagnóstico de *delirium* na predição de mortalidade
- Realizar uma Revisão de Literatura dos principais e mais recentes estudos sobre *delirium* focando a sua relação com a alteração do nível de consciência e suas respectivas contribuições na predição de mortalidade.

## 3 RESULTADOS

### 3.1 ARTIGO 1

#### AVALIAÇÃO DE DELIRIUM E ALTERAÇÃO DE NÍVEL DE CONSCIÊNCIA EM PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA

Bruna B. Barreto; Lucas C. Quarantini†; Dimitri Gusmao-Flores†

†Senior authors

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos  
– 5º andar, Rua Augusto Viana, s/n –CEP: 40.110-060 Salvador, Bahia, Brasil.

#### RESUMO

*Delirium* é uma forma de disfunção cerebral aguda comum em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Sua fisiopatologia decorre de uma complexa interação entre citocinas inflamatórias e neurotransmissores levando a ativação da micróglia e neurodegeneração. O desenvolvimento de *delirium* identifica pacientes mais graves e frágeis, e que evoluem com piores desfechos durante o internamento e sequelas cognitivas a longo prazo. Apesar disso, é uma doença ainda subdiagnosticada e cujos fatores de risco modificáveis associados a sua ocorrência são frequentemente negligenciados. Apesar de ter o distúrbio de atenção como manifestação fundamental, a alteração do nível de consciência é a manifestação clínica que frequentemente desencadeia sua investigação, especialmente no espectro hiperativo. Contudo, ainda não está claro o quanto a alteração do nível de consciência interfere no diagnóstico de *delirium* utilizando as ferramentas atuais, bem como a forma como estas duas variáveis interagem no processo de predição de prognóstico. Esta revisão narrativa aborda os principais e mais recentes achados sobre *delirium*, focando na sua interação com a alteração do nível de consciência, seja durante o processo diagnóstico, seja na predição de mortalidade. Será abordado também a possível relação causal do *delirium* com danos cognitivos a longo prazo.

Palavras-chave: *Delirium*, estado de consciência, mortalidade, prognóstico

Autor correspondente: Dimitri Gusmao-Flores

E-mail: [dimitrigusmao@gmail.com](mailto:dimitrigusmao@gmail.com)

Telefone: +55 71 33283-8228

## INTRODUÇÃO

*Delirium* é uma forma de disfunção cerebral aguda comum em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), caracterizado como um distúrbio da atenção e da cognição que se desenvolve em um curto período de tempo (horas ou dias) e com curso flutuante, originado sempre de forma secundária à outra condição médica [1]. Esta condição foi descrita cerca de 500 A.C por Hipócrates, sob o sinônimo de “*phrenitis*”, como uma alteração mental causada por febre, envenamento ou trauma craniano. Por outro lado, o termo *delirium* foi utilizado pela primeira vez por Celsius no ano 1 D.C., derivado do latim “*deliro-delirare*” que significa desviar de uma linha reta, enlouquecer, ser tolo [12]. Mesmo após todos estes anos sob estudo, o *delirium* ainda é uma síndrome pouco compreendida, resultante de uma interação complexa entre fatores inflamatórios e desequilíbrio de neurotransmissores.

O desenvolvimento de *delirium* identifica pacientes mais frágeis e graves, que apresentam desfechos piores. A presença de *delirium* está independentemente associada a maior mortalidade, seja no ambiente hospitalar [13-15], após 6 meses [16-18] ou um ano [19, 20]. Além disso, pacientes que cursam com *delirium* apresentam maior tempo em ventilação mecânica [17], maior duração de internamento em UTI e hospitalar [14, 21], com menores taxas de retorno domiciliar [22, 23], maior número de readmissões [24, 25] e pior qualidade de vida [24, 25].

Apesar da importância prognóstica associada a esta condição, é uma doença ainda subdiagnosticada e cujos fatores de risco modificáveis associados a sua ocorrência são frequentemente negligenciados dentro da UTI. Em 2004, em um inquérito com 912 profissionais de saúde sobre *delirium*, a maioria dos participantes pensava que mais de 25% dos pacientes em ventilação mecânica, em sua unidade, desenvolviam *delirium*. Um quarto dos participantes acreditavam que era um evento normal da hospitalização em UTI. Somente 40% (n = 365) dos participantes relatavam investigação de rotina e, destes, somente 1% utilizava o *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU), instrumento validado para o diagnóstico de delirium, enquanto 14,8% referiram o uso do Mini Exame do Estado Mental, da Escala de Coma de Glasgow e de escalas de sedação como ferramentas de investigação. A maioria dos participantes que dizia fazer investigação diária não utilizava nenhuma ferramenta apropriada [26].



Cinco anos após este estudo, o mesmo grupo fez um novo inquérito, desta vez com 1384 participantes. Quando comparado ao estudo de 2001, a maioria dos participantes relatou uma incidência menor de *delirium* nos pacientes em ventilação mecânica (menor que 25%). A maioria (59%) referiu fazer investigação diária, pelo menos uma vez ao dia (52,5%). Dentre aqueles que faziam investigação, a porcentagem que referia o uso de uma ferramenta específica subiu de 16% para 33% [27], um número ainda aquém do esperado diante da associação com tantos desfechos desfavoráveis.

No Brasil, os resultados são ainda piores. Também em 2009, Salluh e colaboradores fizeram um inquérito com 1015 profissionais brasileiros que trabalham em UTI. Destes, 91,3% referiram utilizar a avaliação clínica como forma de diagnosticar *delirium*. Todavia, a sensibilidade do exame físico não estruturado para o diagnóstico de *delirium* é de 28% [28]. Além disso, entre os componentes necessários para o diagnóstico, foram citados agitação (95%) e alucinação (89,3%). Essas práticas e impressões não foram diferentes quando comparadas entre especialistas e não-especialistas em Terapia Intensiva [29].

Esses dados demonstram um despreparo dos intensivistas em identificar este perfil de doente grave, o que é não é justificável diante do impacto deletério do desenvolvimento do *delirium* nos desfechos a curto e longo prazo. Em virtude desta lacuna, realizamos uma revisão narrativa abordando os principais e mais recentes achados sobre fisiopatologia e ferramentas diagnósticas, bem como abordamos os principais modelos preditores de *delirium*, sua importância enquanto preditor de mortalidade e sua possível relação causal com danos cognitivos a longo prazo.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão direta e não sistemática da literatura médica usando Pubmed, OVID e Google Scholar para identificar artigos originais e revisões sobre epidemiologia, fisiopatologia e modelos preditores de *delirium*, bem como estudos originais sobre mortalidade e desfechos cognitivos associados ao *delirium*. Foram utilizadas como termos de busca “*delirium*”; “*delirium*” AND “predictive model”; “level of consciousness” OR “level of arousal”; “level of consciousness” AND “predictive model”; “*delirium*” AND “level of consciousness”. Os estudos mais relevantes foram selecionados da seguinte forma: ensaios clínicos, meta-análises, estudos observacionais de avaliação de prognóstico e modelos de predição, modelos experimentais, estudos de laboratório com achados importantes em fisiopatologia do *delirium*. Foram selecionados estudos publicados até dezembro de 2015.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência de *delirium* varia amplamente na literatura, com registros oscilando entre 3% e 81% [17, 30]. É possível identificar alguns importantes motivos para a presença de valores tão discrepantes. O primeiro deles diz respeito ao diagnóstico do *delirium*. Apesar de sabermos que o método considerado “padrão-ouro” para o diagnóstico é a avaliação de um psiquiatra, estruturada de modo a identificar os critérios descritos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) ou pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10), inúmeros outros instrumentos foram criados ao longo do tempo de modo a tornar esse diagnóstico mais prático na beira de leito [31]. Além disso, diversos outros estudos utilizaram análise retrospectiva em prontuário com termos chaves associados ao *delirium* (como agitação, agressividade, hipoatividade, dentre outros) ou o uso de medicações associadas ao tratamento de *delirium* (exemplo, haloperidol) como forma de diagnóstico [16, 32, 33], o que limita o estudo das incidências.

Outro fator que justifica a grande variabilidade da incidência de *delirium* nos estudos é o perfil dos pacientes estudados. O desenvolvimento do *delirium* está associado a inúmeras características demográficas, como: idade, índice de fragilidade, presença prévia de demência ou algum grau de distúrbio cognitivo (caracterizado, por exemplo, como um Mini Exame do Estado Mental inferior a 25), comorbidades psiquiátricas como depressão, dentre outros [34, 35].

Kazmierski e col. mostraram claramente a diferença de incidência de *delirium* conforme a faixa etária do doente avaliado. O diagnóstico foi feito através do DSM-IV, com incidência na população total de 11,5%, porém com taxa de 0% em pacientes com idade inferior a 50 anos; 2,2% em pacientes entre 51 e 60 anos; 16,5% entre 61 e 70 anos e 30% em pacientes com idade superior a 70 anos [35]. Outro estudo também utilizando o DSM-IV identificou uma incidência de quase 50% de *delirium*, todavia, um dos critérios de inclusão do estudo eram pacientes com idade maior ou igual a 85 anos [16].

Em pacientes no pós operatório, a incidência de *delirium* está em torno de 10% a 20% a depender do tipo de cirurgia avaliada, atingindo 31,1% em cirurgias cerebrovasculares [36, 37]. Já em pacientes submetidos a ventilação mecânica invasiva, a incidência chega a 81% [17].

Outro fator importante que pode influenciar as taxas de *delirium* é a frequência de avaliações realizadas durante o estudo. Devido ao curso flutuante dos sintomas, quanto menor o número de avaliações durante o estudo, maior a probabilidade de perder um diagnóstico devido a possibilidade de avaliação em um período de normalização do nível de consciência ou recuperação cognitiva. Da mesma forma, os estudos que buscam *delirium* somente com a

suspeita clínica, ao invés de um rastreio sistemático, podem subestimar o diagnóstico já que há uma tendência a suspeitar de *delirium* somente durante episódios de agitação psicomotora, o que caracteriza o *delirium* hiperativo, o subtipo motor com menor incidência, principalmente na população mais idosa [38].

Apesar dessas discrepâncias do ponto de vista de prevalência e incidência, de um modo geral os pacientes que desenvolvem *delirium* são pacientes mais graves, necessitando de mais suporte orgânico e dispositivos invasivos, e que apresentam maior risco de morte durante o internamento, seja na UTI ou no hospital [13].

## FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do *delirium* não são completamente compreendidos. Diferentemente do crescente entendimento sobre a epidemiologia, fatores de risco e associação com desfechos clínicos, a patogênese dessa disfunção cerebral ainda carece de evidências sólidas que expliquem a sua diversidade de apresentação. Isso se deve ao fato de que o *delirium* é uma síndrome que ocorre como resultado de múltipla e complexa interação entre neurotransmissores e outros processos patológicos (sejam eles relacionados ao aumento de resposta inflamatória ou não). Esse é um dos motivos pelo qual existem poucos modelos experimentais de *delirium* [39, 40].

Atualmente, duas hipóteses são mais estudadas na tentativa de explicar os mecanismos indutores do *delirium*: a dos neurotransmissores e a inflamatória. Considerando a hipótese inflamatória, é importante lembrar que o sistema nervoso central é uma zona bem protegida da resposta inflamatória sistêmica, proteção esta garantida por atributos como a barreira hematoencefálica (BHE), a barreira do líquido cefalorraquidiano, dentre outros mecanismos [41]. Apesar disso, a resposta inflamatória decorrente de um dano tissular leva à produção de citocinas que alteram a permeabilidade da BHE, podendo ocasionar dano neuronal direto, expor o cérebro a potenciais metabólitos tóxicos de sedativos ou interferir na síntese de neurotransmissores e na neurotransmissão.

Inúmeras citocinas inflamatórias foram associadas ao quadro de *delirium*, a exemplo da IL-1, IL-6, IL-8 e interferon-alfa [40]. Entretanto, o perfil de citocinas associado à ocorrência de *delirium* difere conforme o perfil populacional estudado. Van den Boogaard e colaboradores estudaram o perfil de biomarcadores associados ao desenvolvimento de *delirium*, em um grupo de 100 pacientes em UTI, dividindo-os entre inflamados e não-inflamados (através da presença de cultura positiva e/ou dois ou mais critérios de resposta inflamatória sistêmica). Após análise

multivariada, a citocina IL-8 foi associada a *delirium* em pacientes inflamados (*Odds Ratio* – OR: 9,0) e a IL-10 em pacientes não-inflamados (OR: 2,6) [42]. Apesar deste dado, estudos sugerem que pacientes com sepse não apresentam perfil de citocinas diferente dos pacientes com resposta inflamatória por outras causas dentro da UTI. Através de um modelo ajustado para o diagnóstico de sepse, a presença de sedação e a gravidade da doença (através do *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* – APACHE II), somente a citocina IL-1B, a adiponectina e os receptores solúveis de TNF 1 e 2 estavam independentemente associados a ocorrência de *delirium*, o que não ocorreu quando avaliaram os níveis de IL-6, IL-10 e TNF [43].

Apesar da ausência de correlação neste estudo em pacientes sépticos, alguns estudos mostram a importância dos níveis séricos de IL-6 na ocorrência de *delirium* no pós-operatório. Em um estudo prospectivo com pacientes submetidos a cirurgia oncológica, o pico de IL-6 no pós-operatório foi equivalente ao pico de incidência de *delirium*, com decréscimos nos níveis séricos também correspondentes aos decréscimos no número de incidência [44].

Além do perfil de citocinas, a intensidade da resposta inflamatória sistêmica também é importante para o desenvolvimento de *delirium*. Robert A. Pol e colaboradores mostraram, em uma coorte prospectiva com pacientes em pós-operatório de cirurgia vascular eletiva, que a concentração pós-operatória de proteína C reativa (PCR) é um importante preditor de *delirium* pós-operatório, com 35% de aumento no risco de desenvolvimento de *delirium* associado à concentração de PCR de 50mg/L e de cerca de 90% em uma concentração de 100mg/L [45]. Essa correlação foi demonstrada em outros estudos com pacientes graves, nos quais a concentração máxima de PCR foi fator de risco independente para *delirium*, com aumento entre 7% a 10% de risco a cada 10mg/L de aumento nos níveis de PCR [46, 47].

Dentro da hipótese de neurotransmissores, as evidências mais fortes associam principalmente a alteração do sistema colinérgico ao mecanismo de desenvolvimento de *delirium*, seja ele através de um aumento da atividade anticolinérgica, por uma redução da síntese de acetilcolina ou disfunções sinápticas [48]. O sistema dopaminérgico parece também ter importância no processo fisiopatológico, assim como há evidências mais fracas de associação a outros neurotransmissores (serotonina e noradrenalina).

A acetilcolina tem um importante papel na consciência, na atenção e provavelmente no declínio cognitivo observado nos pacientes com *delirium* [49]. Estudos publicados desde a década de 1980 e 90 demonstram a associação entre a ocorrência de *delirium* com medicações que interferem no sistema colinérgico, associando, também, o diagnóstico e a quantidade de sintomas de *delirium* aos níveis de atividade anticolinérgica sérica [50].

O estudo de Tune e col., foi um dos pioneiros em demonstrar essa associação [51]. Vinte e cinco pacientes, com idade média de 55 anos, foram avaliados no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca e três vezes por semana durante duas semanas. A cada avaliação os níveis séricos de drogas anticolinérgicas eram avaliados por um investigador cego quanto ao quadro clínico dos pacientes. Ao final da coleta, foi visto que a atividade anticolinérgica sérica foi significativamente maior nos pacientes em *delirium*, sendo identificada também uma correlação inversa entre esta e os escores do Mini Exame do Estado Mental (pior desempenho cognitivo com aumento da atividade anticolinérgicos).

Mais recentemente, todavia, alguns estudos questionam essa associação entre atividade anticolinérgica sérica [52] ou central [53] com o desenvolvimento de *delirium*. Em uma coorte prospectiva realizada na Noruega e no Reino Unido, pacientes submetidos a correção cirúrgica de fratura proximal de fêmur foram submetidos, também, à dosagem sérica e central da atividade anticolinérgica (líquor coletado durante a anestesia espinal), e avaliados diariamente para *delirium* com o CAM-ICU até o quinto dia de pós-operatório. Não houve diferença na atividade anticolinérgica do líquido e do sangue entre os participantes com ou sem *delirium* no pós-operatório, nem quando estratificado pelo estado cognitivo pré-cirúrgico. A atividade colinérgica central se correlacionou com gravidade do *delirium* nos pacientes sem disfunção cognitiva prévia, mas não naqueles que já apresentavam disfunção [53]. Isso pode indicar que a redução da atividade colinérgica seria um fator mais importante na determinação da gravidade do *delirium* que no desencadeamento do *delirium* propriamente dito, sendo este determinado pela interação entre inúmeros fatores relacionados à fragilidade do paciente e às diversas alterações, igualmente importantes, das citocinas e dos neurotransmissores previamente citados.

Apesar das hipóteses de neurotransmissores e inflamatória serem descritas como sequências bem marcadas de eventos biológicos aparentemente independentes, estudos recentes têm mostrado que elas podem estar vinculadas através das células da micróglia [54]. O aumento de citocinas inflamatórias cerebrais provoca uma ativação da micróglia (usualmente em estado quiescente), o que leva a secreção de uma quantidade ainda maior de mediadores inflamatórios, gerando um ciclo de neuroinflamação. Esse processo pode acarretar neurodegeneração, principalmente de neurônios colinérgicos. Isto é particularmente importante porque, além das funções previamente citadas, parece que a acetilcolina também tem papel importante no controle da inflamação cerebral, o que implica na perpetuação desse processo inflamatório e degenerativo. Isso, provavelmente, explica a associação entre o *delirium* e a disfunção cognitiva a longo prazo.

Dentre as inúmeras citocinas estudadas, a IL-1B parece ser uma das mais importantes neste processo, devido às inúmeras formas com que interfere no sistema colinérgico. Estudos já identificaram que ela tem efeito degenerativo em células colinérgicas, aumenta a expressão e atividade da acetilcolinesterase *in vitro* e *in vivo* e interfere na transdução do sinal colinérgico. Um estudo experimental, realizado em 2006, mostrou que células SH-SY5Y colinérgicamente diferenciadas que foram expostas cronicamente a IL-1B apresentaram inibição do sinal colinérgico mediado pelo receptor de acetilcolina muscarínico (mAChR), através da interferência na ativação do fator nuclear KB (NFkB) e proteína ativadora 1 (AP-1), impedindo a ligação destes fatores de transcrição com DNA [55]. A exposição dessas células a IL-1B por 24h inibiu completamente sua capacidade de responder à estimulação do mAChR, interferindo com cascata colinérgica de transdução de sinal.

## DIAGNÓSTICO DE DELIRIUM NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Diversos instrumentos foram desenvolvidos de modo a facilitar o diagnóstico de *delirium* durante a avaliação à beira de leito. Essa variedade gera, todavia, uma discrepância na frequência dessa condição, o que, por sua vez, interfere nas avaliações dos desfechos associados a ela.

Atualmente, o método diagnóstico considerado o “padrão-ouro” é a avaliação de um psiquiatra estruturada de modo a identificar os critérios diagnósticos presentes no Manual de Diagnóstico e Estatísticas de Doenças Mentais ou na CID-10. Anteriormente ao ano de 1980, ano da terceira edição do DSM, muitas terminologias eram utilizadas para identificar o paciente que sofria de disfunção cerebral aguda no contexto de uma doença aguda. A criação dos critérios de *delirium* levou a uma melhor abordagem do ponto de vista clínico e de pesquisa.

A principal dificuldade do diagnóstico de *delirium*, através das ferramentas acima descritas, é a necessidade de um psiquiatra para fazer esta avaliação, visto que é uma doença com alta incidência em pacientes internados em diferentes setores hospitalares. Visando superar essas dificuldades, em 1990 surgiu a primeira ferramenta desenvolvida de modo a facilitar o diagnóstico de *delirium* por não psiquiatras treinados, mantendo a acurácia dos métodos acima descritos: o *Confusion Assessment Method* (CAM) [56]. Este algoritmo baseia-se em 4 das nove características importantes para o diagnóstico de *delirium* presentes no DSM-III: 1. a instalação aguda/corso flutuante, 2. déficit de atenção, 3. pensamento desorganizado e 4. alteração do nível de consciência. As demais características não aumentaram a sensibilidade ou especificidade da ferramenta, sendo excluídas do instrumento. O CAM foi desenvolvido visando a uma alta

sensibilidade para o diagnóstico de *delirium*, apresentando uma taxa de falso positivo de 10%, o que torna necessário uma avaliação mais completa para esta confirmação diagnóstica.

Apesar dessa simplificação, dentro da UTI o diagnóstico de *delirium* permanecia um desafio, visto que os pacientes necessitando de suporte ventilatório através da ventilação mecânica não poderiam ser avaliados pelo CAM, devido à impossibilidade de resposta verbal. Em 2001, duas ferramentas foram desenvolvidas especialmente para o cuidado do doente crítico: o *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) [5, 57] e o *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) [3]. O CAM-ICU utiliza o reconhecimento de figuras do teste cognitivo ou o teste de vigiância para a letra A aleatória para avaliar a atenção e perguntas dicotômicas padronizadas para avaliar a existência de pensamento desorganizado. Já o ICDSC é um escore composto de oito itens criado para permitir a avaliação dos pacientes de UTI através de observações de comportamentos descritos no DSM-IV em um período de 24h, sem a necessidade de uma avaliação cognitiva detalhada a beira de leito. O desenvolvimento dessas escalas foi importante dentro da UTI, visto que a impressão clínica do médico intensivista apresenta baixa sensibilidade (29%) [58].

Quando comparadas, as duas escalas têm uma boa concordância ( $k = 0,80$ ) [59], e uma boa acurácia, como demonstrado também na metanálise realizada em 2012 por Gusmao-Flores e colaboradores. Neste estudo, o CAM-ICU apresentou uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 95,9%, com área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) 0,97. Já o ICDSC apresentou sensibilidade de 74% e especificidade de 81,9%, com área sob a curva ROC de 0,89 [4]. Quando calculamos as razões de probabilidade de modo a avaliar o valor destas ferramentas diagnósticas, temos que a razão de probabilidade positiva do CAM-ICU e do ICDSC são 20 e 4, respectivamente, enquanto as razões de probabilidade negativa são 0,2 e 0,3 respectivamente. Ambas as ferramentas podem ser utilizadas de modo satisfatório dentro da UTI, sendo capazes de identificar o subgrupo de pacientes críticos com piores desfechos: maior tempo de internamento hospitalar, mais mortalidade hospitalar, bem como na unidade de terapia intensiva [60].

Em 2010, é publicado um estudo validando o CAM-ICU *flowsheet*, criado a partir do CAM-ICU com o propósito de reduzir o tempo de aplicação da ferramenta de detecção de *delirium*. Essa redução ocorre com a inversão da ordem de avaliação das características 3 (pensamento desorganizado) e 4 (alteração do nível de consciência) do CAM-ICU, o que permite que a maioria dos pacientes em *delirium* sejam diagnosticados ainda na característica 3, devido à maior prevalência de alteração de nível de consciência que do pensamento desorganizado, mantendo as altas taxas de sensibilidade e especificidade das ferramentas

anteriores (88% a 92% de sensibilidade e 100% de especificidade). Este estudo confirmou que apenas em uma minoria dos casos (28%) a característica 4 é necessária para o diagnóstico de *delirium* em UTI [61].

Estas três ferramentas foram validadas para o português em 2011 por Gusmao-Flores e colaboradores através de um estudo multicêntrico em quatro UTIs de três cidades brasileiras, com um total de 119 pacientes, com 38,6% de diagnóstico de *delirium* segundo o DSM-IV. O CAM-ICU identificou 26,8% de *delirium* na população total de pacientes, com uma sensibilidade de 72,5% e uma especificidade de 96,2%, enquanto o ICDS-C identificou 25,2%, com sensibilidade de 96% e especificidade de 72,4%. Esses dados sinalizam uma possível complementariedade entre essas duas ferramentas: o ICDS-C como rastreio e o CAM-ICU enquanto confirmação diagnóstica. Além disso, foi observado que CAM-ICU *flowsheet* pode substituir o CAM-ICU sem prejuízos, com uma concordância de 98,32% e um kappa de 0,96 [62].

A avaliação do nível de consciência é uma etapa importante para o diagnóstico de *delirium* com as ferramentas acima descritas. Dentre os instrumentos que podem ser utilizados para esta avaliação, a *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) é uma escala criada em 2001 [63], extensamente estudada e validada, com alta concordância inter-observador [64, 65]. É a escala sugerida dentro da avaliação de *delirium*, utilizada nos estudos de validação do CAM-ICU [5]. É uma escala de 10 itens, que classificam desde o paciente em coma (RASS -5), ao paciente combativo (RASS +4), com o ponto 0 da escala representando o paciente calmo e alerta.

Apesar de todos estes métodos, o diagnóstico de *delirium* ainda permanece em construção, e talvez estas ferramentas precisem ser ajustadas para diferentes perfis de pacientes. Em 2013, os critérios de *delirium* sofreram algumas alterações com a publicação da quinta edição do DSM. Nas versões anteriores, o centro do diagnóstico de *delirium* eram as alterações no conteúdo (ou seja, atenção) e/ou nível (ou seja, despertar) de consciência. No DSM-5, o termo “consciência” não é utilizado, sendo definido de forma mais restritiva do ponto de vista cognitivo.

O estudo de Meaghan e colaboradores, realizado em 2014, mostra o quanto essas alterações podem influenciar as taxas de diagnóstico em pacientes que apresentam sintomas de *delirium* [66]. Neste estudo foi comparado o diagnóstico através do DSM-IV e as interpretações “restrita” e “flexível” do DSM-5. Na interpretação “restrita” eram necessário todos os critérios da forma mais explícita, por exemplo: no critério A, era necessário evidencia de déficit de atenção bem como desorientação formalmente testada, enquanto na interpretação “flexível”, este último não era exigido. No critério B, a interpretação “restrita” requer que o início seja agudo e flutuante, enquanto, na interpretação “flexível”, um ou outro era necessário. Ao avaliar 768 pacientes, 65% receberam o diagnóstico de *delirium* pelo DSM-IV, enquanto somente 20% foram diagnosticados



com *delirium* pela interpretação restrita do DSM-5, e 60% pela interpretação mais flexível. A taxa de concordância foi de 53% para DSM-IV e DSM-5 “restrito” ( $k = 0,22$ ), 91% entre o DSM-IV e o DSM-5 “flexível” ( $k = 0,82$ ), e 60% entre as duas versões do DSM-5 ( $k = 0,29$ ). Os casos que não entraram no diagnóstico de *delirium* pela versão restrita do DSM-5 apresentaram os seguintes motivos: não preencheram o critério de doença aguda e flutuante (72%) e não tinham evidência de inatenção e desorientação (23%) [66].

Além dessas interpretações citadas, a Associação Europeia de Delirium e a Sociedade Americana de Delirium demonstraram preocupação, também, quanto à retirada da avaliação do nível de consciência como parte dos critérios, visto que a alteração do nível de consciência está associada à probabilidade de ter *delirium*. No estudo de Ely e colaboradores, pacientes sem o diagnóstico de *delirium* apresentavam mais chance de ter um RASS elevado do que aqueles com diagnóstico de *delirium* (OR > 100 para pacientes classificados como “normais” à avaliação psiquiátrica versus 36 para pacientes em *delirium*) [65]. Em ambiente de enfermaria, esta associação também foi identificada, e a alteração do nível de consciência apresentou uma alta especificidade para o diagnóstico de *delirium*, reduzindo o viés de uso de sedativos existente na UTI. Ao analisarem somente uma avaliação no dia de forma aleatória, Chester e colaboradores identificaram que qualquer escore de RASS diferente de 0 apresentava uma especificidade de 93% para o diagnóstico de *delirium* quando comparado com a avaliação do especialista, atingindo 99,6% de especificidade quando os pacientes apresentavam escore de RASS  $\leq -2$  ou RASS  $\geq 2$ . Quando as variações de nível de consciência eram analisadas de forma longitudinal durante o internamento, uma mudança de 2 ou mais pontos no RASS apresentou uma especificidade para 100% [67]. Além disso, a redução do nível de consciência é um importante preditor de mortalidade, sendo sugerido pelas duas sociedades que estes pacientes devem ter a mesma abordagem que os pacientes plenamente acordados e comunicativos com o diagnóstico de *delirium*, garantindo, assim, uma abordagem mais segura para estes pacientes de alto risco [68].

Ainda em relação ao nível de consciência, a interferência desta manifestação clínica na acurácia das ferramentas diagnósticas ainda não está bem esclarecida. Quando avaliada a sensibilidade do CAM-ICU nos estudos originais de desenvolvimento e validação da ferramenta conduzidos por Ely e colaboradores [5, 57], que variou de 92% a 100%, percebemos uma discrepância em relação aos estudos mais recentes, como os de Gusmao-Flores e colaboradores, cuja sensibilidade identificada foi de 72,5% [62] e 80% [4]. Uma das hipóteses para este achado é a diferença entre o nível de consciência dos pacientes avaliados. Enquanto

no estudo de Gusmao-Flores 60,5% dos pacientes estavam em RASS 0 [62], a média do Escore de Coma de Glasgow dos pacientes no estudo de Ely foi de 7,6 [5].

Esta diferença na acurácia do CAM-ICU conforme o nível de consciência é sinalizada em inúmeros outros estudos. Em 2010, Luetz e colaboradores, ao avaliarem a confiabilidade de três ferramentas (CAM-ICU, *Nursing Delirium Screening Scale* e *Delirium Detection Score*), perceberam que, em pacientes com um RASS < 0, o CAM-ICU era a que apresentava maior sensibilidade (85%), reduzindo para valores inferiores a 75% quando se tratava de pacientes com RASS > 0 [69]. Em 2012, um estudo de validação do CAM-ICU em pacientes vítimas de acidente vascular cerebral (AVC) também mostrou que a sensibilidade aumentava quando era analisado somente o subgrupo com RASS < 0 em comparação a amostra inteira (85% vs 76%) [70]. Outros estudos mostram que o diagnóstico de *delirium* aumenta significativamente em níveis de consciência menores (RASS -2 e -3) [7, 71], o mesmo sendo observado em nossa instituição, onde a prevalência de *delirium* foi de cerca de 80% em pacientes com RASS -2; 56,3% em pacientes com RASS -1 e somente 10,2% em pacientes com RASS 0 [6]. Mais do que somente uma maior incidência de *delirium* em pacientes mais sedados, estes dados podem também estar alinhados às evidências de que, talvez, a ferramenta falhe em identificar *delirium* em pacientes com nível de consciência mais alerta. Essa possibilidade torna-se ainda mais clara, quando identificamos que, ao ser testado em pacientes internados em uma enfermaria oncológica, o CAM-ICU apresentou uma sensibilidade de somente 18% [72].

É plausível pensar que a inatenção e a desorganização do pensamento sejam mais difíceis de identificar pelos testes do CAM-ICU em populações menos sedadas. Estudos sugerem que, para pacientes internados em enfermaria, a avaliação global do especialista, ainda que subjetiva, apresenta melhor acurácia no diagnóstico de alteração de atenção do que testes individuais de atenção de forma isolada, como o teste de vigilância da letra “A” (área sob a curva ROC 0,88 vs 0,71) [8]. Todavia, diante da necessidade de objetivar o diagnóstico de *delirium* para ser realizado por não especialistas, talvez seja necessário a identificação de um teste com maior acurácia para este perfil de pacientes.

Em uma carta publicada em 2012, Vasilevskis e colaboradores sugerem que nestes pacientes talvez seja necessária uma abordagem mais detalhada para o diagnóstico de inatenção incluindo, além do teste da letra “A” aleatória, o teste de atenção sustentada visual [73]. Essa mesma hipótese foi levantada por Neufeld e colaboradores em seu estudo com pacientes oncológicos [72]. Parece que testes que priorizam a avaliação da atenção sustentada visual apresentam alta sensibilidade e especificidade para *delirium*, mesmo quando comparados a quadros demenciais como a Doença de Alzheimer [74], podendo representar uma forma de

melhor e mais objetiva de diagnosticar *delirium* neste subgrupo de pacientes alertas (RASS 0). Além disso, flutuações no nível de consciência (característica 1 do CAM-ICU) são mais frequentemente consideradas positivas em pacientes sedados, o que aumenta a sensibilidade da ferramenta, visto que representa um critério obrigatório para o diagnóstico [75].

## MODELOS PREDITIVOS DE DELIRIUM

Os fatores associados ao desenvolvimento de *delirium* durante o internamento hospitalar são diversos e podem ser classificados em predisponentes ou precipitantes. Os fatores predisponentes são, em sua maioria, características não modificáveis associadas ao paciente que representam a vulnerabilidade deste doente ao *delirium* (tais como idade, presença de demência, déficits sensoriais, dentre outros). Já os fatores precipitantes são relacionados ao insulto agudo, ao seu tratamento ou ao ambiente em que este paciente se encontra (restrição física, medicações, privação de sono, uso de sondas e cateteres, dentre outros). Estes são fatores passíveis de intervenção [76].

Devido a importante associação a uma evolução desfavorável, desde a década de 1990 são criados modelos de predição de *delirium* baseados na existência dos fatores de risco supracitados. O primeiro estudo com esse objetivo foi o de Inouye e colaboradores, publicado em 1993, baseado nas características basais na admissão, que indicavam uma maior vulnerabilidade para o *delirium* [77]. Distúrbios visuais, gravidade da doença, distúrbio cognitivo e uma relação de nitrogênio da uréia sérica/creatinina elevada foram associados de forma independente ao desenvolvimento de *delirium* com risco relativo de 3,51, 3,49, 2,82 e 2,02 respectivamente. O modelo final, baseado no número de fatores de risco, apresentou uma área sob a curva ROC de 0,74, com uma taxa de *delirium* de 9%, 23% e 83% nos grupos de baixo, médio e alto risco, respectivamente.

Três anos depois, Inouye desenvolveu um novo modelo, desta vez com fatores precipitantes de *delirium* durante o internamento hospitalar. Neste estudo, o uso de contenção física foi o principal fator de risco com um risco relativo de 4,4. Desnutrição, adição de > 3 medicações, uso de sonda urinária e eventos iatrogênicos também compuseram o modelo com um risco de 4,0, 2,9, 2,4 e 1,9, respectivamente, para o desenvolvimento de *delirium* [76].

Inúmeros outros modelos foram criados com diferentes perfis de pacientes. Em 1994, Marcantonio e colaboradores desenvolveram o primeiro modelo com pacientes em pós-operatório de cirurgia não cardíaca. Neste estudo, com população com idade superior a 50 anos, os preditores independentes de *delirium* foram: idade > 70 anos, abuso de álcool, presença de

distúrbio cognitivo prévio, presença de limitação funcional prévia, distúrbios hidroeletrólíticos (alteração de sódio, potássio ou glicose), cirurgia de aorta e cirurgia torácica não cardíaca, sendo cirurgia de aorta o fator mais importante, representando um risco seis vezes maior. O *Brigham and Women's Hospital Delirium score* (BWD) identificou, com sucesso, os pacientes em risco para *delirium*, com uma incidência de somente 2% nos pacientes com 0 ponto; 8%, com 1 ponto; 13%, com 2 pontos e 50%, com 3 pontos ou mais, com uma área sob a curva de 0,81 [78].

Sete anos após sua criação, um grupo da *Cleveland Clinic Foundation* iniciou um estudo aplicando o escore de *delirium* BWD em um total de 500 pacientes de cirurgia eletiva, na tentativa de estabelecer sua validação externa, simultaneamente desenvolvendo um novo escore preditor de *delirium* pós-operatório: *Cleveland Clinic Acute Confusion score* – CCC [79]. Neste estudo, o escore BWD teve um desempenho inferior ao do estudo de validação em 1994, com uma área sob a curva ROC de 0,69 e uma redução de sensibilidade para uma pontuação  $\geq 2$  de 61,8% no estudo de Marcantonio e col. para 47,4% no estudo da *Cleveland Clinic*. O escore criado pelo grupo (cujos preditores são idade  $> 70$  anos, abuso de álcool, distúrbio cognitivo prévio, história prévia de *delirium*, uso pré-operatório de opióides e neurocirurgia) apresentou uma área sob a curva de 0,775 com sensibilidade e especificidade de cerca de 77%.

Outros estudos foram desenvolvidos na tentativa de desenvolver ferramentas de predição com melhor perfil de sensibilidade e especificidade, muitas vezes voltados para populações específicas principalmente dentro do contexto do *delirium* pós-operatório, a exemplo do escore da Universidade de Heinrich-Heine, de Dusseldorf, para cirurgia vascular com variáveis pré e intraoperatórias [80], a *Preoperative Prediction Rule for Delirium* e o *Delirium Screening in Cardiac Surgery* (DESCARD) para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca [81, 82], a *Postoperative Delirium (POD) predictive scale* modelo para pacientes submetidos a cirurgias cérebro vasculares [37] e o *Risk-Model for Delirium* desenvolvido em pacientes portadores de fratura de quadril [83].

Apesar dos modelos preditivos criados na década de 90 terem um bom desempenho em pacientes críticos, nenhum deles foi desenvolvido especificamente neste grupo de doentes [84]. Até que em 2012, um novo modelo preditivo foi criado por um grupo holandês, utilizando dados somente de pacientes admitidos em UTI: o PRE-DELIRIC [85]. O modelo foi desenvolvido utilizando dados coletados nas primeiras 24h de admissão de 1613 pacientes de unidade de terapia intensiva. Dez fatores de risco independentes foram utilizados na composição da fórmula de predição: idade, APACHE II, etiologia do coma, perfil do paciente (cirúrgico, clínico, trauma ou neurológico/neurocirúrgico), infecção, acidose metabólica, dose de morfina, uso de sedativos, concentração de ureia e admissão de urgência. A análise de

desempenho do modelo evidenciou uma área sob a curva ROC de 0,86 na população de criação do modelo; 0,89 na validação interna e 0,84 na validação externa, com uma área de 0,85 após a combinação dos dados. Em 2014, o PRE-DELIC foi recalibrado através de um estudo multicêntrico envolvendo seis países, apresentando uma sensibilidade de 70% e especificidade de 73%, com uma área sob a curva de 0,76 após a calibração [86].

Apesar do bom desempenho do PRE-DELIRIC, sua utilização era limitada pelo fato de necessitar dos piores dados colhidos nas primeiras 24h da admissão na UTI. Por este motivo, foi desenvolvido o E-PRE-DELIRIC, um modelo que utiliza dados já disponíveis à admissão do doente crítico para prever o desenvolvimento de *delirium* durante todo o internamento na UTI, possibilitando uma identificação mais rápida do paciente de alto risco e início imediato de medidas preventivas [87]. Este modelo foi desenvolvido em 2015, com dados coletados de 1962 pacientes, provenientes de 13 diferentes UTIs. Os preditores selecionados foram: idade, história de distúrbio cognitivo, história de abuso de álcool, categoria de admissão (cirurgia, clínico, trauma ou neurocirurgia/neurologia), admissão de urgência, pressão arterial média no momento da admissão, uso de corticoide, insuficiência respiratória e nitrogênio da uréia sérica à admissão. O poder discriminatório (área sob a curva ROC) foi de 0,76, com sensibilidade de 71% e especificidade de 69% quando utilizado um ponto de corte de 24,5% (incidência de *delirium* do estudo), com uma melhor predição do desenvolvimento de *delirium* mais tardio: área sob a curva ROC de 0,70 para o desenvolvimento de *delirium* em 24h do internamento, de 0,76 no segundo dia, de 0,77 entre o terceiro e sexto dia e de 0,81 após o sexto dia.

## DELIRIUM COMO PREDITOR DE MORTALIDADE

Inúmeros estudos sinalizam a importância do *delirium* enquanto preditor de mortalidade, seja dentro da UTI, durante o internamento hospitalar ou mesmo anos após o evento agudo. Em um estudo realizado por Ely e colaboradores, a ocorrência de *delirium* em qualquer momento da internação em unidade de terapia intensiva determinou um aumento de mortalidade em 3,2 vezes ao final de 6 meses [17]. Em pacientes internados na enfermaria, a ocorrência de *delirium* também representou um aumento em 2 vezes na mortalidade ao final de 1 ano [19]. Essa associação é descrita em diferentes perfis de pacientes estudados, como pacientes em pós-operatório de correção de fratura de quadril (OR 3,8 para o desfecho de mortalidade em 6 meses) [16], cirurgia de grande porte (OR 2,7 para mortalidade hospitalar e OR 2,5 para mortalidade em 6 meses) [88], dentre outros.

Além da ocorrência do *delirium*, a duração do *delirium* é um importante preditor de mortalidade em 30 dias em pacientes sob ventilação mecânica, com risco 3,73 vezes maior para os pacientes que apresentaram 3 dias de *delirium* quando comparados aos que não apresentaram *delirium* durante o internamento [89]. Dois estudos mostraram que o número de dias em *delirium* é um preditor independente de mortalidade após seis meses e um ano da admissão na UTI, e que o risco de mortalidade aumenta em 10% para cada dia em *delirium* [17, 90]. Outro estudo publicado em 2014, com pacientes com idade igual ou superior a 65 anos com fratura de quadril, mostrou que o número de dias em *delirium* é preditor independente de mortalidade aos 6 meses após a UTI, com um aumento do risco em 17% para cada dia em *delirium* [18]. Mesmo após o cuidado agudo, pacientes que não apresentam resolução do *delirium* em até seis meses têm 2,9 vezes mais risco de morrer em 1 ano do que aqueles que evoluem com melhora. Quanto mais rápida a resolução do *delirium*, menor a mortalidade [91]. Contudo, esses dados não implicam numa relação de causa e efeito, com estudos evidenciando uma baixa taxa de mortalidade atribuível a este evento [92]. Desta forma, é possível que o desenvolvimento e a persistência do *delirium* apenas identifique o subgrupo de pacientes com maior risco de morrer.

Diante disso, devemos atentar para um fator confundidor dentro da UTI que é o uso de sedativos. O uso de sedativos pode aumentar a incidência de *delirium* sem no entanto representar um subgrupo de maior risco, visto que estudos mostram que pacientes que apresentam *delirium* induzido por droga (isto é, *delirium* que reverte após a retirada da sedação) apresentam os mesmos desfechos daqueles que nunca apresentaram *delirium* [93]. Desta forma, é prudente sugerir que as avaliações para diagnóstico de *delirium* sejam realizadas após a interrupção de sedativos, de forma a identificar o subgrupo em que este diagnóstico representa um perfil de paciente com piores desfechos [94, 95].

Apesar de todos estes estudos, até onde temos conhecimento, não há na literatura nenhum modelo de predição de mortalidade que contenha o *delirium* enquanto variável independente.

Modelos preditivos são amplamente utilizados em unidades de terapia intensiva por identificar pacientes sob maior risco de morrer. Estas estimativas servem pra informar a família sobre prognóstico, monitorizar tratamentos e guiar decisões clínicas. Inúmeros são os escores utilizados na UTI, como o *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), inicialmente utilizado para medir disfunções orgânicas, porém com alta predição de

mortalidade. Porém, todos eles utilizam somente a Escala de Coma de Glasgow (ECG) como variável relacionada à função cerebral [96].

Em 2010, van den Boogaard avaliou se a inclusão do *delirium* nas primeiras 24h da admissão contribuía para a melhora da acurácia do APACHE II na predição da mortalidade hospitalar. Todavia, a área sob a curva ROC do modelo preditivo com *delirium* não foi diferente do modelo somente com as variáveis do APACHE II, não representando uma melhora no poder discriminativo. As curvas de calibração e o teste de Hosmer-Lemeshow mostraram uma piora da calibração após adicionar *delirium* ao modelo do APACHE II [97]. Entre as hipóteses para este achado, os autores sinalizaram a correlação entre o APACHE II e a ocorrência de *delirium* nas 24h, e que talvez por isso não tenha havido efeito aditivo no valor preditivo do modelo. Outra possibilidade apontada por Vasilevskis e colaboradores é o fato do CAM-ICU, ferramenta utilizada para o diagnóstico de *delirium* no estudo descrito, incluir uma medida do nível de consciência (no caso, a escala de RASS) e que é correlacionada à ECG [98].

Apesar de não ter utilizado a mesma metodologia, o estudo realizado por Serafim e colaboradores sugere algo diferente. Ao realizar um modelo de regressão logística multivariada relacionando o APACHE II e a presença de *delirium* com mortalidade na UTI e no internamento hospitalar, os autores identificaram um aumento na probabilidade de morte relacionada ao APACHE II após a adição do diagnóstico de *delirium* [99].

Assim como o *delirium*, a alteração do nível de consciência também é associada a maior mortalidade e inúmeros escores já utilizam o nível de consciência à admissão como variável independente para o cálculo da probabilidade de óbito intrahospitalar [100-102]. Em um estudo realizado em 2015, numa unidade geriátrica, alteração do nível de consciência (escala de RASS modificada diferente de 0) foi independentemente associada a mortalidade em 1 mês e 6 meses da admissão (*Hazard Ratio* 1,57 e 1,31, respectivamente), mesmo após ajuste para idade, presença de demência, escore de atividade de vida diária e SOFA. Apesar do diagnóstico de *delirium* ter sido realizado à admissão, não foi feito o ajuste para esta variável [9]. Níveis de consciência reduzidos ( $RASS < 0$ ) apresentaram maior risco de morte, seguidos de níveis de consciência elevados ( $RASS > 0$ ) e RASS 0, em ordem decrescente [9]. Outro estudo realizado em 2014 por Han e colaboradores, mostrou que pacientes com RASS diferente de 0 à admissão apresentavam maior probabilidade de morrer em 6 meses do que paciente com RASS igual a 0, com HR de 1,73, mesmo após ajuste para idade, demência, escore de atividade de vida diária, comorbidades, severidade de doença e grau de dependência. O uso de medicações psicoativas e a severidade de doença também não modificou a relação entre o RASS e a mortalidade em 6 meses. Além disso, pacientes com RASS alterado e sem *delirium* apresentaram um aumento do

risco de morte semelhante aos pacientes com RASS alterado e *delirium* (HR 2,20 e 2,86 respectivamente) [103].

Assim como no contexto do diagnóstico de *delirium*, a influência do nível de consciência na mortalidade dos pacientes com ou sem o diagnóstico de *delirium* ainda não está completamente elucidada. São necessários outros estudos para entender o significado clínico da alteração do nível de consciência diante da ausência do diagnóstico de *delirium*, sendo igualmente relevantes estudos que avaliem dentro de um mesmo modelo o impacto da alteração do nível de consciência diante do diagnóstico de *delirium* na predição de mortalidade, para talvez entender de que forma as duas variáveis se relacionam.

É preciso entender também não só a importância da alteração do nível de consciência enquanto variável dicotômica, mas o que os diferentes níveis de consciência (nos espectros de sedação e agitação) refletem do ponto de vista de mortalidade. Em 2007, Marquis e colaboradores tentaram avaliar o efeito dos sintomas de *delirium* pelo ICDSC na mortalidade levando em conta a interação do diagnóstico de *delirium* nestes resultados. Em pacientes sem *delirium*, agitação psicomotora foi associada a uma maior mortalidade (HR 2,58), enquanto que em pacientes com *delirium* (ICDSC  $\geq 4$ ), agitação psicomotora foi associada a menor mortalidade (HR 0,47) [10].

O nível de consciência obtido pela escala RASS também pode ser utilizado para a definição do espectro psicomotor de comportamento dos pacientes em *delirium* na UTI [38, 104]. Classificados em hipoativo, hiperativo e misto, a identificação dos subtipos motores parece implicar não só na diferente detecção do *delirium*, como em diferentes prognósticos [105, 106].

Do ponto de vista de detecção, parece que o subtipo hipoativo é o mais frequente dentro da UTI [104, 105], apesar de ser o subtipo mais subdiagnosticado, podendo ser confundido com quadro de depressão principalmente em pacientes mais idosos. Todavia, diante de novas evidências [7, 93], é possível que essa prevalência esteja superestimada diante do extenso uso de sedativos. Pacientes sob sedação apresentam uma probabilidade 10 vezes maior de serem diagnosticados como *delirium* hipoativo, divergindo deste grupo quanto a rápida resolução do *delirium* após interrupção do sedativo, não apresentando o mesmo prognóstico desfavorável<sup>84</sup>. Sendo assim, novos estudos são necessários de modo a determinar a verdadeira prevalência deste subtipo motor, tendo em consideração o impacto do efeito de sedativos neste diagnóstico [71, 94, 95]. O uso de outros métodos para definir atividade psicomotora, como o *Memorial Delirium Assessment Scale*, também pode interferir na interpretação total dos dados, não havendo um consenso quanto ao melhor sistema de classificação [107, 108].



Do ponto de vista de prognóstico, tanto os estudos realizados fora [11, 108-110] quanto dentro da UTI [105, 106], sugerem que pacientes com *delirium* hipoativo apresentam maior mortalidade ao final de 5 a 6 meses e 1 ano, do que aqueles com *delirium* misto ou hiperativo. Todavia, essa correlação entre comportamento psicomotor e prognóstico ainda não foi bem estabelecida no perfil de pacientes críticos [111], devido ao caráter descritivo da maioria dos dados apresentados [112], com somente dois estudos encontrados analisando os subtipos com desfecho clínico.

## DANOS COGNITIVOS A LONGO PRAZO

Apesar de todos os estudos identificando uma associação entre *delirium* e mortalidade, é possível que ele seja um marcador de gravidade e não possua uma ligação causal com este desfecho. Em um estudo realizado em 2014, Klouwenberg e colaboradores estimaram a proporção de óbitos atribuíveis ao *delirium* em uma coorte em UTI através o uso do modelo estrutural marginal, ajustando-o para a evolução da severidade de doença ao longo do internamento [92]. Em uma primeira análise com modelos de regressão logística, ter *delirium* representou um aumento de 77% na probabilidade de óbito. Todavia, quando ajustado para a evolução de doença, o *delirium* deixou de ser associado a mortalidade na UTI, com uma redução 0,9% de fatalidade absoluta se todos os episódios de *delirium* fossem evitados. Já o *delirium* persistente (com duração de dois ou mais dias) foi associado a maior mortalidade, mediado pelo tempo de internamento prolongado em UTI (16,5 dias vs 4 dias para pacientes sem *delirium*).

Entretanto, quando se trata de dano cognitivo a longo prazo estudos experimentais sugerem que a perpetuação da cascata inflamatória no contexto do *delirium* pode gerar neurodegeneração através da ativação da micróglia, contribuindo para este desfecho [54, 113]. Inúmeros estudos sinalizam a associação entre *delirium* e queda no desempenho cognitivo. Pacientes em pós operatório de cirurgia cardíaca com *delirium* apresentaram maior queda na função cognitiva estimada pelo Mini Exame do Estado mental, necessitando de um maior tempo até o retorno ao estado cognitivo pré-operatório (1 ano vs 1 mês no pós operatório). Esta queda foi ainda mais marcante quanto maior a duração do *delirium* (maior ou igual a 3 dias) [114]. Em 2014, o grupo de estudos BRAIN-ICU mostrou que o tempo de duração do *delirium* está associado, de forma independente, a piores desfechos cognitivos globais e piores funções executivas em 3 e 12 meses, com cerca de 20% dos pacientes com idade menor ou igual a 49 anos apresentando resultados semelhantes a pacientes com Doença de Alzheimer leve ao final do estudo [115]. Outros estudos também sugerem que o *delirium* está associado a baixo

desempenho cognitivo a longo prazo [116, 117], independente do tempo em ventilação mecânica [118].

Diante do exposto, percebe-se a dimensão do impacto do desenvolvimento do *delirium* durante o internamento hospitalar, com repercussões não só imediatas (complicações, internamento prolongado, mortalidade), mas a longo prazo, com limitações importantes mesmo depois de seis meses a um ano após o retorno do paciente ao seu ambiente familiar [2]. É fundamental identificar os pacientes de alto risco para o desenvolvimento do *delirium* e corrigir, antecipadamente, os fatores de risco modificáveis para a sua persistência, evitando talvez o declínio cognitivo a longo prazo. É preciso, também, diagnosticar corretamente essa disfunção orgânica, identificando o grupo que apresenta maior risco para desfechos desfavoráveis de modo a garantir um melhor cuidado para este doente durante o internamento. Através desta abordagem, é possível oferecer um melhor retorno deste paciente às suas atividades diárias, com menores sequelas e maior qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. Association AP (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA
2. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJ, (2007) A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of psychiatry* 18: 459-469
3. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno JV, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Arias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG, Delirium Epidemiology in Critical Care Study G, (2010) Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Critical care* 14: R210
4. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW, (2005) Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Critical care* 9: R375-381
5. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, Fang YF, Shieh MH, Kuo HP, (2004) The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Critical care medicine* 32: 2254-2259
6. Mazzola P, Bellelli G, Broggin V, Anzuini A, Corsi M, Berruti D, De Filippi F, Zatti G, Annoni G, (2015) Postoperative delirium and pre-fracture disability predict 6-month mortality among the oldest old hip fracture patients. *Aging clinical and experimental research* 27: 53-60
7. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS, (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 291: 1753-1762
8. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B, Gustafson Y, Annoni G, (2014) Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society* 62: 1335-1340

9. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E, (2002) Delirium predicts 12-month mortality. *Archives of internal medicine* 162: 457-463
10. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJ, (2012) Delirium: a cause for concern beyond the immediate postoperative period. *The Annals of thoracic surgery* 93: 1114-1120
11. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK, (2001) The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive care medicine* 27: 1892-1900
12. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M, (2009) Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Annals of surgery* 249: 173-178
13. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM, (2000) Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society* 48: 618-624
14. Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J, (2012) Consequences of delirium after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 93: 705-711
15. Koster S, Hensens AG, van der Palen J, (2009) The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 87: 1469-1474
16. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, Dittus RS, Bernard GR, (2004) Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Critical care medicine* 32: 106-112
17. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J, Strength C, Pandharipande P, Girard TD, Burgess H, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW, (2009) Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Critical care medicine* 37: 825-832
18. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH, (2009) Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive care medicine* 35: 1276-1280
19. Salluh JJ, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M, Brazilian Research in Intensive Care N, (2009) Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *Journal of critical care* 24: 556-562
20. Mariscalco G, Cottini M, Zanobini M, Salis S, Dominici C, Banach M, Onorati F, Piffaretti G, Covaia G, Realini M, Beghi C, (2012) Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 93: 1439-1447
21. Grover S, Kate N, (2012) Assessment scales for delirium: A review. *World journal of psychiatry* 2: 58-70
22. Hempenius L, Slaets JP, van Asselt DZ, Schukking J, de Bock GH, Wiggers T, van Leeuwen BL, (2015) Interventions to prevent postoperative delirium in elderly cancer patients should be targeted at those undergoing nonsuperficial surgery with special attention to the cognitive impaired patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 41: 28-33
23. Sauer AM, Slooter AJ, Veldhuijzen DS, van Eijk MM, Devlin JW, van Dijk D, (2014) Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesia and analgesia* 119: 1046-1052

24. de Castro SM, Unlu C, Tuynman JB, Honig A, van Wagenveld BA, Steller EP, Vrouenraets BC, (2014) Incidence and risk factors of delirium in the elderly general surgical patient. *American journal of surgery* 208: 26-32
25. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Pawelczyk T, Okonski P, Iwaszkiewicz A, Zaslonka J, Sobow T, Kloszewska I, (2006) Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study. *General hospital psychiatry* 28: 536-538
26. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I, Study I, (2010) Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *Journal of psychosomatic research* 69: 179-185
27. Harasawa N, Mizuno T, (2014) A novel scale predicting postoperative delirium (POD) in patients undergoing cerebrovascular surgery. *Archives of gerontology and geriatrics* 59: 264-271
28. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW, (2006) Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 54: 479-484
29. Gunther ML, Morandi A, Ely EW, (2008) Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Critical care clinics* 24: 45-65, viii
30. Santana RC (2013) Delirium no paciente grave. Atheneu, São Paulo
31. Pizzol FD (2013) Delirium no paciente grave. Atheneu, São Paulo
32. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, Pickkers P, (2011) Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Critical care* 15: R297
33. Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, Pinto BB, Dyson A, de Miranda AS, Comim CM, Soares M, Teixeira AL, Quevedo J, Singer M, (2014) Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. *Critical care* 18: R106
34. Jia Y, Jin G, Guo S, Gu B, Jin Z, Gao X, Li Z, (2014) Fast-track surgery decreases the incidence of postoperative delirium and other complications in elderly patients with colorectal carcinoma. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 399: 77-84
35. Pol RA, van Leeuwen BL, Izaks GJ, Reijnen MM, Visser L, Tielliu IF, Zeebregts CJ, (2014) C-reactive protein predicts postoperative delirium following vascular surgery. *Annals of vascular surgery* 28: 1923-1930
36. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA, (2010) Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 24: 555-559
37. Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X, (2014) Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *Journal of critical care* 29: 88-92
38. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK, (2008) Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 63: 764-772
39. Bartus RT, Dean RL, 3rd, Beer B, Lippa AS, (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217: 408-414
40. Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Jr., Bettin K, Kiely DK, Wei J, (1998) The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 6: 31-41

41. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT, (1981) Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 2: 651-653
42. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, Mundt C, Weisbrod M, (2008) Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC neuroscience* 9: 86
43. Watne LO, Hall RJ, Molden E, Raeder J, Frihagen F, MacLulich AM, Juliebo V, Nyman A, Meagher D, Wyller TB, (2014) Anticholinergic activity in cerebrospinal fluid and serum in individuals with hip fracture with and without delirium. *Journal of the American Geriatrics Society* 62: 94-102
44. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P, (2010) Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 375: 773-775
45. Schliebs R, Heidel K, Apelt J, Gniezdzińska M, Kirazov L, Szutowicz A, (2006) Interaction of interleukin-1beta with muscarinic acetylcholine receptor-mediated signaling cascade in cholinergically differentiated SH-SY5Y cells. *Brain research* 1122: 78-85
46. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI, (1990) Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine* 113: 941-948
47. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK, (2001) Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine* 29: 1370-1379
48. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R, (2001) Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama* 286: 2703-2710
49. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y, (2001) Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive care medicine* 27: 859-864
50. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ, (2009) Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical care medicine* 37: 1881-1885
51. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, Weigand MA, (2008) Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive care medicine* 34: 431-436
52. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhoub RA, Quarantini LC, (2012) The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical care* 16: R115
53. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, Soares M, Giombelli VR, Cascaes S, Macedo RC, de Souza Constantino L, Biff D, Ritter C, Dal Pizzol F, (2012) Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *Journal of critical care* 27: 212-217
54. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C, (2010) Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *Journal of critical care* 25: 144-151

55. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, Lima MA, Santana LR, Lins RM, Lemos PP, Serpa GV, Oliveira J, Chalhub RA, Pitrowsky MT, Lacerda AL, Koenen KC, Quarantini LC, (2011) The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics* 66: 1917-1922
56. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM, (2001) Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 22: 211-226
57. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK, (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 166: 1338-1344
58. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR, (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama* 289: 2983-2991
59. Meagher DJ, Morandi A, Inouye SK, Ely W, Adamis D, Maclulich AJ, Rudolph JL, Neufeld K, Leonard M, Bellelli G, Davis D, Teodorczuk A, Kreisel S, Thomas C, Hasemann W, Timmons S, O'Regan N, Grover S, Jabbar F, Cullen W, Dunne C, Kamholz B, Van Munster BC, De Rooij SE, De Jonghe J, Trzepacz PT, (2014) Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC medicine* 12: 164
60. Chester JG, Beth Harrington M, Rudolph JL, Group VADW, (2012) Serial administration of a modified Richmond Agitation and Sedation Scale for delirium screening. *Journal of hospital medicine* 7: 450-453
61. European Delirium A, American Delirium S, (2014) The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC medicine* 12: 141
62. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD, (2010) Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Critical care medicine* 38: 409-418
63. Mitasova A, Kostalova M, Bednarik J, Michalcakova R, Kasperek T, Balabanova P, Dusek L, Vohanka S, Ely EW, (2012) Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine* 40: 484-490
64. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, Takala J, (2013) Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive care medicine* 39: 2171-2179
65. Can delirium Assessments Be Accurately Labelled Investigators g, Devlin JW, Fraser GL, Joffe AM, Riker RR, Skrobik Y, (2013) The accurate recognition of delirium in the ICU: the emperor's new clothes? *Intensive care medicine* 39: 2196-2199
66. Gusmao-Flores D, Martins JC, Amorin D, Quarantini LC, (2014) Tools for diagnosing delirium in the critically ill: is calibration needed for the less sedated patient? *Intensive care medicine* 40: 137-138
67. Neufeld KJ, Hayat MJ, Coughlin JM, Huberman AL, Leistikow NA, Krumm SK, Needham DM, (2011) Evaluation of two intensive care delirium screening tools for non-critically ill hospitalized patients. *Psychosomatics* 52: 133-140

68. Adamis D, Meagher D, Murray O, O'Neill D, O'Mahony E, Mulligan O, McCarthy G, (2015) Evaluating attention in delirium: A comparison of bedside tests of attention. *Geriatrics & gerontology international*
69. Vasilevskis EE, Girard TD, Ely EW, (2012) The bedside diagnosis of ICU delirium: specificity is high, let's optimize sensitivity. *American journal of respiratory and critical care medicine* 185: 107-108; author reply 108
70. Brown LJ, Fordyce C, Zaghvani H, Starr JM, MacLulich AM, (2011) Detecting deficits of sustained visual attention in delirium. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82: 1334-1340
71. Svenningsen H, Egerod I, Videbech P, Christensen D, Frydenberg M, Tonnesen EK, (2013) Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 57: 288-293
72. Inouye SK, Charpentier PA, (1996) Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Jama* 275: 852-857
73. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME, (1993) A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Annals of internal medicine* 119: 474-481
74. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, et al., (1994) A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *Jama* 271: 134-139
75. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z, (2001) Preoperative risk factors for postoperative delirium. *General hospital psychiatry* 23: 84-89
76. Bohner H, Hummel TC, Habel U, Miller C, Reinbott S, Yang Q, Gabriel A, Friedrichs R, Muller EE, Ohmann C, Sandmann W, Schneider F, (2003) Predicting delirium after vascular surgery: a model based on pre- and intraoperative data. *Annals of surgery* 238: 149-156
77. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER, (2009) Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation* 119: 229-236
78. Krzych LJ, Wybraniec MT, Krupka-Matuszczyk I, Skrzypek M, Bochenek AA, (2014) Delirium Screening in Cardiac Surgery (DESCARD): a useful tool for nonpsychiatrists. *The Canadian journal of cardiology* 30: 932-939
79. Vochteloo AJ, Moerman S, van der Burg BL, de Boo M, de Vries MR, Niesten DD, Tuinebreijer WE, Nelissen RG, Pilot P, (2011) Delirium risk screening and haloperidol prophylaxis program in hip fracture patients is a helpful tool in identifying high-risk patients, but does not reduce the incidence of delirium. *BMC geriatrics* 11: 39
80. Eden BM, Foreman MD, Sisk R, (1998) Delirium: comparison of four predictive models in hospitalized critically ill elderly patients. *Applied nursing research : ANR* 11: 27-35
81. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, van der Hoeven JG, Donders R, van Achterberg T, Schoonhoven L, (2012) Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *Bmj* 344: e420
82. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, Plowright C, Jones C, Luetz A, Sackey PV, Jorens PG, Aitken LM, van Haren FM, Donders R, van der Hoeven JG, Pickkers P, (2014) Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive care medicine* 40: 361-369

83. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, Slooter AJ, Kuiper MA, Hoogendoorn ME, Simons KS, Maseda E, Pinto N, Jones C, Luetz A, Schandl A, Verbrugghe W, Aitken LM, van Haren FM, Donders AR, Schoonhoven L, Pickkers P, (2015) Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive care medicine* 41: 1048-1056
84. Abelha FJ, Luis C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, Botelho M, Santos A, Santos C, (2013) Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Critical care* 17: R257
85. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW, Group SS, (2010) Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Critical care medicine* 38: 2311-2318
86. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH, (2009) Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *American journal of respiratory and critical care medicine* 180: 1092-1097
87. Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK, Shaffer ML, Bergmann MA, Yang FM, Fearing MA, Jones RN, (2009) Persistent delirium predicts greater mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 57: 55-61
88. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, Slooter AJ, Cremer OL, (2014) The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *Bmj* 349: g6652
89. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP, (2014) Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 189: 658-665
90. Haenggi M, Jakob SM, Takala J, (2014) Sedation level and prevalence of delirium: response to Brummel and Ely. *Intensive care medicine* 40: 136
91. Takala J, (2014) Of delirium and sedation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 189: 622-624
92. Vincent JL, Moreno R, (2010) Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical care* 14: 207
93. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, Dagnelie PC, Leffers P, Pickkers P, Schoonhoven L, (2010) The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients. *Critical care* 14: R146
94. Vasilevskis EE, Han JH, Shintani A, Girard TD, Ely EW, (2010) Delirium and mortality risk prediction: a story in evolution. *Critical care* 14: 449; author reply 449
95. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, Tura B, de Castro JE, Villarinho LC, da Gloria Santos M, Bozza FA, Rocco JR, (2012) Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Annals of intensive care* 2: 51
96. Cei M, Bartolomei C, Mumoli N, (2009) In-hospital mortality and morbidity of elderly medical patients can be predicted at admission by the Modified Early Warning Score: a prospective study. *International journal of clinical practice* 63: 591-595
97. Prytherch DR, Smith GB, Schmidt PE, Featherstone PI, (2010) ViEWS--Towards a national early warning score for detecting adult inpatient deterioration. *Resuscitation* 81: 932-937
98. Roberts D, Patrick W, Mojica J, Ostryzniuk P, Patrick M, MacKnight C, Kraut A, Shafer LA, (2015) The ALERT scale: an observational study of early prediction of adverse hospital outcome for medical patients. *BMJ open* 5: e005501
99. Bellelli G, Mazzone A, Morandi A, Latronico N, Perego S, Zazzetta S, Mazzola P, Annoni G, (2015) The Effect of an Impaired Arousal on Short- and Long-Term Mortality of Elderly Patients Admitted to an Acute Geriatric Unit. *Journal of the American Medical Directors Association*



100. Han JH, Vasilevskis EE, Shintani A, Graves AJ, Schnelle JF, Dittus RS, Powers JS, Wilson A, Storrow AB, Ely EW, (2014) Impaired arousal at initial presentation predicts 6-month mortality: an analysis of 1084 acutely ill older patients. *Journal of hospital medicine* 9: 772-778
101. Marquis F, Ouimet S, Riker R, Cossette M, Skrobik Y, (2007) Individual delirium symptoms: do they matter? *Critical care medicine* 35: 2533-2537
102. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, Dittus R, Ely EW, (2007) Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive care medicine* 33: 1726-1731
103. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M, (2011) Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Archives of surgery* 146: 295-300
104. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, Grossmann E, Haneya A, Moritz S, Raffer M, Schmid C, Graf BM, Trabold B, (2011) Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 25: 968-974
105. de Rooij SE, Schuurmans MJ, van der Mast RC, Levi M, (2005) Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry* 20: 609-615
106. Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, Marcantonio ER, (2007) Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 62: 174-179
107. Bellelli G, Speciale S, Barisione E, Trabucchi M, (2007) Delirium subtypes and 1-year mortality among elderly patients discharged from a post-acute rehabilitation facility. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 62: 1182-1183
108. Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, Jones RN, (2009) Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics* 50: 248-254
109. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT, (2011) A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *Journal of psychosomatic research* 71: 395-403
110. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW, (2008) Delirium in the intensive care unit. *Critical care* 12 Suppl 3: S3
111. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR, Burns KM, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Pandharipande PP, (2013) Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Critical care medicine* 41: 405-413
112. Cunningham C, (2011) Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. *Biochemical Society transactions* 39: 945-953
113. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN, (2012) Cognitive trajectories after postoperative delirium. *The New England journal of medicine* 367: 30-39
114. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW, (2014) Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England journal of medicine* 370: 185-186
115. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P, (2012) Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Critical care medicine* 40: 112-118
116. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Dittus RS, Gill TM, Bernard GR, Ely EW, Girard TD, (2014) Delirium in the ICU and subsequent

- long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Critical care medicine* 42: 369-377
117. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW, (2010) Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical care medicine* 38: 1513-1520
  118. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, Serafim RB, Stevens RD, (2015) Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 350: h2538

3.2 ARTIGO 2

**Consciousness and Delirium Mortality (CONSCIUM) score - a mortality prediction model for critically ill patients: an observational study**

**REVISTA:** Intensive Care Medicine

**FATOR DE IMPACTO:** 7.214

**STATUS:** Submetido

## CARTA DE SUBMISSÃO

Re: "Consciousness and Delirium Mortality (CONSCIUM) score - a mortality prediction model for critically ill patients: an observational study"

Submission ID: ICME-D-16-00846

Full author list: Bruna Brandao Barreto, M.D.; Jorge I. F. Salluh, M.D., Ph.D.; Lucas C. Quarantini, M.D., Ph.D.; Dimitri Gusmao-Flores, M.D., Ph.D.

Dear Ms Barreto,

We have received the submission entitled: "Consciousness and Delirium Mortality (CONSCIUM) score - a mortality prediction model for critically ill patients: an observational study" for possible publication in Intensive Care Medicine, and you are listed as one of the co-authors.

The manuscript has been submitted to the journal by Dr. Dr. Dimitri Gusmao-Flores who will be able to track the status of the paper through his/her login.

If you have any objections, please contact the editorial office as soon as possible. If we do not hear back from you, we will assume you agree with your co-authorship.

Thank you very much.

With kind regards,  
Springer Journals Editorial Office  
Intensive Care Medicine

## Consciousness and Delirium Mortality (CONSCIUM) score - a mortality prediction model for critically ill patients: an observational study

Bruna B. Barreto<sup>1</sup>; Jorge I. F. Salluh<sup>2</sup>; Lucas C. Quarantini<sup>1</sup> †; Dimitri Gusmao-Flores<sup>1</sup> †

†Senior authors

1. Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos – 5<sup>th</sup> floor, Rua Augusto Viana, s/n –CEP: 40.110-060 Salvador, Bahia, Brazil.

2. D'Or Institute for Research and Education. Rua Diniz Cordeiro, 30 – 3<sup>o</sup> andar; Rio de Janeiro – RJ; Brazil; CEP 22281-100.

Correspondence to: Dimitri Gusmao-Flores

E-mail address: [dimitrigusmao@gmail.com](mailto:dimitrigusmao@gmail.com)

Telephone number: +55 71 33283-8228

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

### Abstract

**Purpose:** To develop and validate a mortality prediction model for the critically ill patients using *delirium* and level of consciousness as independent variables, allowing different prediction according to fluctuation of both variables.

**Methods:** Observational single-center study, which included 359 intensive care patients aged 18 or over. Patients were systematically evaluated for *delirium* and level of consciousness until ICU discharge or death. We used robust multivariate logistic regression to create the predictive model of ICU mortality, using three variables (APACHE score, level of consciousness and *delirium*).

**Results:** The model was developed evaluating 236 patients and validated in a cohort of 123 patients, with a total of 2184 evaluations collected during the ICU stay. Consciousness and Delirium Mortality (CONSCIUM) prediction model contains level of consciousness, *delirium* and APACHE II score. The model had an area under the curve of 0.71 at the development cohort and 0.81 at the validation cohort. When evaluating the association of level of consciousness and mortality, hyperactive psychomotor behavior (RASS > 0) had a higher weight for predicting mortality, followed by light sedation (RASS -1). After adjusting for

*delirium*, RASS -2 and -3 were no longer associated with mortality. Risk group according to CONSCIUM score correctly predicted death probability, with 100% survival at low risk group and about 50% mortality at high-risk group.

**Conclusion:** The CONSCIUM model for intensive care patients is a prediction tool that can be used at any time during ICU stay. It consists of three variables available within 24 hours from admission, allowing daily prediction of prognosis.

**Key word: delirium, mortality, level of consciousness, level of arousal, predictive model**

## Introduction

*Delirium* is a cerebral dysfunction characterized by acute onset inattention and cognitive impairment with fluctuating course, occurring in the context of another medical condition (acute illness, drug intoxication or trauma, for example) [1]. It is an organ dysfunction highly prevalent in the intensive care unit (ICU), associated with an increased mortality and long-term cognitive impairment even one year after discharge [2, 115].

Altered level of consciousness was always considered one of the features required for the diagnosis of *delirium*, and both of them are associated with an increase in mortality, even after discharge [9, 101-103]. Level of consciousness is already used in predictive models of in-hospital and intensive care unit mortality (most of them defined by the Glasgow Coma Scale). However, evaluating level of consciousness as the sole indicator of brain dysfunction is incomplete and may be inaccurate for prediction of mortality. We are unaware of any predictive model of ICU mortality in which *delirium* is a core variable. One study suggested that adding this variable did not improve the discriminatory power of the Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score [97], with a decrease in calibration after including *delirium* to the model. On the other hand, another study showed that occurrence of delirium increased the probability of death estimated by APACHE score [99].

The goal of this study is to develop a predictive model of mortality in the ICU, based on APACHE II, level of consciousness, defined by the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), and presence of *delirium*, diagnosed with the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU), in order to understand how these variables relate with each other and with mortality. We used RASS scale to categorize different level of sedation and agitation and to understand the impact of different motoric subtypes of *delirium* on predicting outcome [105, 106, 111].

## Methods

The study population included every patient aged 18 and older admitted at a 10-bed medical-surgical ICU from a teaching hospital in Brazil. Portuguese speaking patients enrolled in the study did not have any comorbidity that precluded from being evaluated with the CAM-ICU (deafness or blindness). Subjects were excluded from the study if they were discharged less than 24h from admission and if they remained comatose (RASS -4 and -5) throughout every evaluation until discharge or death. A detailed description of methods can be found in the Electronic Supplementary Material (ESM).

We developed the CONSCiousness and deliriUM Mortality score (CONSCIUM score), a model that would estimate the probability of death during ICU admission using the variables severity of illness (APACHE II), diagnosis of *delirium* and level of consciousness according to RASS score (table E1 in the EMS). The main outcome measure was ICU mortality.

## Statistical Analysis

Every evaluation was used as source of information for developing and validating the predictive model. The whole data set was randomly divided in two groups: the development and the validation group. We used robust multivariate logistic regression to create the predictive model using Jackknife technique. Goodness of fit was measured by Akaike Information Criteria (AIC) and Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve). After choosing the model, sensitivity, specificity and accuracy were calculated. The predicted probability of death was divided in three risk category.

Missing data for APACHE score (9.8%) was imputed with its mean value for each level of consciousness, depending on RASS scale. Data for all other variable were complete. We used STATA - *Data Analysis and Statistical Software*, 12.0 version. All statistical tests were two sided, and a  $p$  value of  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

Local Institutional Review Board approved this research (protocol number: 699.678). All subjects gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

## Results

A total cohort of 412 patients was eligible: 119 patients on the first period, 109 patients on the second, and 184 on the third enrollment period. Only 359 patients were included for the final analysis (figure E1 in the ESM). Demographic characteristics are described in table 1. These patients contributed with 2184 evaluations during ICU stay.

Patients were delirious in 16.62% of evaluations (n= 363). Prevalence of *delirium* at different RASS category is shown in Figure 1. Only 130 evaluations (6%) happened when the patient was under continuous infusion of sedatives. Of those who were sedated, 33.85% were diagnosed with *delirium*. Mortality rate at the whole cohort was 17%. Delirious patients had a longer ICU stay and higher mortality rate at the ICU (Table 1).

### *Development of the prediction model*

There were 236 patients at the development cohort with 1372 evaluations. Mortality rate was 16.28%. In the first model every altered level of consciousness was independently associated with mortality, and agitated patients (RASS > 0) had the greater risk of dying, followed by patients with RASS -2 and -3 (Table E2). After adjusting this model by adding the diagnosis of *delirium* the strength of association of the different levels of arousal and mortality changed. An agitated psychomotor behavior remained the strongest predictor for death in the ICU, but a RASS < -1 was no longer associated with mortality after inclusion of *delirium* and severity of disease. RASS -1, on the other hand, remained a strong predictor of death independent of the diagnosis of *delirium*. There was no co-linearity between variables RASS -2/-3 and *delirium*. Age did not add any information about mortality and was subtracted from the final model (Table 2).

We then tested the goodness of fit using ROC curve analysis with a cut-off of 16.28% (the incidence of death in this sample). Area under the ROC curve was 0.72 (CI 0.68 - 0.75), suggesting a good fit (Figure E2). The box shows the formula for the prediction model (Box 1). When CONSCIUM model was tested at the development cohort with the previously defined cut-off, its sensitivity was 60.10%, specificity of 69.53%, a positive predictive value of 28.75% and a negative predictive value of 89.50%. The accuracy of the model was 67.93%.

We divided this sample into three different risk groups (according to z-score): low, moderate and high-risk group, with CONSCIUM scores of 0 to 5%, > 5 to 29% and > 29%.



Table E3 shows the incidence of death for each risk group. We then created another risk category to improve precision (results are shown in table E4 of ESM).

### ***Validation of the predictive model***

There were 123 patients at the validation cohort that contributed with 812 evaluations. Incidence of death in this group was 13,18%. Validation in this sample resulted in an area under the ROC curve of 0.82 (CI 0.77 – 0.86, Figure 2). Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predicted value were 77,57%, 52,48%, 19,86% and 93,91% respectively. Incidence of death according to the three and four risk category is presented at tables E3 and E4.

### **Discussion**

It is very important to have an accurate predictive model of mortality in the ICU, since they are widely used to guide conversation with patients and their families about their risk of unfavorable outcomes, as well as evaluating performance of different ICUs according with the expected mortality of patients admitted in each service. In this study, we developed and validated a model that reliably predicted mortality at the ICU, using 3 variables available within 24h hours from admission. In this model, an altered level of consciousness had a greater weight in predicting death at the ICU than *delirium*, and, among RASS category, a hyperactive behavior had a higher association with mortality. Area under the ROC curve of CONSCIUM score demonstrated a high discrimination power.

It is known that an abnormal level of arousal is not only associated with an increased probability of having *delirium* [65, 67], as it also interferes with the accuracy of tools for diagnosing it. It seems that CAM-ICU has a greater sensitivity when used in patients with a reduced consciousness [69][70], with a marking decrease in the incidence of *delirium* as level of consciousness rises [7, 71][6].

Moreover, impaired arousal is *per se* a sign of disease severity, predicting increased in-hospital mortality [101, 102]. Patients with altered level of consciousness, defined as a RASS different from 0, present an increase of 57% and 31% in the probability of death at one and six months from admission, respectively [9]. However, this association with mortality happens even in patients without *delirium* [103]. Patients with an altered RASS without diagnosis of *delirium* have a similar increase in mortality as delirious patients with an altered RASS (Hazard Ratio 2,20 vs 2,86, respectively) [103].

In our study, we compiled data from every evaluation of *delirium* and level of consciousness throughout admission time to estimate the weight of both variables in predicting outcome. In the final analysis, an altered level of consciousness had a greater weight at the multivariable analysis for mortality than the diagnosis of *delirium* suggesting that maybe impaired arousal signalizes a more severe form of dysfunction than *delirium* itself.

We also used the RASS scale to evaluate the association of different level of agitation and sedation with mortality. Different levels of arousal are used to characterize the different psychomotor behavior of *delirium* [38, 104]. These subtypes identify groups of patients with different risk of death. Several studies, most of them outside the ICU [11, 108-110], indicate that patients with hypoactive *delirium* have a greater probability of death than those with hyperactive and mixed type *delirium*. This relation needs to be better evaluated in critically ill patients [105, 106, 111]

In our study, patients who presented with a hyperactive psychomotor behavior had a greater probability of death when compared with sedated patients independent of the diagnosis of *delirium*. One possible explanation is that agitated patients are more prompt to harm like accidental extubation and invasive devices removal. However, patients in our cohort were not classified as RASS +3 or +4, scores that identify patients who are aggressive and violent representing a threat to himself and others, which makes this hypothesis less likely. Another possible explanation is that patients presenting with agitation are exposed to higher doses of sedatives [119] that, on the other hand, are associated with a great number of adverse outcomes [120, 121]. But previous studies with critically ill patients have not identified association between severe agitation and mortality, despite of association with adverse outcomes such as longer ICU stay, longer duration of mechanical ventilation and more self-extubation [119]. As far as we know, only one study found a positive relation between agitation and mortality, but this happened at the group of nondelirious patients (Hazard Ratio 2,58) [10].

In what concerns reduced arousal, when we added *delirium* at the prediction model both RASS -2 and -3 lost their association with mortality. This might suggest that when patients present with RASS -2 and -3 most of them are actually diagnosed with *delirium*, confounding the impact of this level of sedation when *delirium* is added to the model. This is supported by recent studies that show that diagnosis of *delirium* increases as level of arousal decreases. Patients without *delirium* have 2,8 times more chance of having an elevated RASS than those with *delirium* [65], and a RASS  $\leq$  -2 in isolated evaluations has 99,6% of specificity for diagnosing *delirium* [67]. Several other studies show that prevalence of *delirium* markedly increases when RASS is -2 and -3 [7, 71]. In 2014, we made the same observation in our unit:

prevalence of *delirium* increased from 10,2% among patients with RASS 0 to 80% among patients with RASS -2 [6]. In this study, prevalence of *delirium* was 70% among patients with RASS -2 and -3, and only 7% among patients with RASS 0, rising again among patients with RASS +1 and +2.

One serious concern about this data is that, more than just a greater incidence of *delirium* in sedated patients, it might sign that the tool we use is unable of identifying *delirium* among alert patients. Outside the ICU setting for example, sensitivity of CAM-ICU is only 18% [72]. When we look at the first studies of development and validation of CAM-ICU [5, 57] in which sensitivity were 92% to 100%, we identify a marking difference from recent studies, in which sensitivity was 72,5% [62] and 80% [4]. This may be explained by the difference between sedation level among those studies: while 60,5% of patients at Gusmao-Flores et al were evaluated in RASS 0 [62], the mean Glasgow Coma Scale of patients from Ely's study was 7,6 [5]. Other studies agree with this finding: in 2010, Luetz et al noticed that when evaluating patients with RASS < 0, sensitivity of CAM-ICU was 85%, decreasing to less than 75% when evaluating patients with RASS > 0 [69]. In 2012, a validation study of CAM-ICU in poststroke population showed that the sensitivity increased when evaluating just the subgroup of RASS < 0 comparing with the whole sample (85% vs 76%) [70].

It is plausible to think that inattention and disorganized thoughts are harder to be evaluated in less sedated patients. Studies with patients in medical ward suggest that global evaluation from a specialist have a better accuracy in diagnosing inattention than individual test like "vigilance letter A test" (area under ROC curve 0,88 vs 0,71) [8]. For these patients, a more "intense" approach may be necessary such as testing for sustained visual attention [73]. These tests seem to have high sensitivity and specificity for *delirium*, even when compared to dementia syndromes like Alzheimer Disease [74], maybe representing a better and more objective way of evaluating attention among alert patients.

In our study, adding *delirium* and level of consciousness to APACHE II represented an improvement of CONSCIUM score discrimination power. In our population, the AUC of APACHE model for predicting ICU mortality was 0.66, while the AUC of CONSCIUM score at the development population was 0.71, increasing to 0.82 at the validation cohort (*p*-value 0.038). In patients who are not in coma, our score can replace APACHE scoring system as a more accurate score. Another important feature is that the weight of variables used in CONSCIUM score was extracted by considering the impact of every fluctuation at RASS and *delirium* throughout the ICU stay in predicting mortality. This makes it possible to estimate daily death probability according to fluctuation of level of consciousness and *delirium*. Level

of consciousness and *delirium* status, as signs of brain dysfunction, may represent a readily available marker of health status evolution of patients during ICU stay, and as it improves or deteriorates, a different probability of death may also be calculated by using CONSCIUM score. This is of a particular importance since changing pattern of neurological dysfunction is associated with mortality rate, which does not happen with other organ failure such as cardiovascular, pulmonary and hepatic [122]. Besides this, it uses only three variables that are easily available, while others scoring systems depends on laboratory results that may not be available for the day, or data that may not be systematically registered in patients charts (as Glasgow Coma Scale, total bilirubin values, among others).

One study evaluated the impact of *delirium* in predicting inhospital mortality and it suggested that adding this variable did not improve the discriminatory power of the Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score [97], with a decrease in calibration after including *delirium* to the model. Another study identified an increase at death probability related to APACHE II score after adding *delirium* [99], using multivariable logistic regression with APACHE II and *delirium* as independent variable and hospital mortality as dependent variable.

Our study has several limitations. First of all is an observational study and as such it is vulnerable to non-adjusted confounders. In light of recent evidence that sedation induced *delirium* carries different prognosis than persistent *delirium* [93], ideally evaluation should have been performed 2 hours after sedation stop. Although we do not know for how long sedation has been interrupted, only 6% of our evaluations were done under continuous infusion of sedatives. If we take into consideration that evaluations were performed twice a day throughout the ICU stay, we realize that this is a very low sedation rate and many of these patients were probably without sedatives for many days. Secondly, the study was conducted in just one center and the sample used at the development and validation cohort was small, therefore precision of our data was jeopardized. Thirdly, just in one period of the study patients with RASS -3 were considered evaluable with the CAM-ICU. Since we found the same results in patients with RASS -2, we believe not, but we do not know if this difference might have interfered with final results. Fourthly, APACHE II score is a static marker of severity of illness calculated after 24h of admission. It would be interesting to evaluate if dynamic prediction of CONSCIUM model may be improved using a dynamic parameter of illness severity, such as *Sequential Organ Failure Assessment*.

Recently, RASS scale replaced Glasgow Coma Scale at neurological assessment of SOFA score with a similar accuracy in predicting ICU and hospital mortality [123]. But, in this

new score, RASS evaluations suggesting hyperactive psychomotor profile were also considered RASS 0. As suggested in this study, by considering the hyperactive spectrum of consciousness similar to an alert and calm arousal, we may be “ignoring” a great number of patients who actually have a bad prognosis, maybe even worse than the hypoactive group. Also, delirium is not considered as part of neurological evaluation.

More studies are necessary to understand the relationship among level of consciousness and *delirium*. It seems that altered arousal is more than just a symptom of a disease, it may represent a more severe form of brain dysfunction. Patients with impaired level of consciousness present with a greater mortality independently of the diagnosis of *delirium*, with synergistic relation when both features are present. CONSCIUM score is a dynamic predictor of mortality at the ICU and has an accurate risk prediction, with high negative predictive value. We believe that it represents an improvement in predictive model of mortality at the ICU, and should be further evaluated so it can be used in routine basis at the intensive care setting.

### **Conflict of Interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

### **References**

1. Association AP (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA
2. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, Serafim RB, Stevens RD, (2015) Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 350: h2538
3. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y, (2001) Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive care medicine* 27: 859-864
4. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhoub RA, Quarantini LC, (2012) The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical care* 16: R115
5. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R, (2001) Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama* 286: 2703-2710
6. Gusmao-Flores D, Martins JC, Amorin D, Quarantini LC, (2014) Tools for diagnosing delirium in the critically ill: is calibration needed for the less sedated patient? *Intensive care medicine* 40: 137-138

7. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, Takala J, (2013) Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive care medicine* 39: 2171-2179
8. Adamis D, Meagher D, Murray O, O'Neill D, O'Mahony E, Mulligan O, McCarthy G, (2015) Evaluating attention in delirium: A comparison of bedside tests of attention. *Geriatrics & gerontology international*
9. Bellelli G, Mazzone A, Morandi A, Latronico N, Perego S, Zazzetta S, Mazzola P, Annoni G, (2015) The Effect of an Impaired Arousal on Short- and Long-Term Mortality of Elderly Patients Admitted to an Acute Geriatric Unit. *Journal of the American Medical Directors Association*
10. Marquis F, Ouimet S, Riker R, Cossette M, Skrobik Y, (2007) Individual delirium symptoms: do they matter? *Critical care medicine* 35: 2533-2537
11. Bellelli G, Speciale S, Barisione E, Trabucchi M, (2007) Delirium subtypes and 1-year mortality among elderly patients discharged from a post-acute rehabilitation facility. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 62: 1182-1183
12. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJ, (2007) A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of psychiatry* 18: 459-469
13. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno JV, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Arias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG, Delirium Epidemiology in Critical Care Study G, (2010) Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Critical care* 14: R210
14. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW, (2005) Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Critical care* 9: R375-381
15. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, Fang YF, Shieh MH, Kuo HP, (2004) The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Critical care medicine* 32: 2254-2259
16. Mazzola P, Bellelli G, Broggin V, Anzuini A, Corsi M, Berruti D, De Filippi F, Zatti G, Annoni G, (2015) Postoperative delirium and pre-fracture disability predict 6-month mortality among the oldest old hip fracture patients. *Aging clinical and experimental research* 27: 53-60
17. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS, (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 291: 1753-1762
18. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B, Gustafson Y, Annoni G, (2014) Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society* 62: 1335-1340
19. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E, (2002) Delirium predicts 12-month mortality. *Archives of internal medicine* 162: 457-463
20. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJ, (2012) Delirium: a cause for concern beyond the immediate postoperative period. *The Annals of thoracic surgery* 93: 1114-1120
21. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK, (2001) The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive care medicine* 27: 1892-1900
22. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M, (2009) Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Annals of surgery* 249: 173-178

23. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM, (2000) Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society* 48: 618-624
24. Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J, (2012) Consequences of delirium after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 93: 705-711
25. Koster S, Hensens AG, van der Palen J, (2009) The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 87: 1469-1474
26. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, Dittus RS, Bernard GR, (2004) Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Critical care medicine* 32: 106-112
27. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J, Strength C, Pandharipande P, Girard TD, Burgess H, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW, (2009) Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Critical care medicine* 37: 825-832
28. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH, (2009) Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive care medicine* 35: 1276-1280
29. Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M, Brazilian Research in Intensive Care N, (2009) Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *Journal of critical care* 24: 556-562
30. Mariscalco G, Cottini M, Zanobini M, Salis S, Dominici C, Banach M, Onorati F, Piffaretti G, Covaia G, Realini M, Beghi C, (2012) Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* 93: 1439-1447
31. Grover S, Kate N, (2012) Assessment scales for delirium: A review. *World journal of psychiatry* 2: 58-70
32. Hempenius L, Slaets JP, van Asselt DZ, Schukking J, de Bock GH, Wiggers T, van Leeuwen BL, (2015) Interventions to prevent postoperative delirium in elderly cancer patients should be targeted at those undergoing nonsuperficial surgery with special attention to the cognitive impaired patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 41: 28-33
33. Sauer AM, Slooter AJ, Veldhuijzen DS, van Eijk MM, Devlin JW, van Dijk D, (2014) Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesia and analgesia* 119: 1046-1052
34. de Castro SM, Unlu C, Tuynman JB, Honig A, van Wagenveld BA, Steller EP, Vrouwenraets BC, (2014) Incidence and risk factors of delirium in the elderly general surgical patient. *American journal of surgery* 208: 26-32
35. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Pawelczyk T, Okonski P, Iwaszkiewicz A, Zaslonka J, Sobow T, Kloszewska I, (2006) Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study. *General hospital psychiatry* 28: 536-538
36. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I, Study I, (2010) Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *Journal of psychosomatic research* 69: 179-185
37. Harasawa N, Mizuno T, (2014) A novel scale predicting postoperative delirium (POD) in patients undergoing cerebrovascular surgery. *Archives of gerontology and geriatrics* 59: 264-271

38. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW, (2006) Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 54: 479-484
39. Gunther ML, Morandi A, Ely EW, (2008) Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Critical care clinics* 24: 45-65, viii
40. Santana RC (2013) Delirium no paciente grave. Atheneu, São Paulo
41. Pizzol FD (2013) Delirium no paciente grave. Atheneu, São Paulo
42. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, Pickkers P, (2011) Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Critical care* 15: R297
43. Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, Pinto BB, Dyson A, de Miranda AS, Comim CM, Soares M, Teixeira AL, Quevedo J, Singer M, (2014) Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. *Critical care* 18: R106
44. Jia Y, Jin G, Guo S, Gu B, Jin Z, Gao X, Li Z, (2014) Fast-track surgery decreases the incidence of postoperative delirium and other complications in elderly patients with colorectal carcinoma. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 399: 77-84
45. Pol RA, van Leeuwen BL, Izaks GJ, Reijnen MM, Visser L, Tielliu IF, Zeebregts CJ, (2014) C-reactive protein predicts postoperative delirium following vascular surgery. *Annals of vascular surgery* 28: 1923-1930
46. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA, (2010) Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 24: 555-559
47. Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X, (2014) Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *Journal of critical care* 29: 88-92
48. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK, (2008) Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 63: 764-772
49. Bartus RT, Dean RL, 3rd, Beer B, Lippa AS, (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217: 408-414
50. Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Jr., Bettin K, Kiely DK, Wei J, (1998) The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 6: 31-41
51. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT, (1981) Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 2: 651-653
52. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, Mundt C, Weisbrod M, (2008) Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC neuroscience* 9: 86
53. Watne LO, Hall RJ, Molden E, Raeder J, Frihagen F, MacLulich AM, Juliebo V, Nyman A, Meagher D, Wyller TB, (2014) Anticholinergic activity in cerebrospinal fluid and serum in individuals with hip fracture with and without delirium. *Journal of the American Geriatrics Society* 62: 94-102
54. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P, (2010) Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 375: 773-775



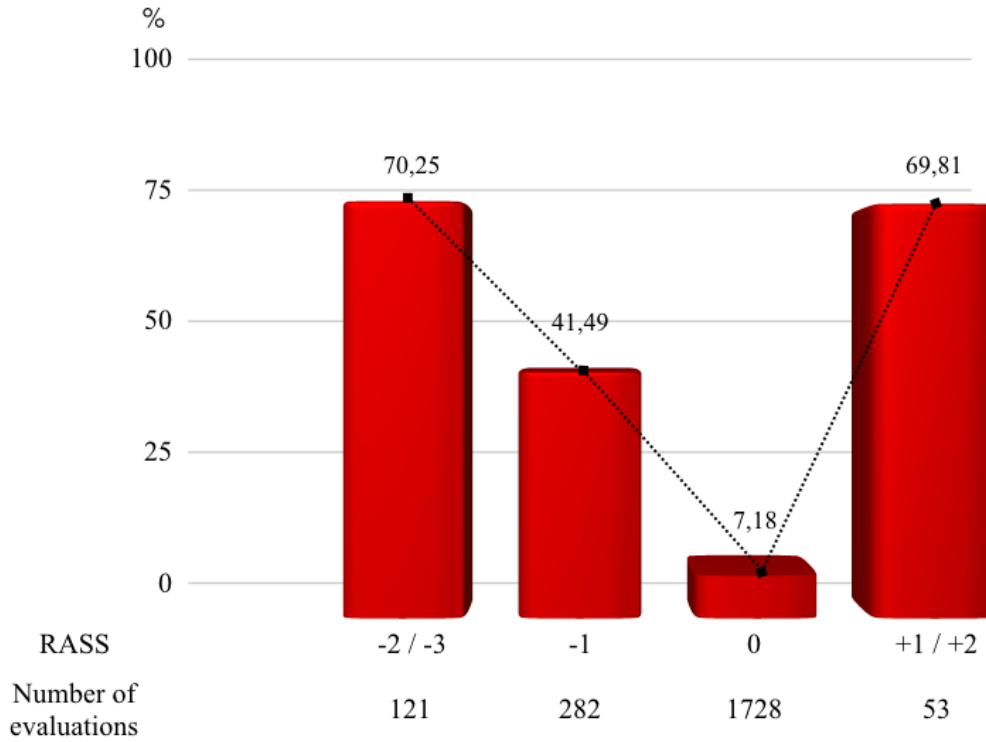
55. Schliebs R, Heidel K, Apelt J, Gniezdzińska M, Kirazov L, Szutowicz A, (2006) Interaction of interleukin-1beta with muscarinic acetylcholine receptor-mediated signaling cascade in cholinergically differentiated SH-SY5Y cells. *Brain research* 1122: 78-85
56. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI, (1990) Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine* 113: 941-948
57. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK, (2001) Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine* 29: 1370-1379
58. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ, (2009) Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical care medicine* 37: 1881-1885
59. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, Weigand MA, (2008) Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive care medicine* 34: 431-436
60. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, Soares M, Giombelli VR, Cascaes S, Macedo RC, de Souza Constantino L, Biff D, Ritter C, Dal Pizzol F, (2012) Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *Journal of critical care* 27: 212-217
61. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C, (2010) Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *Journal of critical care* 25: 144-151
62. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, Lima MA, Santana LR, Lins RM, Lemos PP, Serpa GV, Oliveira J, Chalhub RA, Pitrowsky MT, Lacerda AL, Koenen KC, Quarantini LC, (2011) The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics* 66: 1917-1922
63. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM, (2001) Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 22: 211-226
64. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK, (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 166: 1338-1344
65. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR, (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama* 289: 2983-2991
66. Meagher DJ, Morandi A, Inouye SK, Ely W, Adamis D, Maclullich AJ, Rudolph JL, Neufeld K, Leonard M, Bellelli G, Davis D, Teodorczuk A, Kreisel S, Thomas C, Hasemann W, Timmons S, O'Regan N, Grover S, Jabbar F, Cullen W, Dunne C, Kamholz B, Van Munster BC, De Rooij SE, De Jonghe J, Trzepacz PT, (2014) Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC medicine* 12: 164

67. Chester JG, Beth Harrington M, Rudolph JL, Group VADW, (2012) Serial administration of a modified Richmond Agitation and Sedation Scale for delirium screening. *Journal of hospital medicine* 7: 450-453
68. European Delirium A, American Delirium S, (2014) The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC medicine* 12: 141
69. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD, (2010) Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Critical care medicine* 38: 409-418
70. Mitasova A, Kostalova M, Bednarik J, Michalcakova R, Kasperek T, Balabanova P, Dusek L, Vohanka S, Ely EW, (2012) Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine* 40: 484-490
71. Can delirium Assessments Be Accurately Labelled Investigators g, Devlin JW, Fraser GL, Joffe AM, Riker RR, Skrobik Y, (2013) The accurate recognition of delirium in the ICU: the emperor's new clothes? *Intensive care medicine* 39: 2196-2199
72. Neufeld KJ, Hayat MJ, Coughlin JM, Huberman AL, Leistikow NA, Krumm SK, Needham DM, (2011) Evaluation of two intensive care delirium screening tools for non-critically ill hospitalized patients. *Psychosomatics* 52: 133-140
73. Vasilevskis EE, Girard TD, Ely EW, (2012) The bedside diagnosis of ICU delirium: specificity is high, let's optimize sensitivity. *American journal of respiratory and critical care medicine* 185: 107-108; author reply 108
74. Brown LJ, Fordyce C, Zaghani H, Starr JM, MacLulich AM, (2011) Detecting deficits of sustained visual attention in delirium. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82: 1334-1340
75. Svenningsen H, Egerod I, Videbech P, Christensen D, Frydenberg M, Tonnesen EK, (2013) Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 57: 288-293
76. Inouye SK, Charpentier PA, (1996) Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Jama* 275: 852-857
77. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME, (1993) A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Annals of internal medicine* 119: 474-481
78. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, et al., (1994) A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *Jama* 271: 134-139
79. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z, (2001) Preoperative risk factors for postoperative delirium. *General hospital psychiatry* 23: 84-89
80. Bohner H, Hummel TC, Habel U, Miller C, Reinbott S, Yang Q, Gabriel A, Friedrichs R, Muller EE, Ohmann C, Sandmann W, Schneider F, (2003) Predicting delirium after vascular surgery: a model based on pre- and intraoperative data. *Annals of surgery* 238: 149-156
81. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER, (2009) Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation* 119: 229-236
82. Krzych LJ, Wybraniec MT, Krupka-Matuszczyk I, Skrzypek M, Bochenek AA, (2014) Delirium Screening in Cardiac Surgery (DESCARD): a useful tool for nonpsychiatrists. *The Canadian journal of cardiology* 30: 932-939

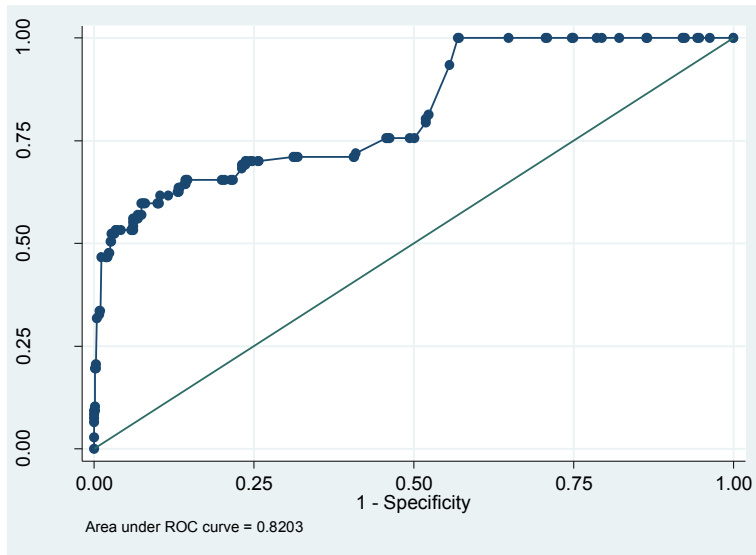
83. Vochteloo AJ, Moerman S, van der Burg BL, de Boo M, de Vries MR, Niesten DD, Tuinebreijer WE, Nelissen RG, Pilot P, (2011) Delirium risk screening and haloperidol prophylaxis program in hip fracture patients is a helpful tool in identifying high-risk patients, but does not reduce the incidence of delirium. *BMC geriatrics* 11: 39
84. Eden BM, Foreman MD, Sisk R, (1998) Delirium: comparison of four predictive models in hospitalized critically ill elderly patients. *Applied nursing research : ANR* 11: 27-35
85. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, van der Hoeven JG, Donders R, van Achterberg T, Schoonhoven L, (2012) Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *Bmj* 344: e420
86. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, Plowright C, Jones C, Luetz A, Sackey PV, Jorens PG, Aitken LM, van Haren FM, Donders R, van der Hoeven JG, Pickkers P, (2014) Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive care medicine* 40: 361-369
87. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, Slooter AJ, Kuiper MA, Hoogendoorn ME, Simons KS, Maseda E, Pinto N, Jones C, Luetz A, Schandl A, Verbrugghe W, Aitken LM, van Haren FM, Donders AR, Schoonhoven L, Pickkers P, (2015) Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive care medicine* 41: 1048-1056
88. Abelha FJ, Luis C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, Botelho M, Santos A, Santos C, (2013) Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Critical care* 17: R257
89. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW, Group SS, (2010) Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Critical care medicine* 38: 2311-2318
90. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH, (2009) Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *American journal of respiratory and critical care medicine* 180: 1092-1097
91. Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK, Shaffer ML, Bergmann MA, Yang FM, Fearing MA, Jones RN, (2009) Persistent delirium predicts greater mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 57: 55-61
92. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, Slooter AJ, Cremer OL, (2014) The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *Bmj* 349: g6652
93. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP, (2014) Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 189: 658-665
94. Haenggi M, Jakob SM, Takala J, (2014) Sedation level and prevalence of delirium: response to Brummel and Ely. *Intensive care medicine* 40: 136
95. Takala J, (2014) Of delirium and sedation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 189: 622-624
96. Vincent JL, Moreno R, (2010) Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical care* 14: 207
97. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, Dagnelie PC, Leffers P, Pickkers P, Schoonhoven L, (2010) The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients. *Critical care* 14: R146

98. Vasilevskis EE, Han JH, Shintani A, Girard TD, Ely EW, (2010) Delirium and mortality risk prediction: a story in evolution. *Critical care* 14: 449; author reply 449
99. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, Tura B, de Castro JE, Villarinho LC, da Gloria Santos M, Bozza FA, Rocco JR, (2012) Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Annals of intensive care* 2: 51
100. Cei M, Bartolomei C, Mumoli N, (2009) In-hospital mortality and morbidity of elderly medical patients can be predicted at admission by the Modified Early Warning Score: a prospective study. *International journal of clinical practice* 63: 591-595
101. Prytherch DR, Smith GB, Schmidt PE, Featherstone PI, (2010) ViEWS--Towards a national early warning score for detecting adult inpatient deterioration. *Resuscitation* 81: 932-937
102. Roberts D, Patrick W, Mojica J, Ostryzniuk P, Patrick M, MacKnight C, Kraut A, Shafer LA, (2015) The ALERT scale: an observational study of early prediction of adverse hospital outcome for medical patients. *BMJ open* 5: e005501
103. Han JH, Vasilevskis EE, Shintani A, Graves AJ, Schnelle JF, Dittus RS, Powers JS, Wilson A, Storrow AB, Ely EW, (2014) Impaired arousal at initial presentation predicts 6-month mortality: an analysis of 1084 acutely ill older patients. *Journal of hospital medicine* 9: 772-778
104. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, Dittus R, Ely EW, (2007) Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive care medicine* 33: 1726-1731
105. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M, (2011) Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Archives of surgery* 146: 295-300
106. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, Grossmann E, Haneya A, Moritz S, Raffer M, Schmid C, Graf BM, Trabold B, (2011) Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 25: 968-974
107. de Rooij SE, Schuurmans MJ, van der Mast RC, Levi M, (2005) Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry* 20: 609-615
108. Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, Marcantonio ER, (2007) Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 62: 174-179
109. Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, Jones RN, (2009) Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics* 50: 248-254
110. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT, (2011) A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *Journal of psychosomatic research* 71: 395-403
111. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW, (2008) Delirium in the intensive care unit. *Critical care* 12 Suppl 3: S3
112. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR, Burns KM, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Pandharipande PP, (2013) Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Critical care medicine* 41: 405-413
113. Cunningham C, (2011) Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. *Biochemical Society transactions* 39: 945-953

114. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN, (2012) Cognitive trajectories after postoperative delirium. *The New England journal of medicine* 367: 30-39
115. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW, (2014) Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England journal of medicine* 370: 185-186
116. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P, (2012) Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Critical care medicine* 40: 112-118
117. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Dittus RS, Gill TM, Bernard GR, Ely EW, Girard TD, (2014) Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Critical care medicine* 42: 369-377
118. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW, (2010) Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical care medicine* 38: 1513-1520
119. Woods JC, Mion LC, Connor JT, Viray F, Jahan L, Huber C, McHugh R, Gonzales JP, Stoller JK, Arroliga AC, (2004) Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive care medicine* 30: 1066-1072
120. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB, (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine* 342: 1471-1477
121. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L, Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study I, Group ACT, (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 186: 724-731
122. Russell JA, Singer J, Bernard GR, Wheeler A, Fulkerson W, Hudson L, Schein R, Summer W, Wright P, Walley KR, (2000) Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Critical care medicine* 28: 3405-3411
123. Vasilevskis EE, Pandharipande PP, Graves AJ, Shintani A, Tsuruta R, Ely EW, Girard TD, (2016) Validity of a Modified Sequential Organ Failure Assessment Score Using the Richmond Agitation-Sedation Scale. *Critical care medicine* 44: 138-146



**Figure 1. Prevalence of *delirium* diagnosed with the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) among 2814 evaluations, stratified by the Richmond-Agitation-Sedation Scale (RASS)**



**Figure 2. ROC curve of the final adjusted model (validation cohort).**

**Tabela 2. Demographic characteristics of the patients according to the diagnosis of delirium.**

	No Delirium (n= 231)	Delirium (n= 128)	<i>p</i> value
Age (mean)	55.50	60.65	0.0052
Men (%)	119 (51.52)	73 (57.03)	0.316
APACHE (mean)	12.61	15.90	0.0001
<b>Comorbidities</b>			
Dementia	0 (0.00)	3 (2.34)	0.019
Psychiatric Disease	8 (3.46)	2 (1.56)	0.295
Stroke	15 (6.49)	13 (10.16)	0.215
Origin of admission			0.013
Ward (Medical or Surgical)	91 (39.39)	73 (57.03)	
Surgical Theater	96 (41.56)	37 (28.91)	
Type of admission			0.008
Elective Surgery	74 (32.46)	22 (17.19)	
Urgent Surgery	26 (11.40)	17 (13.28)	
Clinical	128 (56.14)	89 (69.53)	
Diagnosis at admission			0.002
Sepsis	17 (7.42)	28 (21.88)	
Respiratory Failure	29 (12.66)	13 (10.16)	
Neurological	16 (6.99)	13 (10.16)	
Abdominal Surgery	41 (17.90)	16 (12.50)	
Mortality Rate	24 (11.26)	37 (28.90)	0.000
Length of stay at the ICU, days (mean)	6.06	12.53	0.0000
Readmission (%)	23 (9.96)	17 (13.28)	0.338
* <i>p</i> value of $\leq 0.05$ was considered statistically significant			

**Tabela 3. Final model for predicting death probability adjusted for severity of illness**

	Coefficient	Std. Error	<i>p</i> value	95% CI	
RASS > 0	.9131434	.4128683	0.027	.1032214	1.723065
RASS -1	.7383106	.2049839	0.000	.3361945	1.140427
RASS < -1	.3508746	.3343329	0.294	-.3049848	1.006734
<i>Delirium</i>	.6432524	.2169772	0.003	.2176092	1.068896
APACHE II	.0911195	.0104122	0.000	.0706938	.1115451
Constant	-3.27795	.1934337	0.000	-3.657408	-2.898491
AIC 1137.61					

**Box 1. Formula for the prediction model of mortality in the ICU**

Risk of death =  $1/(1 + \exp(-z1))$ , where  $z1 = -3.27795$

+ 0.0911195 x APACHE II

+ 0 if the patient does not have *delirium* or 0.6432524 if *delirium* positive

+ 0 for patients who are alert and calm (RASS 0), or 0.9131434 if RASS > 0, or 0.7383106 if RASS -1, or 0.3508746 if RASS < -1

The scoring system's intercept is expressed as -3.27795; the other numbers represent the regression coefficients (weight) of each risk factor.



### 3.3 ARTIGO 3

#### ELETRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

##### Methods

The study population included every patient aged 18 and older admitted at a 10-bed medical-surgical ICU from a university teaching hospital in Brazil. There were three different enrollment periods since 2010 due to different studies that happened in our unit, but with the same inclusion and exclusion criteria: from July to September 2010, from January to July 2013 and from July 2014 to January 2015. In-between these periods no major change happened in the standard care of patients and intensive care team did not change substantially. Portuguese speaking patients enrolled in the study did not have any comorbidity that precluded from being evaluated with the CAM-ICU (deafness or blindness). Subjects were excluded from the study if they were discharged less than 24h from admission and if they remained comatose (RASS -4 and -5) throughout every evaluation until discharge or death.

Assessments were performed by trained raters using the CAM-ICU and these evaluations occurred twice a day with an interval of at least 6h until discharge or death, seven days per week, except in the first study period when evaluation was done only once at the first day of admission. Also, on the first period patients with RASS -3 were considered accessible for the diagnosis of *delirium* with the CAM-ICU, but we stopped evaluating these patients because we believe it is not possible to obtain a reliable result in this group of patients using any of the validated diagnostic tools [6, 71, 94]. Patients who were readmitted to the intensive care were evaluated and counted as a second patient in the analysis. Patients were not evaluated if they were comatose at a given moment of the ICU stay, and this specific evaluation was excluded from the analysis. An evaluation not performed due to any reason (e.g. transport outside the ICU for exams, invasive procedures, lack of collaboration from the patient) was equally excluded.

At the time of enrollment, the following items were collected: demographics, severity of illness data by using the *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* score (APACHE II), origin and reason of admission in the ICU, length of stay at the ICU and status at discharge (improved or dead). Data from comorbidity were also collected (previous diagnosis of dementia, stroke, psychiatric condition, hearing or visual impairment). At each evaluation until ICU discharge the following data were recorded: RASS score, sedation in use, type of ventilation (spontaneous or mechanical ventilation) and the diagnosis of *delirium* (yes/no).

We developed the CONSCiousness and delirIUM Mortality score (CONSCIUM score), a model that would estimate the probability of death during ICU admission using the variables severity of illness (APACHE II), diagnosis of *delirium* and level of consciousness according to RASS score. Due to the few number of patients that presented with RASS above zero, we decided to categorize them in only one group: RASS > 0. The same happened with RASS -2 or -3 (RASS < -1), as shown in Table E1.

### **Potential Predictors**

We tested level of consciousness and *delirium* status as predictive variables, adjusting the model by age and severity of illness (by APACHE II) due to already established association of these variables with an increase in mortality. Level of consciousness was added as four categories of RASS. The level of arousal alert (RASS 0) was defined as dummy variable.

### **Outcome Definition**

The main outcome measure was death during ICU admission. Patients with more than one ICU admission were analyzed as different patients, and every discharge status and the time of every intensive care stay was counted separately.

### **Statistical Analysis**

Every evaluation was used as a source of information for developing and validating the predictive model. The whole data set was randomly divided in two groups: two-thirds for the development group and one-third for the validation group. The weight of different level of arousal and *delirium* was calculated considering every evaluation done during ICU stay until the outcome (death or discharge).

We used robust multivariate logistic regression to create the predictive model using Jackknife technique for estimating the bias and standard error associated with repeated measures studies, improving precision of the estimated parameters. A crude model was created at first using categorized RASS as the only variables, and this model was compared with an adjusted model in which age, APACHE II and *delirium* status was added. Goodness of fit was measured by the Akaike Information Criteria (AIC) and the Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve). The Akaike Information Criteria was used as a way of choosing the best

model. It offers a relative estimate of the amount of information lost when one model is used to represent the process that generates the data. The best model is the one that loses the less amount of information. The discriminatory power of that model was estimated by using the area under the ROC curve. The sensitivity, specificity and accuracy of the final model were calculated.

After choosing the model, the predicted probability of death was divided in three risk category (low, moderate and high risk of death) using z score, comparing with observed mortality rate. We also evaluated if adding another risk category would change prediction (low, moderate, high and very high risk of death).

To compare continuous variables between groups, the Student's t-test or Mann-Whitney test was used when appropriate. To compare proportions and rate, chi-square were used when samples sizes were large and Fisher exact tests when appropriate. Exact 95% Confidence Intervals were calculated. Missing data for APACHE score (9.8%) was imputed with the its mean value for each level of consciousness, depending on RASS scale. Data for all other variable were complete. We used STATA - *Data Analysis and Statistical Software*, 12.0 version. All statistical tests were two sided, and a  $p$  value of  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

The local Institutional Review Board approved this research (protocol number: 699.678). All subjects gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

**Table E1. Categorization of RASS and number of evaluations**

	RASS 0	RASS > 0	RASS -1	RASS < -1
RASS 0	1074			
RASS +1		4		
RASS +2		31		
RASS -1			191	
RASS -2				67
RASS -3				5
n (%)	1074 (78,28%)	35 (2,55%)	191 (13,92%)	72 (5,25%)

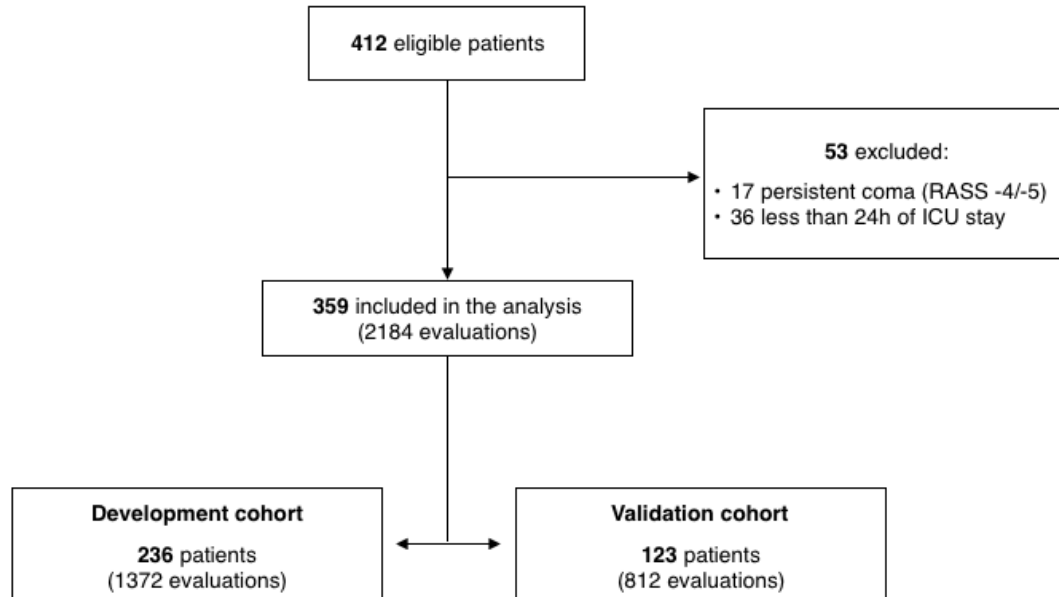
**Table E2. Crude model for predicting death with level of consciousness as the only variables**

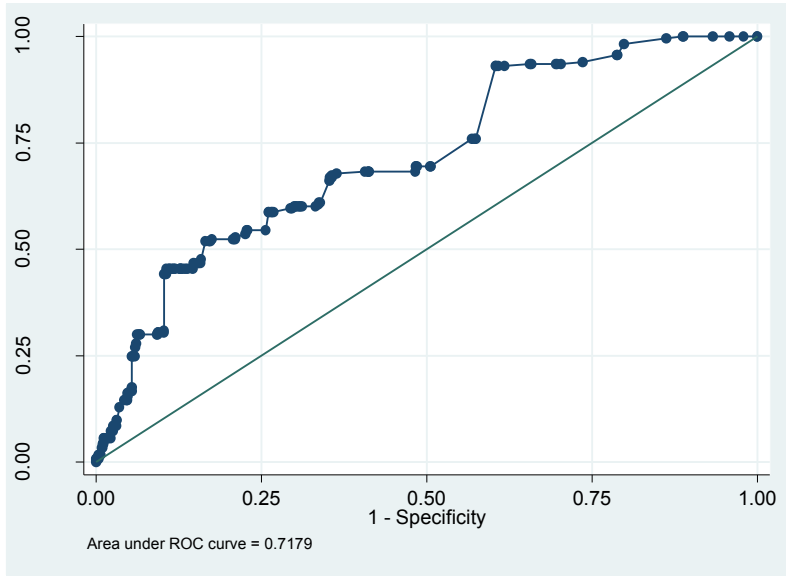
	Coefficient	Std. error	<i>p</i> value	95% CI	
RASS > 0	1.459906	.3672176	0.000	.7395369	2.180275
RASS -1	.9343744	.2792899	0.000	.4301862	1.52595
RASS < -1	.9780681	.1851072	0.000	.5712504	1.297498
Constant	-1.865371	.0897967	0.000	-2.041525	-1.689217
AIC 1215.972					

**Table E3. Incidence of death according to three risk category**

	Development cohort		Validation Cohort	
	Non-survivors		Non-survivors	
	n	%	n	%
Low risk	0	(0%)	0	(0%)
Moderate risk	127	(11,76%)	45	(6,87%)
High risk	106	(46,9%)	62	(52,10%)

\* *p*-value 0.000

**Figure 1.** Flow of patients through the study



**Figure E2. ROC curve of the final predictive model (development cohort)**

## 4 CONCLUSÕES

- O *CONSCIUM score* é um modelo preditivo que pode ser utilizado a qualquer momento durante o internamento em UTI. Este é composto de 3 variáveis disponíveis em 24h após a admissão, sendo possível prever a probabilidade de óbito durante todo o internamento.
- A prevalência de *delirium* muda conforme o nível de consciência, sendo mais prevalente (70%) quando o escore de RASS é  $< -1$  ou  $> 0$ .
- Os pacientes estavam sob uso de sedação contínua em somente 6% das avaliações realizadas.
- Diferentes níveis de consciência apresentam diferentes pesos na predição de mortalidade na UTI, sendo o espectro hiperativo ( $RASS > 0$ ) o nível de consciência com maior impacto na predição do modelo (coeficiente de 0,9131434). A presença de *delirium* também foi significativa no modelo preditor, com coeficiente de 0,6432524.
- Após o ajuste do modelo para *delirium*, o nível de consciência definido pelo RASS -2 e -3 deixou de ser significativo para predição de mortalidade, em concordância com recentes evidências que sugerem que, neste nível de consciência, a maioria dos pacientes são diagnosticados como em *delirium*, mascarando assim o peso dessa variável no modelo.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, é um estudo observacional e, como tal, está sujeito a fatores de confundimento não ajustados. Apesar de saber a porcentagem de avaliações realizadas sob sedação, não sabemos o impacto do uso de sedativos no RASS. Mais ainda, diante das novas evidências de que *delirium* induzido por sedação carrega um prognóstico diferente do *delirium* persistente, idealmente as avaliações deveriam ter sido realizadas após interrupção de sedativos por pelo menos 2h. Todavia, devido ao caráter observacional do estudo, as avaliações eram feitas duas vezes ao dia durante os cuidados diários da UTI. Segundo, este estudo foi conduzido em somente um centro e a amostra para o desenvolvimento e validação foi pequena. Com isso a precisão dos nossos dados ficou prejudicada. Em terceiro lugar, nós utilizamos três diferentes períodos de coleta de dados, e somente em um deles o RASS -3 foi considerado avaliável pelo CAM-ICU. Como nós encontramos os mesmos resultados usando somente RASS -2, nós acreditamos que não, mas não temos certeza se esta diferença interferiu nos resultados finais. Além disso, o escore APACHE II é um marcador de gravidade de doença estático. Seria interessante avaliar se a predição dinâmica do CONSCIUM pode ser melhorada utilizando parâmetros de severidade de doença também dinâmicos, como o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).

Apesar de todas estas ressalvas, acreditamos que este estudo representa um avanço no entendimento da relação entre delirium e nível de consciência no cuidado dos doentes críticos e que o escore CONSCIUM representa uma melhora na predição de mortalidade na unidade de terapia intensiva, permitindo uma estimativa diária da probabilidade de óbito conforme evolução da doença, utilizando dois parâmetros relacionados a uma função orgânica facilmente acessível à beira-de-leito e com alta correlação com mortalidade.

## 6 PERSPECTIVAS DE ESTUDOS

Ainda há muito o que aprender sobre o *delirium*. É uma síndrome frequente em doentes críticos, e que marca pacientes com prognósticos reservados. Apesar disso, ainda não compreendemos sua fisiopatologia, não conhecemos ainda a melhor forma de diagnosticá-la (e se essa forma varia com os diferentes perfis de pacientes) e ainda mais importante, não sabemos como trata-la para evitar os desfechos desfavoráveis que pressagia.

Em relação a este estudo, ainda há algumas etapas a serem cumpridas, e uma importante é a calibração deste modelo de forma multicêntrica. Isso permitirá uma melhor avaliação da performance do modelo e sua calibração, garantindo validade externa. Terminando este processo, um outro foco de estudo é a investigação de uma melhor forma de avaliar a atenção comparando com o CAM-ICU, de modo a melhor identificar pacientes em *delirium*, principalmente naquele subgrupo em que esta ferramenta se mostra mais falha: o grupo de pacientes alertas (RASS 0).

Outro ponto de interesse é quanto ao tratamento de *delirium*. Diante de evidências recentes sugerindo que, talvez, a melhor forma de tratar o *delirium* e evitar suas sequelas a longo-prazo seja o estímulo físico e intelectual, outro projeto é um estudo exploratório do impacto da atividade física nos pacientes em *delirium* internados em Unidade de Terapia Intensiva.

Apesar do número crescente de trabalhos sobre este tema nos últimos anos, ainda há muito trabalho a ser feito em busca de um melhor entendimento sobre essa entidade que só recentemente tem sido valorizada no cuidado do paciente grave.



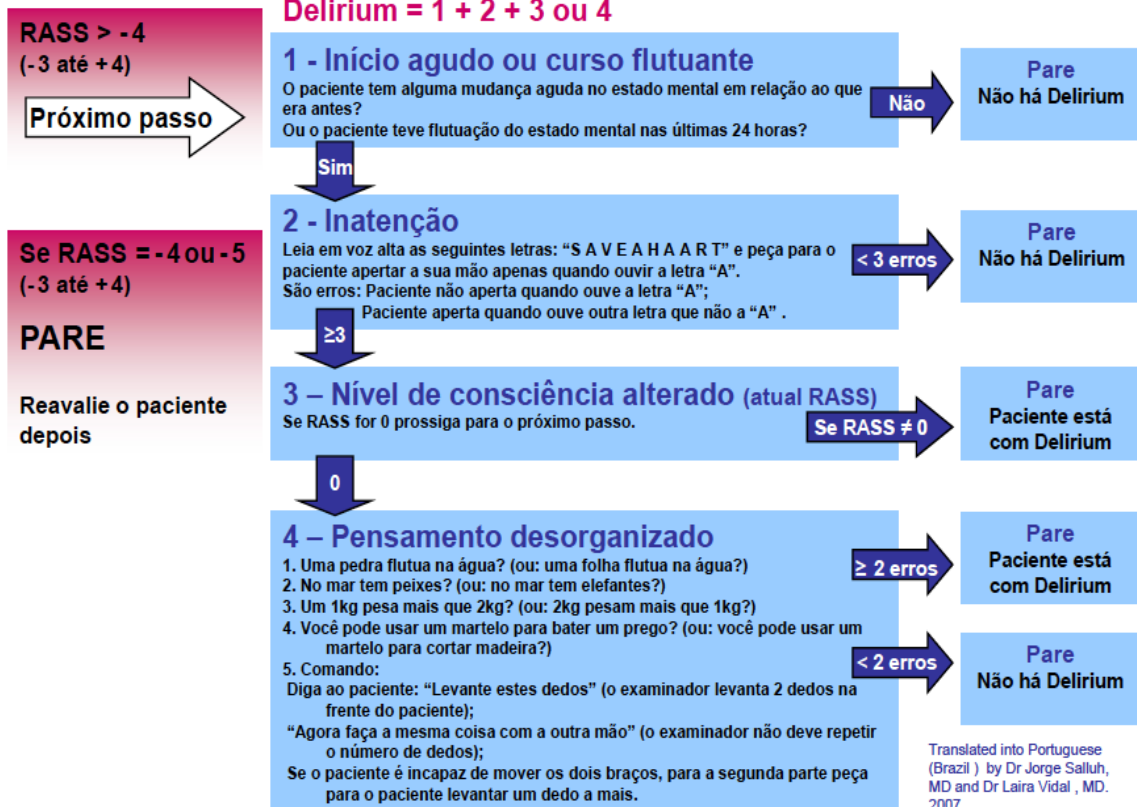
## ANEXOS

### ANEXO 1 - RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE


<b>Pontos</b>	<b>Termos</b>	<b>Descrição</b>
<b>+4</b>	<b>Combativo</b>	Claramente combativo, violento, representando risco para a equipe
<b>+3</b>	<b>Muito agitado</b>	Puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
<b>+2</b>	<b>Agitado</b>	Movimentos Despropositados frequentes, briga com o ventilador
<b>+1</b>	<b>Inquieto</b>	Apresenta movimentos, mas que não são agressivos ou vigorosos
<b>0</b>	<b>Alerta e calmo</b>	
<b>-1</b>	<b>Sonolento</b>	Adormecido, mas acorda ao ser chamado (estímulo verbal) e mantém os olhos abertos por mais de 10 segundos
<b>-2</b>	<b>Sedação leve</b>	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos
<b>-3</b>	<b>Sedação moderada</b>	Movimentação ou abertura ocular ao estímulo verbal (mas sem contato visual)
<b>-4</b>	<b>Sedação Intensa</b>	Sem resposta ao ser chamado pelo nome, mas apresenta movimentação ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
<b>-5</b>	<b>Não desperta</b>	Sem resposta ao estímulo verbal ou físico

ANEXO 2 - CONFUSION ASSESSMENT METHOD FOR THE INTENSIVE  
CARE UNIT – CAM-ICU

Método de avaliação da confusão mental na UTI  
(Confusion Assessment Method in the ICU – CAM-ICU)



## ANEXO 3 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

<b>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO          PROF. EDGARD SANTOS-          UFBA - HUPES</b>	
---	---

<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>
---------------------------------------

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação de delirium em pacientes graves e aspectos epidemiológicos e perspectivas terapêuticas

**Pesquisador:** DIMITRI GUSMÃO FLORES

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 12180213.6.1001.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 699.678

**Data da Relatoria:** 23/05/2014

**Apresentação do Projeto:**

Esse projeto está apresentado como uma ementa que objetiva "incluir novos centros ao estudo", tomando o mesmo um projeto multicêntrico. Serão acrescentados dois novos centros, a saber: Instituto Dor de Pesquisa e Ensino (Rio de Janeiro) e a Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho (Santa Catarina). O projeto original trata-se de um estudo observacional para verificar o papel do delirium (estado confusional agudo e flutuante da consciência e cognição frequentemente identificado em pacientes graves internados nas unidades de terapia intensiva) na falha da extubação em pacientes criticamente doentes, definido como reintubação do paciente em até 72 horas. Nesta ótica, o mesmo tem três hipóteses: 1) o delirium prediz o sucesso da extubação; 2) A atividade motora pode contribuir na resolução do delirium em paciente grave; 3) A escala

Delirium Index for the Intensive Care Unit (DI-ICU) pode ser utilizada para estratificação do delirium grave. Será realizado em UTI com duas fontes de dados: 1) retrospectiva, baseada em cadastros de pacientes de dados sócio-demográficos, clínicos, laboratoriais e indicadores de assistência; 2) prospectiva, com a adoção do uso do instrumento Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-UCI) para detecção de delirium duas vezes por dia, aplicada por equipe médica treinada e com um protocolo (já em uso) de mobilização passiva ou ativa dos pacientes internados

<b>Endereço:</b> Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar		
<b>Bairro:</b> Canalo	<b>Município:</b> SALVADOR	<b>CEP:</b> 40.110-060
<b>UF:</b> BA	<b>Telefone:</b> (71)3283-8043	<b>Fax:</b> (71)3283-8140
<b>E-mail:</b> cep.hupes@gmail.com		



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 003.078

pela equipe de fisioterapia. Em todos os pacientes em programação de extubação será aplicado a CAM-UCI antes do procedimento e o mesmo será realizado independente do resultado desta escala, uma vez que a mesma não é um critério para a decisão de extubação (este é um dos objetivos do estudo - verificar o papel do delírium, mensurado pela CAM-UCI, na falha da extubação). O mesmo procedimento (aplicação da CAM-UCI) será feito antes e depois dos procedimentos de mobilização do paciente. Em pacientes com diagnóstico de delírium, também será aplicada outra escala,

a Delirium Index for the Intensive Care Unit (DI-UCI), para avaliar a gravidade do delírium.

Serão incluídos todos os pacientes internados na UTI, com idade superior a 18 anos, avaliados diariamente para identificar possível quadro de delírium.

**Objetivo da Pesquisa:**

- Avaliar a importância do delírium no sucesso de extubação dos pacientes em ventilação mecânica.
- Avaliar a associação da delírium index modificada com o tempo de delírium, mortalidade, tempo de ventilação mecânica e de internamento hospitalar.
- Avaliar o curso dos pacientes com delírium após a instituição de atividades físicas e cognitivas combinadas dual task.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os procedimentos propostos já foram incorporados a rotina da UTI e são realizados da prática diária de assistência. A proposta de pesquisa visa avaliar se essas intervenções são efetivas e poderiam modificar a rotina de intervenção da indicação de extubação, o que poderia beneficiar pacientes futuros. Não há benefício imediato para o sujeito da pesquisa.

Os riscos são mínimos, uma vez que os protocolos propostos já são realizados de rotina na UTI e não modificam as condutas da equipe multidisciplinar no momento atual.

A inclusão de novos centros não implica em novos riscos aos participantes da pesquisa proposta. A maior diversidade de pacientes e instituições pode aumentar o risco de vieses metodológicos, mas o protocolo bem definido minimiza essa possibilidade.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Todos os procedimentos propostos pelos autores foram incorporados como rotina da UTI na qual ocorrerá o estudo. Independente da autorização do familiar/responsável do paciente internado os procedimentos serão realizados. Solicita-se autorização para que os dados sejam coletados e utilizados na pesquisa. A pesquisa é realizada em ambiente hospitalar que não altera a rotina de

Endereço: Rua Augusto Vianna, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Canela CEP: 40.110-000  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 666.673

atendimento dos pacientes e busca avaliar  
 melhor os procedimentos adotados pelo serviço.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não há necessidade de novos documentos ou termos para o CEP do HUPES. Os documentos relativos aos centros colaboradores inseridos nesta emenda deverão ser analisados e conferidos pelos CEPs locais.

**Recomendações:**

Recomendamos a alteração do calendário proposto uma vez que a inclusão de novos centros colaboradores modifica os prazos inicialmente propostos. Essa mudança deverá ser encaminhada ao CEP do HUPES e verificada pelos CEPs das instituições colaboradoras.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A ementa apresentada não altera os aspectos éticos do projeto originalmente proposto e aprovado. Apenas o calendário deverá ser atualizado.

Os relatórios finais a serem emitidos para o CEP deverão constar os resultados de todos os centros envolvidos.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Canola CEP: 40.110-060  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: csp.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 699/678

normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo-HUPES, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Emenda aprovada.

SALVADOR, 26 de Junho de 2014

Assinado por:  
 REGINA SANTOS  
 (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Castelo CEP: 40.110-060  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: csp.hupes@gmail.com

#### ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### **Projeto: Avaliação de *delirium* em pacientes graves – aspectos epidemiológicos e perspectivas terapêuticas**

Solicitamos o consentimento para que seu familiar participe deste estudo que procura avaliar os pacientes com delirium durante o internamento em unidade de terapia intensiva do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos. Delirium é um estado confusional agudo, ou seja o paciente pode ficar agitado, confuso, desatento e, às vezes, ter alucinações visuais – vê imagens que não existem. Apesar de hoje entendermos melhor sobre como diagnosticar e sobre a importância dos episódios de delirium nos pacientes graves, questões ainda continuam sem respostas. Por exemplo, não há evidência na literatura médica sobre a importância do diagnóstico do delirium durante o processo de extubação. Ou seja, os pacientes que estão respirando com a ajuda de respirador mecânico e estão prontos para serem extubados, não se sabe se estar em delirium é indicação de não extubar. As últimas diretrizes sobre extubação no paciente grave não recomendam a avaliação do delirium antes deste procedimento. Outra clara limitação dos estudos que avaliam perspectivas terapêuticas em pacientes com delirium é a ausência de ferramentas validadas para estratificar esta entidade. Atualmente, utilizamos um instrumento para diagnóstico de delirium dicotômico, ou seja, informa se o paciente apresenta ou não delirium. No entanto, existe possibilidade dos pacientes apresentarem melhora em alguns domínios cognitivos, ou seja, melhora parcial do quadro, diminuir os episódios de alucinação ou recuperar parte da memória, e estar ainda em delirium. Fica evidente assim a necessidade de métodos de estratificação. Por fim, à despeito de recentes estudos clínicos com tratamento farmacológico para o delirium, o melhor tratamento ainda não está definido. Alguns dados sugerem que estímulos cognitivos (realizar algumas questões e cálculos) e motores, tais como sentar no leito, podem promover melhora aguda da memória em pacientes com Depressão e benefícios em pacientes com Doença de Parkinson. A proposta também é avaliar o papel destas intervenções não farmacológicas em pacientes com o diagnóstico recente de delirium, além de acompanhar todos os casos diagnosticados com uma ferramenta de estratificação ainda não validada, que é a *Delirium Index for the Intensive Care Unit*.

Esta ferramenta é constituída por um pequeno questionário de rápida aplicação. A estratégia não farmacológica (o estímulo motor e cognitivo) é constituída de atividades motoras, tais como sentar o paciente na cama ou numa poltrona, ficar em pé ou, até mesmo, deambular e realizar estímulos cognitivos. Neste estudo, avaliaremos o papel da atividade motora nos pacientes com delirium. É importante ficar claro que toda a atividade motora será realizada seguindo o nosso protocolo (já utilizado como rotina na nossa UTI) e supervisionado por

médico e fisioterapeutas. Assim, esta intervenção além da avaliação diária para a presença de delirium não acarretará nenhum risco para o paciente.

Antes de concordar que seu familiar participe desta pesquisa é importante que você leia este documento. Por favor, dedique um tempo para ler e reler, se necessário, cuidadosamente as informações apresentadas, discutir com familiares, amigos ou outro médico se assim desejar. Você também pode levar esta folha para casa para pensar melhor. Pergunte-nos se houver qualquer coisa que não está clara ou se você precisar de mais informações. Utilize o tempo que for necessário para decidir se deseja liberar seu familiar para participar do estudo. Por outro lado, todas estas intervenções podem não trazer nenhum benefício imediato para o paciente, mas o seu familiar estará ajudando na compreensão do delirium nos pacientes graves. Ou seja, ao final da pesquisa esperamos saber mais sobre o valor deste quadro (delirium) nos pacientes e se medidas simples como a mobilização pode ajudar na recuperação.

Os investigadores não são remunerados para a realização dessa pesquisa, assim como os pacientes analisados não receberão benefícios financeiros para sua participação no mesmo.

Todas as informações coletadas sobre o seu familiar durante a pesquisa serão mantidas em sigilo. Qualquer informação que saia do hospital terá o nome e endereço do pacientes removidos, de forma que ele não poderá ser identificado (a). Dúvidas poderão ser esclarecidas, a qualquer momento, com Dr. Dimitri Gusmão (responsável pelo projeto e médico intensivista), por telefone (71-9996-8535), ou no Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, quarto andar, Unidade de Terapia Intensiva. Outro contato é o Comitê de Ética em Pesquisa no endereço Rua Augusto Viana, s/nº, 1º andar – Canela, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Canela, Salvador- Bahia, que possui um grupo de profissionais independentes que analisaram este estudo.

O seu familiar pode ou não participar da pesquisa. Se concordar com sua participação deverá assinar este formulário em duas vias e manter uma cópia com você. Fique claro que se não concordar com a participação isto não afetará o cuidado e a atenção que o médico dará ao paciente.

---

Nome do Paciente

---

Nome do Familiar/Responsável

---

Assinatura do Familiar / Responsável

---

Data

---

Assinatura do investigador

---

Data



ANEXO 5 - ARTIGO 4

**Delirium in intensive care unit patients under noninvasive ventilation: a multinational survey**

**REVISTA:** Revista Brasileira de Terapia Intensiva 2015; 27: 360 - 368.

**STATUS:** Publicado

Lilian Maria Sobreira Tanaka<sup>1</sup>, Jorge Ibrain Figueira Salluh<sup>2</sup>, Felipe Dal-Pizzo<sup>3</sup>, Bruna Brandão Barreto<sup>4</sup>, Ricardo Zantieff<sup>5</sup>, Eduardo Tobar<sup>6</sup>, Antonio Esquinas<sup>7</sup>, Lucas de Castro Quarantini<sup>4,8</sup>, Dimitri Gusmao-Flores<sup>4,5</sup>

1. Hospital Copa D'Or - Rio de Janeiro (RJ), Brazil.
2. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro (RJ), Brazil.
3. Laboratório de Fisiopatologia Experimental and Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Postgraduate Program in Health Sciences, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brazil.
4. Postgraduate Program in Health Sciences, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia - Salvador (BA), Brazil.
5. Intensive Care Unit, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia - Salvador (BA), Brazil.
6. Critical Patient Unit, Department of Medicine, Hospital Clínico Universidad de Chile - Independencia, Chile.
7. Department of Intensive Care and Noninvasive Ventilatory Unit, Hospital Morales Meseguer - Murcia, Spain.
8. Psychiatry Service, Department of Neurosciences and Mental Health, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia - Salvador (BA), Brazil.

**Conflicts of interest:** None.

Submitted on July 13, 2015  
Accepted on November 10, 2015

**Corresponding author:**

Dimitri Gusmao Flores  
Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos  
Rua Augusto Viana, s/nº - Canela  
Zip code: 40110-060 - Salvador (BA), Brazil  
E-mail: dimitrigusmao@gmail.com

**Responsible editor:** Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20150061

## Delirium in intensive care unit patients under noninvasive ventilation: a multinational survey

*Delirium em pacientes na unidade de terapia intensiva submetidos à ventilação não invasiva: um inquérito multinacional*

### ABSTRACT

**Objective:** To conduct a multinational survey of intensive care unit professionals to determine the practices on delirium assessment and management, in addition to their perceptions and attitudes toward the evaluation and impact of delirium in patients requiring noninvasive ventilation.

**Methods:** An electronic questionnaire was created to evaluate the profiles of the respondents and their related intensive care units, the systematic delirium assessment and management and the respondents' perceptions and attitudes regarding delirium in patients requiring noninvasive ventilation. The questionnaire was distributed to the cooperative network for research of the *Associação de Medicina Intensiva Brasileira* (AMIB-Net) mailing list and to researchers in different centers in Latin America and Europe.

**Results:** Four hundred thirty-six questionnaires were available for analysis;

the majority of the questionnaires were from Brazil (61.9%), followed by Turkey (8.7%) and Italy (4.8%). Approximately 61% of the respondents reported no delirium assessment in the intensive care unit, and 31% evaluated delirium in patients under noninvasive ventilation. The Confusion Assessment Method for the intensive care unit was the most reported validated diagnostic tool (66.9%). Concerning the indication of noninvasive ventilation in patients already presenting with delirium, 16.3% of respondents never allow the use of noninvasive ventilation in this clinical context.

**Conclusion:** This survey provides data that strongly reemphasizes poor efforts toward delirium assessment and management in the intensive care unit setting, especially regarding patients requiring noninvasive ventilation.

**Keywords:** Delirium; Noninvasive ventilation; Diagnostic techniques, neurological; Critical care; Attitude of health personnel; Questionnaires

### INTRODUCTION

Delirium constitutes one of the most frequent complications in hospitalized patients. Its prevalence in the intensive care unit (ICU) varies with the population studied and may be up to 80% in individuals under mechanical ventilation (MV).<sup>(1-3)</sup> Despite acknowledging that this condition is associated with adverse outcomes, such as long-term cognitive impairment, higher reintubation rates, longer hospital length of stay and mortality,<sup>(3-7)</sup> delirium is still underdiagnosed; assessment by a validated diagnostic tool, as demonstrated by previous surveys, remains suboptimal.<sup>(1,8)</sup>

Data regarding delirium in patients under noninvasive ventilation (NIV) that include the prognostic impact of delirium in NIV failure are scarce.<sup>(9)</sup> While successful NIV improves oxygenation and respiratory mechanics and can decrease ICU-acquired complication,<sup>(10)</sup> NIV failure, in contrast, is associated with increased ICU mortality.<sup>(11,12)</sup> The development of agitation and the deterioration of mental status, such as in delirious patients, decreases the ability to cooperate and tolerate NIV, potentially increasing the risks for NIV failure and subsequent intubation.<sup>(13)</sup>

We conducted a multinational survey of ICU professionals to determine the practices of delirium assessment and management and their perceptions and attitudes toward the evaluation and impact of delirium in patients requiring NIV.

## METHODS

### Survey development and administration

An Internet survey that evaluated ICU professionals mainly comprising doctors, nurses and physiotherapists was carried out from July to November 2013.

The questionnaire was initially created in Portuguese in May 2013 and identified relevant points on how to manage delirious patients. Specialists in delirium in critically ill patients discussed all questions.

Pilot testing was performed to assure the validity and reliability of the questionnaire. In this phase, intensivists with experience in clinical research were asked to answer all questions in the Internet survey format. Questions that were considered not relevant or difficult to understand were reformulated or deleted. Time taken to answer each question was recorded, and questions that required more than 1 minute to be answered were reassessed. After these adjustments, non-medical professionals with no experience in clinical research assessed the questionnaire to evaluate the question comprehension. One of the researchers was always present at this evaluation. The technique "thinking aloud" (in which the respondent is asked to verbalize thought while responding to a question) was used to ensure an adequate understanding of the question.<sup>(14)</sup> In the second phase, the questionnaire (Appendix 1S in the electronic supplementary materials) was translated into Spanish and English, following the recommendation of the International Society of Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR) for translation and cultural validation of the questionnaire.<sup>(15)</sup>

These steps resulted in a 3-part questionnaire that evaluated the profiles of respondents and related ICUs (8 questions), the systematic delirium assessment and management (4 questions) and the respondents' perceptions and attitudes regarding delirium in patients requiring NIV (9 questions).

The questionnaires were distributed to the cooperative network for research of the *Associação de Medicina Intensiva Brasileira* (AMIB-Net) mailing list and to researchers in different centers in Latin America and Europe.

The survey did not contain data that could identify the respondents. The institutional review board of the *Universidade Federal da Bahia* (the main institution responsible for the study) approved the study and waived the need for informed consent. All study steps were conducted in compliance with the Declaration of Helsinki.

### Data and statistical analysis

The survey results were exported to a Microsoft Excel™ template and were analyzed using IBM® SPSS® Statistics software package, Version 21.0 for Macintosh (Armonk, NY: IBM Corp). Variables were reported as numbers (percentage). Because the number of respondents varied for each question, the proportions displayed in the results section and the tables are not constant. Fisher's exact test was used for the comparison of the variables. A 2-sided p-value of less than 0.05 was considered significant.

## RESULTS

### Demographics

A total of 436 questionnaires were available for analysis; the majority of the surveys were from Brazil (61.9%), followed by Turkey (8.7%), Italy (4.8%), Chile (3.7%) and Portugal (3.4%). Other participating countries (n = 33) contributed 76 questionnaires (a list of all participating countries is available as Appendix 2S, in the electronic supplementary materials). Demographic characteristics from the survey respondents are depicted in table 1. Respondents mainly comprised physicians (63.8%). Physiotherapists comprised 24.1% of the analyzed professionals, while nurses comprised 10.1%. Irrespective of their education, most of the respondents (above 70%) were board-certified in Intensive Care Medicine, and 55.1% of the respondents had 1 to 10 years of ICU experience.

**Table 1** - Demographic characteristics from survey respondents and intensive care units

Characteristics	N (%)
Board-certification in intensive care medicine	334 (76.6)
Physician	218/278 (78.4)
Physiotherapist	77/105 (73.3)
Nurse	31/44 (70.5)
Years of ICU practice	
1 - 5	121 (27.8)
5 - 10	119 (27.3)
> 10	196 (45)
Main practice setting	
Private institution	159 (36.4)
Public institution	121 (27.8)
Academic medical center	156 (35.8)
ICU type*	
Medical	122 (28)
Surgical	82 (18.8)
Neurological	52 (11.9)
Mixed	265 (60.8)
ICU size	
< 10 beds	182 (41.7)
11 - 20 beds	136 (31.2)
> 20 beds	118 (27.1)

ICU - intensive care unit. \* Respondents were allowed to mention more than one intensive care unit type.

### Delirium assessment and management

When asked about the frequency of delirium assessment in the ICU, 267 (61.2%) respondents reported no assessment at all. Regarding the 169 remaining ICU professionals, the most reported frequencies were once (68, 40.2%) and twice per day (41, 24.3%). The overall use of a validated delirium diagnostic tool for adult ICU patients was 72.8%. When evaluated by profession, these data were reported by 80.9% of nurses compared to 74.3% of physicians ( $p = 0.59$ ). The Confusion Assessment Method for ICU (CAM-ICU) was the most reported validated diagnostic tool (66.9%), followed by the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (8.9%). Twenty-one of the 169 respondents (12.4%) reported clinical judgment as the sole delirium assessment method.

Because Brazilian participants constituted more than half of the respondents ( $n = 270$ , 61.9%), the delirium assessment was also analyzed by subgroups (Brazil versus other countries), aiming to observe whether Brazilian professionals attitudes differ from those related in other countries. CAM-ICU was the most frequently used

diagnostic tool reported by both subgroups but had significantly higher rates with Brazilian respondents (83.0% versus 43.5% for Brazil versus other countries respectively,  $p < 0.001$ ). Brazil, compared to the other countries, also reported higher overall employment of a validated delirium assessment tool for the ICU (85.0% versus 55.1%,  $p < 0.001$ ), as well as by its physicians (88.7 x 59.6%,  $p = 0.001$ ) and physiotherapists (80.8 versus 33.3%,  $p = 0.010$ ), with no difference regarding nurses when analyzed by profession compared to the other countries. Details concerning delirium assessment are described in table 2.

Regarding the treatment of delirium symptoms, the most frequent drugs chosen were haloperidol (65.5% of respondents) and antipsychotics (42.4%), followed by dexmedetomidine (29.6%) and midazolam (17%). Chlorpromazine, clonidine, fentanyl, quetiapine, ketamine and non-pharmacological measures were cited by participants as "other." Haloperidol and antipsychotics remained the most frequent drugs that were reported by both subgroups when an analysis by country was performed. The third most frequently reported drug by Brazilian respondents, however, was dexmedetomidine (38.5% versus 15.1%,  $p < 0.001$ ); participants from other countries reported a higher use of midazolam (21.7% versus 14.1%,  $p = 0.049$ ). Data are depicted in figure 1.

### Attitudes associated with delirium in subjects requiring noninvasive ventilation

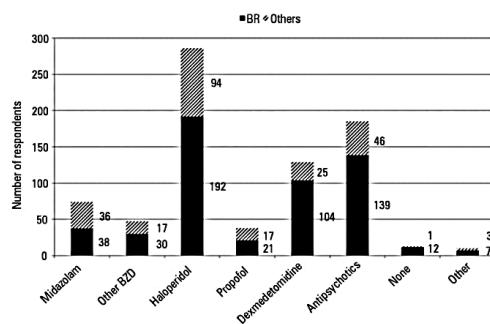
To study the influence of delirium on attitudes toward patients requiring NIV, survey participants were asked if they allow NIV in patients with previous delirium diagnosis, if a routine assessment for delirium is performed during NIV and which diagnostic tool is chosen for those patients. Respondents were also asked about their attitudes and perceptions toward potential adverse outcomes in case of delirium onset during NIV (Figure 2).

Concerning the indication of NIV in patients already presenting with delirium, 16.3% of all (436) respondents never allow the use of NIV in this clinical context, while 44.5% answered "sometimes". Almost 42% of respondents agree and 28.9% strongly agree that delirium assessment should be performed in all patients during NIV; however, this practice is routinely applied by only 31.5% of participants. Thirty-six percent of participants remained "neutral" when asked if CAM-ICU is the best delirium diagnostic tool in patients during NIV, while only 9.4% strongly agree.

**Table 2** - Attitudes toward delirium assessment

	All (N = 436) N (%)	Brazil (N = 270) N (%)	Others (N = 166) N (%)	p value
Delirium evaluation tool*	169 (38.8)	100 (37.0)	69 (41.6)	0.363
Clinical judgment	53 (31.4)	27 (27.0)	26 (37.7)	0.177
CAM-ICU	113 (66.9)	83 (83.0)	30 (43.5)	< 0.001
DRS	13 (7.7)	3 (3.0)	10 (14.5)	0.008
ICDSC	15 (8.9)	4 (4.0)	11 (15.9)	0.011
MMSE	2 (1.2)	0	2 (2.9)	0.165
Proportion of delirium assessment using a validated diagnostic tool for the ICU <sup>a</sup>	123 (72.8)	85 (85.0)	38 (55.1)	< 0.001
Physician	78/105 (74.3)	47/53 (88.7)	31/52 (59.6)	0.001
Physiotherapist	24/37 (64.9)	20/25 (80.8)	4/12 (33.3)	0.010
Nurse	17/21 (80.9)	15/18 (83.3)	2/3 (66.7)	0.489
Other	4/6 (66.7)	3/4 (75)	1/2 (50)	1.000
Number of times delirium is assessed (per day) <sup>b</sup>				
0	4 (2.4)	0 (0)	4 (5.8)	0.026
1	68 (40.2)	42 (42.0)	26 (37.7)	0.633
2	41 (24.3)	25 (25.0)	16 (23.2)	0.856
3	35 (20.7)	24 (24.0)	11 (15.9)	0.248
> 3	14 (8.3)	8 (8.0)	6 (8.7)	1.000

CAM-ICU - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; DRS - Delirium Rating Scale; ICDSC - Intensive Care Delirium Screening Checklist; MMSE - Mini Mental State Examination; ICU - Intensive Care Unit. \* Frequencies for each delirium evaluation method described above refer either to its use in isolation or in combination with another tool. <sup>a</sup> Validated diagnostic tool for the ICU<sup>a</sup> refers to CAM-ICU and ICDSC according to the "Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit" published in 2013.<sup>18</sup> <sup>b</sup> N Sum (%) does not equal 169 (100) because 7 participants did not answer this question.

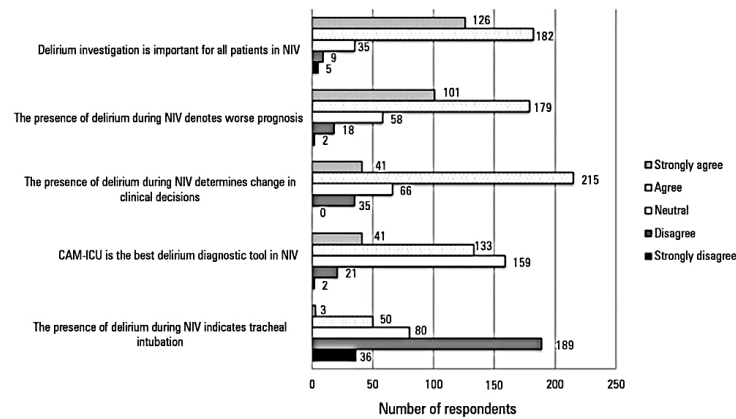
**Figure 1** - Medications reported by respondents as treatment for delirium symptoms. BZD - benzodiazepines.

With respect to patients who are submitted to NIV without a previous diagnosis of delirium, nearly 55% (n = 239) of respondents proceed to delirium evaluation in the onset of agitation. Clinical judgment is the diagnostic tool chosen by 46% of these 239 respondents, and CAM-ICU is chosen by 41.8%. If delirium is diagnosed, 56.8% of respondents use haloperidol as treatment,

followed by dexmedetomidine (used by 35.6%). Midazolam was cited as the treatment used by 14.2% of respondents and other benzodiazepines by 8.4%.

NIV failure, however, motivates 40.1% of all respondents to perform a delirium assessment. It is believed by 64.1% of participants that the presence of delirium during NIV denotes a worse prognosis, and 58.7% of respondents agree that it determines a change in clinical decisions. When asked about interventions, if delirium is diagnosed during NIV, 63.3% of respondents claim to use pharmacological intervention, while 31.9% choose to interrupt NIV and 16.7% proceed to tracheal intubation.

Similar perceptions and attitudes can be observed between Brazilian respondents and those from other countries with respect to delirium in patients during NIV. Disagreement could be noticed only in two circumstances: when professionals were asked whether they agree that the presence of delirium determines changes in clinical decisions (Brazilian respondents disagree in 10.7% versus 3.6%, p = 0.010) and if delirium during NIV indicates tracheal intubation (Brazilian respondents strongly disagree in 11.1% versus 3.6%, p = 0.007).



**Figure 2** - Respondents' perceptions regarding delirium in patients under noninvasive ventilation. NIV - noninvasive ventilation; CAM-ICU - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit.

## DISCUSSION

We conducted a multinational survey aiming to characterize the attitudes of ICU professionals, mostly from South America and Europe, toward delirium assessment and management, as well as clinical decisions regarding delirious patients requiring NIV.

Despite increased knowledge that delirium is common and related to poor outcomes in ICU patients, this condition is still underdiagnosed by healthcare professionals, and delirium monitoring using a validated diagnostic tool is markedly neglected as shown in previous surveys.<sup>(1,8)</sup> It is also known that standard clinical evaluations do not allow for an accurate diagnosis of delirium. When based solely on clinical perception, non-psychiatrist physicians may underdiagnose up to 3/4 of all ICU delirium cases, particularly in its hypoactive forms.<sup>(16)</sup> Systematic monitoring is therefore necessary for the identification of risk factors and clinical manifestations of this condition.<sup>(17)</sup> The recent Society of Critical Care Medicine/Pain, Agitation and Delirium (SCCM/PAD) guidelines recommend routine monitoring of delirium in adult ICU patients, at least once per nursing shift.<sup>(18)</sup> For this purpose, CAM-ICU and ICDSC are the most valid and reliable diagnostic tools because both instruments show high sensitivity and specificity when compared to gold-standard criteria (Diagnostic and Statistical Manual

of Mental Disorders - DSM-IV according to the American Psychiatric Association), high inter-rater reliability and clinical feasibility.<sup>(19-21)</sup> Both instruments can be applied in non-verbalizing patients and were translated into and validated in several languages, including Portuguese,<sup>(22)</sup> allowing wide employment in clinical practice.

In the present survey, 38.8% (n = 169) of respondents reported systematic delirium assessment in their ICU; an assessment frequency of at least twice per day was reported by 53.3% (n = 90) of those participants. This result demonstrates a substantial gap in knowledge translation into practice. Clinical evaluation, alone or combined with another method, was considered a diagnostic tool by 31.4%. CAM-ICU was the most frequent validated instrument reported (66.9%), while ICDSC was mentioned by 8.9%.

Our results differ in some aspects when compared to previous surveys. We found lower rates of delirium assessment, but from those who reported systematic evaluation, higher rates were mentioned considering the employment of a specific delirium diagnostic tool, as well as a higher frequency of delirium monitoring per day.

Patel et al. conducted a follow-up study including 1384 healthcare professionals from North America,<sup>(8)</sup> aiming to assess current behaviors and attitudes regarding delirium and sedation practices and to identify changes in behaviors and attitudes regarding delirium since the

original survey, conducted five years earlier by the same group.<sup>(23)</sup> In the follow-up study, the authors found higher rates of delirium assessment (59% versus 49%) and nearly a three-fold higher rate regarding use of a specific screening tool (33% versus 12%,  $p < 0.001$ ). Salluh et al. conducted a cross-sectional survey, aiming to characterize the practices of Brazilian ICU physicians toward sedation and delirium. From a total of 1015 respondents, 91.3% relied on the clinical evaluation for delirium assessment. An evaluation frequency of at least twice per day was reported by 34.7%.<sup>(1)</sup> In our survey, the most frequently reported diagnostic tool was CAM-ICU, while only 27 out of 100 Brazilian respondents reported the employment of clinical evaluation for delirium assessment. Delirium evaluation frequency of at least twice a day was reported by 57% by this subgroup.

Finally, a prospective, observational, multicenter, multinational study was recently published as a two-part survey that included data from 101 hospitals (part 1) and 868 patients (part 2). An implementation rate of delirium assessment with a validated score was initially described as 44%. Analysis from part 2, however, revealed that in actual practice, only 27% of included patients were actually monitored with a validated score.<sup>(24)</sup>

Concerning the treatment of delirium symptoms, there is some variability between studies. Haloperidol was the most frequently reported drug in our study (65.5% of respondents), followed by atypical antipsychotics (42.4%) and dexmedetomidine (29.6%). Interestingly, the use of benzodiazepines was mentioned by 24.8% of participants ( $n = 108$ ). The study by Patel et al. found haloperidol to be the most reported drug (86%), followed by antipsychotics (40%). Benzodiazepines, however, were used at a higher rate (near 40%),<sup>(8)</sup> which was also observed in the Brazilian survey conducted by Salluh et al.,<sup>(1)</sup> where benzodiazepines were considered to be the treatment option of 42.3% of physicians. In contrast, Luetz et al. observed that antipsychotics were the most frequently used agents (99%), and 82% of ICUs used benzodiazepines as part of their treatment regime.<sup>(24)</sup>

According to current SCCM/PAD guidelines,<sup>(18)</sup> evidence that haloperidol or other antipsychotics are associated with improved outcomes remains to be unequivocally established. Considering the association of benzodiazepines with delirium onset in ICU patients, guidelines suggest continuous intravenous infusions of

dexmedetomidine as the sedation strategy rather than benzodiazepine infusions to reduce the duration of delirium in adult ICU patients with delirium unrelated to alcohol or benzodiazepine withdrawal.<sup>(25,26)</sup>

In regards to attitudes associated with delirium in subjects requiring NIV, our study demonstrated a significant discrepancy between recognizing the importance of delirium assessment during NIV and its actual clinical application. While almost 71% of respondents agree that delirium evaluation should be performed in all ICU patients, this practice is routinely applied by only 31.5% of all participants. Moreover, when asked if CAM-ICU is the best delirium diagnostic tool in patients during NIV, only 9.4% strongly agree.

Finally, NIV failure motivates less than half (40.1%) of the respondents to perform a delirium assessment, although 64.1% believe that the presence of delirium during NIV denotes a worse prognosis. Our data may encourage professionals to better investigate the possible influence of delirium in NIV failure in the ICU setting. It is known that, for the last two decades, an increasing number of studies aimed to provide safe indications of NIV in patients presenting with acute renal failure that was precipitated by causes other than chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, the first consistent evidence of NIV benefits over MV.<sup>(27)</sup> In contrast, it was already demonstrated that NIV failure (and delay for its identification) is associated with increased morbi-mortality.<sup>(11,28)</sup> These findings motivated several studies to identify potential predictors of NIV failure,<sup>(28,29)</sup> but delirium was seldom evaluated. Nevertheless, it can be assumed that patient cooperation and tolerance, as well as preserved mental status, are attributes reported to be necessary for effective ventilation,<sup>(29)</sup> and these characteristics may be compromised in delirious patients. In 2012, Charlesworth et al. performed a systematic review and meta-analysis of the literature to determine the prevalence of delirium in patients receiving NIV for acute renal failure and to quantify the prognostic impact of delirium with respect to NIV. A literature search retrieved only three articles, reflecting poor research in this area. Despite the absence of high-quality studies, results from a meta-analysis should encourage more studies regarding delirious patients requiring NIV, as the pooled risk ratio for NIV failure was found to be 2.12 (95% CI 1.41-3.18).<sup>(30)</sup>

Our survey has some limitations that should be mentioned. Although multinational and multicenter, questionnaires analyzed retrieved information mainly from professionals who resided in Brazil, despite wide electronic distribution of questionnaires by a mailing list, aiming to reach a higher number of countries in Latin America and Europe.

Perceived attitudes and perceptions described cannot, therefore, be adequately generalized. Nonetheless, comparisons between Brazilian professionals and those from other countries were performed, aiming to describe potential differences in the perceptions and attitudes of ICU professionals.

The other countries from which questionnaires were answered comprised not only different geographic areas but also potentially different organizational and financial aspects of ICU management that could interfere with professional care. It is known, however, that delirium diagnosis and management can be achieved without higher costs with the application of simple and non-expensive diagnostic tools mentioned in our study (CAM-ICU and ICDSC) that are easily reproducible by different categories of ICU professionals; these tools have also been translated into different languages and are validated by current SCCM/PAD guidelines.<sup>(18)</sup> For those reasons, delirium diagnosis (and subsequent management) is feasible in a wide range of institutions, despite their financial and geographic aspects, minimizing any interference on our study objectives and results.

Some questionnaires were not answered completely ( $n = 82$ ). Although the questionnaire was built so that each core question had to be completed before the next was answered, some respondents did not complete the questionnaire regarding secondary issues on the topics.

Analysis of previously published surveys in this field demonstrates similar aspects regarding the total number of participants, a variable description of the number of invitations sent, and the number of surveys completed, as follows: Patel et al.,<sup>(8)</sup> aiming to assess ICU professionals' behaviors and attitudes regarding delirium and sedation practices and to identify changes in behaviors and attitudes since 2001 (when a similar survey was performed by the same study group), chose to distribute the survey to a convenience sample. Neither the overall number of questionnaires distributed nor the number of incomplete forms were mentioned. Devlin et al.,<sup>(31)</sup> aiming to evaluate the attitudes and perceptions of intensive care nurses with

respect to delirium assessment, described how surveys were distributed through hospitals; the total number of questionnaires sent (601) and the response rate (55%) were also cited. Finally, Luetz et al.<sup>(24)</sup> conducted a two-part survey (the first part contained general information from participating ICUs, followed by a second part referring to patient data), of which the primary aim was to investigate the implementation rate of delirium monitoring among intensivists. Authors reported that out of the potential 567 questionnaires for the first part, 528 were not submitted. From the 129 submitted questionnaires, 28 were incomplete - a 21.7% loss. With respect to the second part, 1004 questionnaires were distributed, from which 868 were included in the analysis - a 13.5% loss.

Finally, because the study design is characterized by closed questions, discrepancies encountered between the perception that delirium recognition is important and the low rates of delirium assessment cannot be better explored in the study. The gap between the perceived importance of delirium evaluation and its practice, although described in previous surveys as mentioned in the discussion, can only become evident after questionnaire analysis; the option for respondents to justify their answers and disagreements regarding delirium assessment performance and choices regarding diagnostic tool was not available.

## CONCLUSION

This survey provides data that strongly reemphasizes poor efforts toward delirium assessment and management in the intensive care unit setting, especially regarding patients under noninvasive ventilation. Regarding the scarce data from the literature with respect to delirium impact on noninvasive ventilation failure, our study provides valuable information about perceived attitudes of intensive care unit healthcare professionals in this field. The results presented should therefore encourage educational efforts for the implementation of evidence-based strategies for the management of critically ill patients who might potentially be at a higher risk of noninvasive ventilation failure if delirium symptoms are accurately identified.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This project was partially supported by the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq) - Edital MCTI/CNPQ/Universal 14/2014 462014.



We would like to acknowledge the significant contribution of Leandro Taniguchi and Otavio Ranzani in the initial evaluation of the survey.

#### Authors' contributions

D Gusmao-Flores, JIF Salluh, FD Pizzol, LC Quarantani and A Esquinas conceived the study concept. D Gusmao-Flores created the questionnaire and

performed the pilot testing. BB Barreto and R Zantieff revised the questionnaire and helped in the organization of the results. E Tobar translated the questionnaire to Spanish and coordinated the study in Latin America. A Esquinas coordinated the study in Europe. LMS Tanaka performed the statistical analyses and drafted the manuscript. D Gusmao-Flores, JIF Salluh, FD Pizzol and E Tobar critically revised the manuscript.

#### RESUMO

**Objetivos:** Conduzir um inquérito multinacional com profissionais de unidades de terapia intensiva para determinar as práticas relacionadas à avaliação e ao manejo do *delirium*, bem como as percepções e as atitudes relacionadas à avaliação e ao impacto do *delirium* em pacientes submetidos à ventilação não invasiva.

**Métodos:** Foi elaborado um questionário eletrônico para avaliar o perfil dos respondedores e das unidades de terapia intensiva a eles relacionadas; a realização de avaliação sistemática e a forma de manejo do *delirium*; e as percepções e condutas dos profissionais com relação à presença de *delirium* em pacientes submetidos à ventilação não invasiva. O questionário foi distribuído por meio da mala direta de correio eletrônico da rede de cooperação em pesquisa clínica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB-Net) e para pesquisadores em diferentes centros da América Latina e Europa.

**Resultados:** Foram analisados 436 questionários que, em sua maioria, eram provenientes do Brasil (61,9%), seguidos por Turquia (8,7%) e Itália (4,8%). Aproximadamente 61% dos respondedores relataram não proceder à avaliação de *delirium* na unidade de terapia intensiva, enquanto 31% a realizavam em pacientes submetidos à ventilação não invasiva. *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* foi a ferramenta diagnóstica validada mais frequentemente citada (66,9%). Com relação à indicação de ventilação não invasiva para pacientes em *delirium*, 16,3% dos respondedores nunca permitiam o uso de ventilação não invasiva neste contexto clínico.

**Conclusão:** Este inquérito fornece dados que enfatizam a escassez de esforços direcionados à avaliação e ao manejo do *delirium* no ambiente da terapia intensiva, em especial nos pacientes submetidos à ventilação não invasiva.

**Descritores:** Delírio; Ventilação não invasiva; Técnicas de diagnóstico neurológico; Terapia intensiva; Atitude do pessoal de saúde; Questionários

#### REFERENCES

- Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care*. 2009;24(4):556-62.
- Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32(4):955-62.
- Quimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
- Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno JV, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Arias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care*. 2010;14(6):R210.
- van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med*. 2012;40(1):112-8.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62.
- Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care*. 2005;9(4):R375.
- Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med*. 2009;37(3):825-32.
- Walkey AJ, Wiener RS. Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000-2009: a population-based study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(1):10-7.
- Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(1):18-25.
- Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1756-65.

12. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, Rodríguez-Borregán JC, Núñez K, Seijas I, Ayestaran I, Albaiceta GM; EMEHU study investigators. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2012;16(4):R133.
13. Cariucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L; SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):874-80.
14. Groves RM, Fowler Jr FJ, Couper MP, Lepkowski JM, Singer E, Tourangeau R. *Survey methodology*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, Inc; 2009.
15. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104.
16. Van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1881-5.
17. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 3:S3.
18. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(11):263-306. Review.
19. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.
20. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-64.
21. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16(4):R115.
22. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, Lima MA, et al. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(11):1917-22.
23. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med*. 2004;32(11):106-12.
24. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citerio G, Walder B, et al. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PLoS One*. 2014;9(11):e110935.
25. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-99.
26. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644-53.
27. Hess DR. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care*. 2004;49(7):810-29.
28. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1718-28.
29. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2004;49(3):295-303.
30. Charlesworth M, Elliott MW, Holmes JD. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in delirious patients: understudied, underreported, or underappreciated? A systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2012;190(6):597-603.
31. Devlin JW, Fong JJ, Howard EP, Skrobik Y, McCoy N, Yasuda C, et al. Assessment of delirium in the intensive care unit: nursing practices and perceptions. *Am J Crit Care*. 2008;17(6):555-65; quiz 566.