

Rita da Silva Baptista Faria¹, Rui Paulo Moreno²

Delirium in intensive care: an under-diagnosed reality

Delirium na unidade de cuidados intensivos: uma realidade subdiagnosticada

1. Medicine Service II, Hospital de Santo André, Centro Hospitalar Leiria-Pombal - EPE - Leiria, Portugal.

2. Neurocritical Intensive Care Unit, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE - Lisboa, Portugal.

ABSTRACT

Delirium occurs in up to 80% of patients admitted to intensive care units. Although under-diagnosed, delirium is associated with a significant increase in morbidity and mortality in critical patients. Here, we review the main

risk factors, clinical manifestations and preventative and therapeutic approaches (pharmacological and non-pharmacological) for this illness.

Keywords: Delirium; Intensive Care; Sleep; Central nervous system; Antipsychotics agents

INTRODUCTION

Delirium can be defined as an acute cerebral dysfunction characterized by transient and fluctuating alterations in the state of consciousness, accompanied by cognitive impairment. Delirium frequently affects patients admitted to intensive care units (ICUs). The diagnostic criteria for delirium are multidimensional and vary according to source. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV-TR),⁽¹⁾ which continues to be the gold standard in the diagnosis of delirium, the criteria are the following: (1) disturbance of consciousness (for example, reduced awareness of the environment), with a decrease in the ability to direct, focus, maintain or shift attention; (2) impaired cognition (such as memory deficiency, disorientation or speech perturbation) or development of perception perturbation, which is not well explained by established or developing dementia; (3) the disorder develops over a short period of time (usually hours or days) and as a fluctuating course during the day; and (4) there is evidence from the medical history, physical exams or laboratory findings that the disturbance is due to direct physiological causes originating from a general medical condition. According to DSM-IV-TR, all of these criteria must be present to diagnose delirium. These criteria have been used for the last 10 years, but it is important to remember that the manual will be revised and that the new version (DSM-V) should be published in May 2013. Some key points of this review are the substitution of the term “consciousness” with “awareness”; the inclusion of visual-spatial and executive function impairment as key symptoms of delirium; the duration of the delirium will

Conflicts of Interest: None.

Submitted on 27 February, 2013

Accepted on 8 May, 2013

Corresponding author:

Rita da Silva Baptista Faria
Serviço de Medicina II, Hospital de Santo André,
CHLP EPE.

Rua das Olhalvas - Pousos

2410-197 - Leiria, Portugal

E-mail: faria.rita.fr@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130025

be considered last; and criteria to be added to evaluate the intensity of the delirium. The replacement of the term “consciousness” with “awareness” is important because it allows one to better distinguish delirium from minor and major neurocognitive alterations, as “consciousness” is too nebulous to define the symptoms of delirium and “awareness” better captures the essence of this disturbance.⁽²⁾ With this set of alterations, the primary symptoms of delirium, their characteristics and their subtypes can be described in a more precise manner.

Additionally, DSM-V must include the classification of subsyndromal delirium.

Diagnosed in this manner, delirium is the most common form of acute cerebral dysfunction in the ICU and affects up to 80% of the patients.^(3,4) However, delirium is frequently undervalued and unrecognized, similar to many other cerebral dysfunctions.

The prevalence obtained in multicenter studies varies between 32.3% and 77%, and the incidence can vary between 45% and 87%. These rates depend on the composition of the study group and the scale used for the evaluation^(5,6) (Table 1).

Every year, a growing number of patients are admitted to ICUs and survive the causative critical disease. However, these patients present with acute

and chronic morbidities in the cognitive, functional and emotional domains, which results in a decrease in the global quality of life.^(12,13)

Delirium is also an independent predictor of complications and prognosis, e.g., self-extubation, removal of catheters, prolonged hospitalization,⁽⁷⁾ increased hospital costs,⁽¹⁴⁾ mortality at 6 months and 1 year^(8,15) and long-term cognitive impairment.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Due to these factors, the interest, investigation and knowledge about this syndrome have grown progressively in recent years.^(19,20)

Classification

The classification of delirium can be subdivided by course over time and motor subtypes. The terminology, according to the course over time, includes a) prevalent (if it is detected at the time of admission); b) incident (if it emerges during the hospital length of stay); and c) persistent (if the symptoms persist over time).⁽¹⁹⁾

Pisani et al.⁽²¹⁾ reported a persistence of delirium of up to 10 days after diagnosis in the ICU, but studies outside the context of the ICU show that symptoms can persist up to 1 month.⁽²²⁻²⁴⁾

The symptoms of delirium can be grouped as either cognitive or behavioral, with broad interpersonal variability. For this reason, some patients

Table 1 - Comparison between different studies on the prevalence of delirium in intensive care units

Author	Local	Type of ICU	Scale used	Prevalence (%)	Length of stay (days)* (D versus ND)		Mortality (%) (D versus ND)
					ICU	Hospital	
Salluh et al. ⁽⁵⁾	North and South America (11 countries); Spain	104 UCI (DECCA Study)	CAM-ICU	32.2	22 (11-40) versus 7 (4-18) (p<0.0001)	-	20 versus 5.7 (p=0.002) - ICU 24 versus 8.3 (p=0.0017) - Hospital
Dubois et al. ⁽⁷⁾	Montreal, Canada	Medical-surgical	ICDSC	19	9.3±12 versus 7±7.9 (p=0.14)	-	15 versus 13.6 (p=0.82) - ICU
Ely et al. ⁽⁸⁾	Tennessee, United States	Medical and coronary	CAM-ICU	87	7 (4-15.5) versus 5 (2-7) (p=0.009)	21 (12-25) versus 11 (7-14) (p<0.001)	34 versus 15 (p=0.008) Mortality at 6 months
Quimet et al. ⁽⁹⁾	Montreal, Canada	Medical-surgical	ICDSC	35.2	10.8±11.3 versus 2.5±2.1 (p<0.0001)	36.4±28.9 versus 31.6±46.5 (p=0.0001)	15.9 versus 2.4 (p<0.0001) - ICU 41.6 versus 20.8 (p<0.0001) - Hospital
Quimet et al. ⁽¹⁰⁾	Montreal, Canada	Medical-surgical	ICDSC	31.8	11.5±11.5 versus 4.4±3.9 (p≤0.005)	18.2±15.7 versus 13.2±19 (p≤0.005)	20 versus 10 (p<0.005) - ICU 31 versus 24 (p<0.005) - Hospital
van den Boogaard et al. ⁽¹¹⁾	Nijmegen, Low Countries	Polyvalent	CAM-ICU	26	6 (2-13) versus 1 (1-2) (p<0.0001)	20 (10-20) versus 7 (5-14) (p<0.0001)	18 versus 3 (p<0.0001) - Hospital

D - delirium; ND - no delirium; ICU - intensive care unit; * 95% confidence interval.

predominantly manifest psychomotor slowing or even coma, and some present as anxious, disruptive or combative.

The terminology according to motor subtypes includes a) hyperactive delirium (in which there is an increase in the psychomotor activity and agitation, with attempts to remove invasive devices); b) hypoactive delirium (characterized by psychomotor slowing, apathy, lethargy and a decrease in response to external stimuli); and c) mixed delirium (with unpredictable fluctuation of symptoms between the first two subtypes).^(25,26)

Additional definitions are described, which include subsyndromal delirium and delirium superimposed on dementia.

In subsyndromal delirium, patients have one or more of the symptoms, but this does not lead to a clinical diagnosis of delirium according to the criteria of the DSM-IV-TR. This subtype is mainly described outside the context of the ICU, but Ouimet et al. (2007) defined its presence, using the *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC), in a population from an ICU. The ICDSC assigns a score from 0 to 8 points, with a score ≥ 4 indicating the presence of delirium and a score between 1 and 3 considered subsyndromal delirium. According to these criteria, 33.3% of the patients in the sample studied showed this subtype of delirium. This group of patients had worse prognosis than those without any form of delirium. More specifically, the presence of subsyndromal delirium, compared to the absence of delirium, showed a significant association with time spent in the ICU and in the hospital, as well as a greater dependence after discharge. A statistically significant effect related to mortality was not observed after adjusting for age, APACHE II score or sedation. Therefore, the presence of subsyndromal delirium could be a marker of the seriousness of the illness and not an independent risk factor in this population.⁽¹⁰⁾

Delirium superimposed on dementia is defined as an acute alteration in mental state (fluctuating course, inattention, disorganized thought or alteration of the state of awareness) in a patient with a diagnosis of dementia. This definition is obvious but raises some interpretation and diagnosis issues, which explains the large variability in the reported prevalence and reflects the risk of aggravating delirium when neuroleptic drugs are administered.⁽²⁷⁾

Risk factors

The attention paid to delirium in the intensive care environment is recent, and therefore, data are still scarce. These patients present many risk factors, which must be taken into consideration for a multifactor approach.

Although they do not have a strong association or definitive causality, many risk factors have been described for the development of delirium, especially from populations outside of the ICU, and they can be divided into a) preexisting condition of the patient; b) acute condition of the patient; and c) iatrogenic or environmental factors^(2,28) (Table 2).

Table 2 - Risk factors for delirium

Preexisting conditions
Age >70 years
Transfer from a nursing home
Visual or hearing impairment
History of depression, dementia, cardiac insufficiency, stroke, epilepsy
Renal or liver disease
HIV infection
Alcohol abuse in previous month
Use of psychotropic drugs (anticholinergics, benzodiazepines, opiates)
Malnutrition
Acute conditions
Higher severity of illness score
Illicit drug use
Metabolic alterations (glycemia, natremia, thyroid dysfunction)
Hypothermia or fever
Sepsis
Hypoxemia
Urea:creatinine ratio >18
Iatrogenic/environmental factors
Medications: anticholinergics, sedatives, analgesics
Physical restriction
Tube feeding
Urinary or rectal catheter
Central venous catheters

In general, these risk factors can be divided into non-modifiable and modifiable. Considering the potential for intervention, the focus must be on the group of modifiable risk factors, especially in patients at high risk for the development of delirium. The typical environment of an ICU represents a risk factor in and of itself, due to the absence of natural

illumination, the absence of clocks, perturbation of the patterns of sleep and wakefulness and the isolation of the patient.

Delirium is common in the state of systemic inflammation. C-reactive protein (CRP) has been widely used to evaluate the degree of inflammation. An association between the level of serum CRP and delirium has been demonstrated in various studies.^(29,30)

Tsuruta et al.⁽³¹⁾ demonstrated that mechanical ventilation, the maximum value of CRP and ICU length of stay are independent factors for the development of delirium.

Despite the identification of all of these risk factors, the underlying mechanism of delirium is not entirely clear. This knowledge would substantially contribute to the care of the critical patient, through preventive interventions and specific treatments.

Impact and consequences

Delirium has short- and long-term consequences, including emotional consequences. Ringdal et al.⁽³²⁾ observed that during hospitalization in the ICU, delirium was associated with delusional memories; Roberts et al.⁽³³⁾ reported that ICU patients with delirium had less factual recall than the group without delirium. However, the emotional impact of delirium is not easy to evaluate. Other clinical consequences, namely those related to mortality, ICU length of stay, hospital length of stay, number of days of mechanical ventilation and incidence of complications related to delirium, are measurable and have been studied extensively. These results are more relevant because they are directly related to the use of limited resources in ICUs.

Zhang et al.,⁽³⁴⁾ in a 2012 meta-analysis, compared 16 studies involving 6,410 patients. The results analyzed in the studies were time in the ICU and in the hospital, destination after discharge, duration of mechanical ventilation, mortality, complications and functional capacity. It was observed that delirium was associated with a higher rate of mortality, longer ICU stay (average difference of 7.32 days), longer hospital stay (average difference of 6.53 days), a greater time on mechanical ventilation (average difference of 7.22 days) and a higher probability to be transferred to a support unit after discharge.

van den Boogaard et al.⁽¹¹⁾ studied the short-term consequences of delirium, including an analysis of each subtype of delirium. One-fourth of the study sample with a time of hospitalization >1 day and half of the patients with hospitalization >2 days developed delirium. This group had a greater probability of developing short-term complications and a six-fold greater probability of dying, independent of the seriousness of the disease. The mixed subtype was the most common (53%), followed by hypoactive (36%) and hyperactive (11%). Short-term complications, defined by days of mechanical ventilation, rate of reintubation, accidental removal of tubes and catheters, time in the ICU and time in the hospital, were more frequent in the group of patients with delirium, with the highest rate being observed in the patients with the mixed subtype.

Survivors of the ICU have long-term cognitive consequences.⁽²⁰⁾ The duration of delirium during hospitalization in the ICU is independently associated with cognitive impairment after adjustment for various covariables.⁽³⁵⁾ A questionnaire regarding quality of life was sent to a sample of 1,291 survivors 18 months after ICU discharge. Despite the lack of statistical significance in the quality of life between patients who presented delirium and those who did not, a more pronounced cognitive impairment was found in the first group after adjustment for covariables.⁽³⁶⁾ The neurocognitive impairment in delirious ICU patients is heterogeneous and frequently involves memory, executive function and attention. This problem also affects the family and the caregivers, as it compromises the capacity of the survivor to return to work, reduces their quality of life and increases medical costs.⁽³⁷⁾

These data are important to clinical practice because they highlight the need to take preventative measures. The high incidence of delirium and the serious associated complications should be sufficient to alert healthcare professionals to the need for regular evaluation of delirium in ICU patients.

van den Boogaard et al.⁽³⁸⁾ developed the first predictive model of delirium in ICU patients, known as PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients). This model predicts the development of delirium during the entire ICU stay, based on 10 risk factors (age, APACHE-II score, coma, admission

category, infection, metabolic acidosis, morphine dose, sedation, urea, urgent admission) in the first 24 hours of admission. The patients are classified according to risk: low risk 0-20%; moderate risk >20 to 40%; high risk >40 to 60%; and very high risk >60%. The stratification of risk in these patients permits the implementation of preventative measures in high-risk or very high-risk patients and the use of available resources in an efficient manner. However, the low-risk classification does not exclude the possibility of developing delirium, especially when dealing with a static model rather than a dynamic model. The development of a dynamic model, using parameters of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), could improve its predictive value, especially in the low-risk group.

Importance of monitoring

It is important to monitor delirium because it is frequently under-diagnosed (3 to 66% of the cases of delirium are not diagnosed)⁽³⁹⁾ and has important prognostic implications for the patient. Given the high prevalence of delirium in the intensive care environment, current guidelines recommend the daily evaluation of delirium and a multidisciplinary approach.⁽⁴⁰⁾

The monitoring of delirium during hospitalization in the ICU is important not only as an indicator of organ dysfunction but also for the prevention of accidental injuries. Thus, delirium monitoring promotes reduction of adverse effects and allows implementation of preventative and therapeutic measures to provide adequate rehabilitation and potentially diminish losses related to quality of life.⁽⁴¹⁾

The capacity to evaluate delirium in a precise manner is a key component of any systematic strategy adopted to prevent or treat it. Importantly, despite evidence that a multifactor intervention reduces the duration of delirium, the hospitalization time and mortality, no scientific evidence indicates that a systematic evaluation of delirium alone improves the results.⁽⁴²⁾

Thus, delirium poses an important question with respect to the safety of the critical patient. The reduction of the incidence of delirium in the ICU must be considered an indicator of quality and a target to be pursued, representing an improvement in the process of providing care to the patient.

Various tools to evaluate delirium have been validated for use in environments outside of the ICU. However, a number of characteristics of the intensive care population restrict the use of these tools, including the difficulty of participation and verbal communication of intubated patients, the reduced or fluctuating level of awareness that impedes response to complex questions, clinical instability and the frequent lack of availability of psychiatric professionals. For these reasons, the scale used in this environment must a) have the capacity to evaluate the primary components of delirium (for example, awareness, inattention, disorganized thought and fluctuation course); b) must have proven validity and reliability in ICU populations; c) must involve a fast and easy evaluation; and d) should not necessitate the presence of psychiatric professionals.⁽⁴³⁾

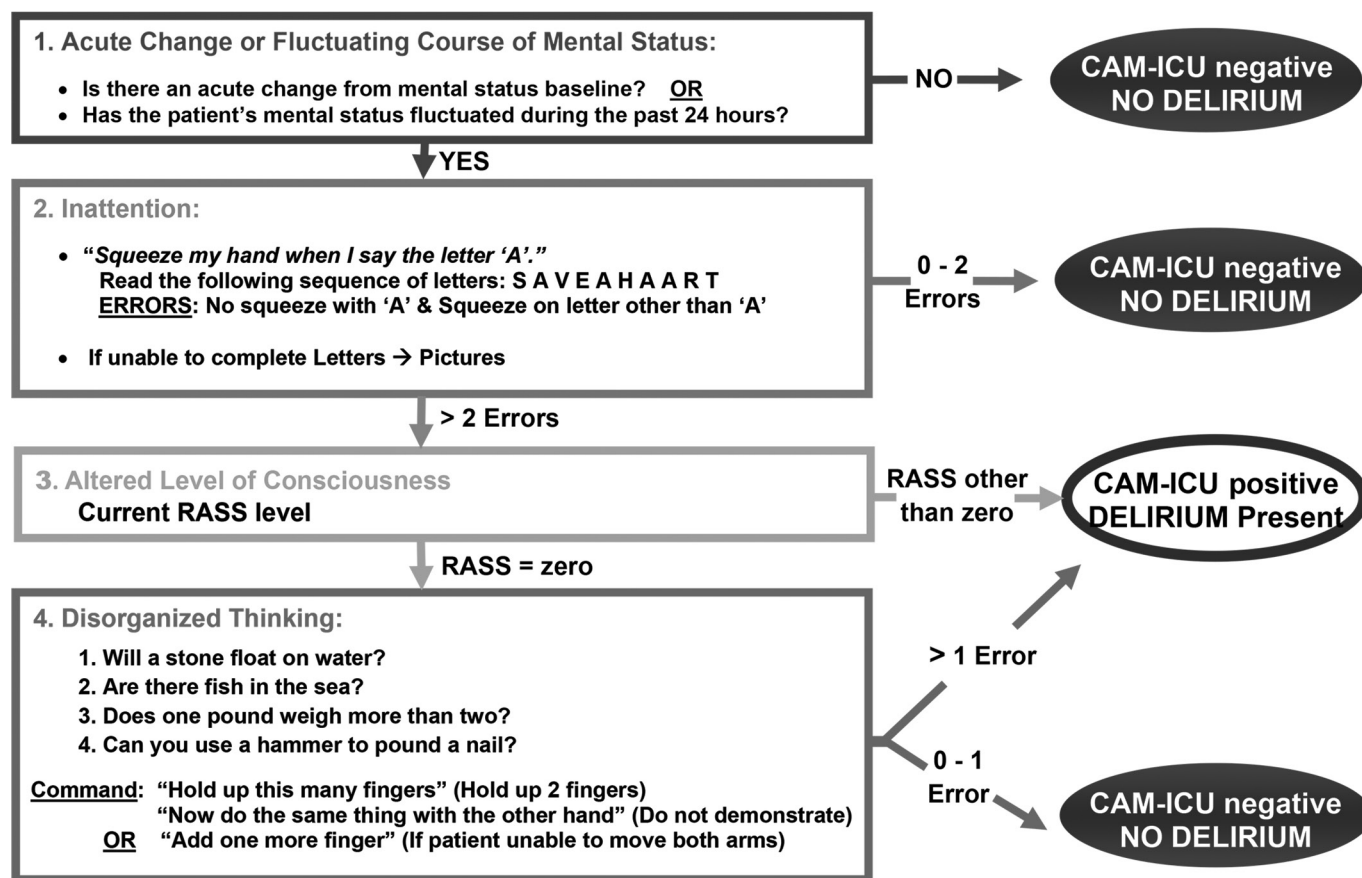
The tools validated for evaluation of delirium in an intensive care environment are the Confusion Assessment Method-ICU (CAM-ICU)⁽⁵⁾ (Figure 1) and ICDSC.⁽⁴⁾ Both scales were translated to Portuguese (Brazil) by Salluh and Dal-Pizzol and validated by Gusmao-Flores et al.⁽⁴⁴⁾

The Richmond Agitation- Sedation Scale (RASS), which integrates the CAM-ICU evaluation, also has a validated Portuguese version.⁽⁴⁵⁾ The Portuguese and English versions of CAM-ICU are available at http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flowsheet_Portugese_B.pdf and http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flowsheet.pdf, respectively; but the Portuguese version of ICDSC has not been published (Figure 1 and Table 3).

Plaschke et al.⁽⁴⁶⁾ compared CAM-ICU with ICDSC and found good agreement between the two tools.

Neto et al. conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the precision of the tools for screening delirium in critical patients. Sixteen studies published between 1966 and 2011 were included. It was found that sensitivity to evaluation of delirium is greater in ICDSC (80.1%) than CAM-ICU (75.5%). In contrast, CAM-ICU had greater specificity (95.8% versus 74.6%). The authors detected high heterogeneity, which could be explained by the type of patients (neurological versus non-neurological) and by context (routine evaluation versus in-depth investigation).⁽⁴⁷⁾

Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) Flowsheet



Copyright © 2002, E. Wesley Ely, MD, MPH and Vanderbilt University, all rights reserved

Figure 1 - Method of evaluating mental confusion in the ICU (Confusion Assessment in the ICU - CAM-ICU). Available at: http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flowsheet.pdf. ICU - intensive care unit.

Table 3 - Richmond Agitation-Sedation Scale

Points	Term	Description
+ 4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff
+ 3	Very agitated	Pulls or removes tube(s) or catheter(s); verbally aggressive
+ 2	Agitated	Frequent non-purposeful movements; fights ventilator
+ 1	Restless	Anxious, but movements are not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
- 1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening (eye-opening/eye contact) to voice (> 10 seconds)
- 2	Light sedation	Briefly awakens with eye contact to voice (< 10 seconds)
- 3	Moderate sedation	Movement or eye opening to voice (but no eye contact)
- 4	Intense sedation	No response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation
- 5	Does not wake	No response to verbal or physical stimulation

Translated by Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. Sao Paulo Med J. 2008;126(4):215-9.⁽⁴⁵⁾

In pediatric patients, Smith et al. demonstrated that the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU) has validity and reliability in

terms of identifying delirium in children when compared to the DSM-IV criteria employed by psychiatrists (sensitivity of 83% and specificity of 99%).⁽⁴⁸⁾

Is the implementation of a delirium screening tool in an ICU practicable and sustainable? A number of studies including more than 2,000 patients confirm that it is. However, it is important to emphasize that the sustainability of this screening in clinical practice for 3 years was possible because it was accompanied by education strategies (didactic and at the patient bedside) for health care professionals, frequent reminders, quality evaluations and the participation of a multidisciplinary team that valued the role of the evaluation of delirium in daily clinical decisions.⁽³⁰⁾

The evidence demonstrates that only when the screening of delirium is integrated into a well-defined protocol with strategies of action are clinical and economic benefits observed.^(49,50)

Prevention

Prevention involves understanding the predisposing and precipitating risk factors and is considered to be the most effective form of reducing the incidence of delirium. Many risk factors are modifiable by relatively easy and inexpensive interventions, such as sedation-limiting benzodiazepines, early mobilization, correction of hydroelectrolytic disturbances, prevention of hypoxia, early suspension of mechanical ventilation and removal of invasive devices. These interventions, although they reduce the risk of delirium, are not widely used in ICUs around the world.⁽⁵¹⁾

In this context, a new concept emerges: “liberation and animation.” The pillars of this approach are comfort and control of pain, the use of the least amount of sedation as possible, proactive strategies of weaning off of mechanical ventilation and the early initiation of occupational therapy. A proposed implementation of this approach is labeled “ABCDE” and consists of **A**wakening and **B**reathing coordination of daily sedation and ventilator removal trials; **C**hoice of analgesic and, if needed, sedatives; **D**elirium monitoring and management; **E**arly mobility and exercise.⁽⁵²⁾

Scientific evidence supporting these measures was provided by Schweickert et al., who demonstrated that early exercise and mobilization, through daily physical and occupational therapy, reduce the duration of delirium (median of 2 days versus 4 days in patients who did not undergo such exercise and mobilization).⁽⁵³⁾

With regard to sedation and analgesia, the use of drugs associated with the development of delirium, such

as benzodiazepines (midazolam and lorazepam), must be avoided, in favor of drugs that are associated with a reduction of the prevalence of delirium, such as α_2 -agonists (for example, dexmedetomidine). Various randomized, controlled clinical trials have compared sedation approaches that used benzodiazepines or propofol with those that used dexmedetomidine. In the MENDS study by Pandharipande et al.,⁽⁵⁴⁾ dexmedetomidine was compared to lorazepam. The group of patients treated with dexmedetomidine had more days free of delirium (7 versus 3). When they compared various subgroups, the patients with sepsis had a 70% reduction of daily risk of delirium.⁽⁵⁵⁾ Riker et al.⁽⁵⁶⁾ observed a reduction of the prevalence of delirium in a group sedated with dexmedetomidine compared to the group on midazolam (54% versus 76.6%). Strom et al. compared two groups: sedation with daily waking (propofol and a morphine bolus, with daily interruption of sedation) versus only analgesia without sedation (morphine bolus). In the intervention group, decreased mechanical ventilation time was observed during the stay in the ICU and in the hospital. However, hyperactive delirium was greater in patients who only received morphine (20% versus 7%). Additionally, that study did not use any of the scales validated for the ICU, and it did not identify patients with mixed or hypoactive delirium, which are the more common forms in the ICU.⁽⁵⁷⁾

The study by Mehta et al., which compared two sedation protocols, one with daily interruption of sedation and another without daily interruption, in patients on mechanical ventilation did not show a difference in the rate of delirium between the groups (53.3% versus 54.1%).⁽⁵⁸⁾

This approach of sedation and analgesia is integrated in the concept of “conscious sedation target”,⁽⁵⁹⁾ in which the patients must be kept awake whenever possible, even during the critical phases of the illness. However, this strategy has not been widely adopted due to potential risks of removing invasive devices and because healthcare professionals are concerned about the discomfort of the patients and the potential increase in the workload.⁽⁶⁰⁾

The application of “ABCDE” is associated with a shorter mechanical ventilation time, shorter hospitalization time, lesser duration and incidence of delirium, reduction of cognitive impairment and

increase in survival.⁽⁵²⁾

Inouye et al.⁽⁶¹⁾ indicated other factors that can be targets of intervention. They used a sample of patients hospitalized outside of the ICU, which allows us to infer similar results in ICU patients. The interventions that they performed included correcting dehydration and electrolytic disturbances, non-pharmacological measures against sleep deprivation, early mobilization and use of eyeglasses and auditory devices.

Sleep deprivation is a potentially modifiable risk factor. Patients admitted into the ICU have a propensity for a reduced sleep quality, with fragmentation and other sleep disturbances. In healthy people, sleep deprivation causes inattention, fluctuation in mental capacity and cognitive dysfunction, characteristics that are also present in patients with delirium. The ICU environment has abundant and strong risk factors for delirium and sleep disturbances, including medications such as benzodiazepines and propofol that impair slow-wave and rapid eye movement sleep, leading to serious sleep fragmentation. The relationship between sleep deprivation and delirium has been studied for many years, leading to the identification of an association between them, but it has not been possible to establish a clear cause-effect relationship.⁽⁶²⁾

In relation to environmental factors, some strategies have been proposed to prevent delirium in the ICU, such as the reduction of noise, minimizing exposure to artificial light at night, optimization of the ambient temperature, improvement of communication techniques with patients, limitation of social isolation and restriction of mobility.⁽⁶³⁾

Efforts at pharmacological prevention of delirium in ICUs have not yet shown conclusive results. With the development of the previously described PRE-DELIRIC predictive model, the early identification of patients at risk for development of delirium permits the application of preventive measures in these patients. For the high-risk group, this predictive model facilitates specific pharmacological interventions, although the evidence for the benefit of these measures is not strong.

In 2012, Reade et al. conducted a randomized, double-blind trial that studied the effect of intravenous haloperidol on the prevention of delirium in patients admitted into the ICU after non-cardiac surgery. Haloperidol leads to a reduction in the incidence

of delirium in the first 7 days after surgery (15.3% versus 23.2%) and a reduction in ICU length of stay (21.3 hours versus 23 hours). Patients administered haloperidol had lower mortality at 28 days, although this effect lacked statistical significance.⁽⁶⁴⁾

In 2013, van den Boogaard et al. implemented a policy of prevention of delirium in high-risk patients according to the PRE-DELIRIC model and evaluated their impact on the consequences of delirium. Patients with a predicted risk $\geq 50\%$ and with a history of alcohol abuse or dementia were identified and medicated with haloperidol (1 mg iv q8h), according to the designed prophylactic protocol. Prophylaxis with haloperidol resulted in a reduction in the incidence of delirium (65% versus 75%) and an increase in the number of days free of delirium (median of 20 days versus 13 days) in the intervention group compared to the control group. After Cox regression analysis using the presence of sepsis as a covariable, a 20% reduction in relative mortality at 28 days was obtained. The patients in the intervention group had a lower probability of removing tubes and catheters and of being readmitted to the ICU. However, significant differences were not observed in the duration of mechanical ventilation, ICU length of stay, hospital length of stay or incidence of reintubation. Even though this study suggested that the prophylactic treatment of delirium with a low dose of haloperidol had beneficial effects, confirmation of the results is necessary with a randomized, controlled clinical trial.⁽⁶⁵⁾

A randomized, controlled, double-blind clinical trial is underway [Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study (ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01174290)] with the goal of determining whether haloperidol (1 mg iv q6h) administered to patients with subsyndromal delirium (ICDSC 1-3) prevents the development of clinical delirium (ICDSC ≥ 4).

Treatment

Non-pharmacological measures are important in both the prevention and treatment of delirium and must be strongly encouraged.

In relation to pharmacological measures, haloperidol (a first-generation antipsychotic) has been widely

used in recent years to treat delirium. However, as described in the 2013 Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit, there is no published evidence that haloperidol reduces the duration of delirium in adult patients in the ICU. Some studies have sought to clarify the role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. A meta-analysis from 2009 (*The Cochrane Library*)⁽⁶⁶⁾ compared only the results from two studies: one examined the effects on delirium of risperidone versus haloperidol⁽⁶⁷⁾ and the other olanzapine versus haloperidol.⁽⁶⁸⁾ Neither risperidone nor olanzapine had significantly different effects on delirium compared to haloperidol, nor were there differences in the adverse effects of the low dose of haloperidol relative to the atypical antipsychotics studied. In two placebo-controlled studies,^(68,69) patients who received haloperidol or olanzapine showed significant improvement in the scales of delirium.

Another atypical, second-generation antipsychotic studied in the treatment of delirium is quetiapine. Devlin et al. compared quetiapine against a placebo in a double-blind, randomized clinical trial with a sample of 36 patients. These patients were randomized into two branches of pharmacological treatment: quetiapine 50 mg bid versus placebo. All of the patients could receive haloperidol in SOS. In the patients treated with quetiapine, the time until resolution of delirium was less than 3.5 days versus 4.5 days for the placebo group; the need for haloperidol in SOS (3 versus 4 days) and the duration of agitation (6 versus 36 hours) were also lower. The difference in the mortality and complications (QT-long, extrapyramidal symptoms) was not statistically significant.⁽⁷⁰⁾

Along with the above-cited recommendations, it must be emphasized that for the patients with delirium not related to alcoholic abstinence or benzodiazepines, dexmedetomidine must be administered as a sedative, instead of benzodiazepines, to reduce the duration of delirium in these patients.

The scientific evidence in this area is limited, especially because it involves studies with small samples. For this reason, better-designed clinical trials with fewer limitations are needed to define the best first-line treatment for delirium.

CONCLUSIONS

Delirium is common in patients admitted to the ICU, is frequently under-diagnosed and influences the prognosis. The first step to change this paradigm is to seek, evaluate and identify the causes of delirium in the ICU. It is necessary to implement a protocol of systematic evaluation of the presence of delirium, using a scale validated for use in the ICU (CAM-ICU or ICDSC), with well-defined intervention objectives.

To prevent is better than to treat. For this reason, it is important to identify the risk factors, especially modifiable risk factors, as well as the groups of patients at greater risk of delirium. Prevention consists mainly of non-pharmacological measures, integrating the ABCDE approach without forgetting the unfavorable environment inherent to the ICU and interventions that are inexpensive and easy to perform. Among these non-pharmacological measures, early mobilization has a predominant role and is supported by growing scientific evidence that it helps prevent delirium in the ICU. Sedation with dexmedetomidine instead of benzodiazepines is also associated with a reduction in the prevalence of delirium. In relation to pharmacological prevention, there appears to be a benefit to haloperidol at a low dose, but the scientific evidence is still insufficient for that recommendation to be definitive. The treatment of delirium must be considered a medical emergency. The drug of choice continues to be haloperidol, but some studies suggest that the atypical antipsychotics could play a beneficial role.

Neurological monitoring requires teamwork and awareness on the part of the healthcare professionals of the importance of this subject, whether in daily clinical practice or regarding the long-term impact on patients in intensive care units.

RESUMO

Entidade frequente em medicina intensiva, ocorrendo em até 80% dos doentes internados na unidade de cuidados intensivos, embora muito subdiagnosticado, o *delirium* está associado a aumento significativo da morbidade e da mortalidade no

doente crítico. No presente artigo, foram revistos os principais fatores de risco, manifestações clínicas e abordagens preventivas e terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas) nessa doença.

Descritores: Delírio; Cuidados intensivos; Sono; Sistema nervoso central; Antipsicóticos

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washinton, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Jeste D, Blacker D, Blazer D, Ganguli M, Grant I, Paulsen J, et al. Neurocognitive disorders: a proposal from the DSM-5 Neurocognitive Disorders Work Group. Neurocognitive Criteria Draft, American Psychiatric Association; 2010.
- 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.
- 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.
- 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, Árias-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.
- Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn Care Res*. 2010;31(5):706-15.
- Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1297-304.
- 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.
- Quimet S, Kavanagh BP, Gotfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
- Quimet S, Riker R, Bergeon N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):1007-13. Erratum in *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1677. Bergeon, Nicolas [corrected to Bergeron, Nicolas].
- van der Boogard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2012;49(7):775-83.
- Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):538-44.
- Angus D, Musthafa AA, Clermonte G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1389-94.
- 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.
- Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2254-9.
- Jackson JC, Gordon SM, Girard TD, Thomason JWW, Pun BT, Dunn J, et al. Delirium as a risk factor for long term cognitive impairment in mechanically ventilated ICU survivors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:A22.
- MacLulich AM, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ. Delirium and long-term cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):30-42.
- Hopkins RO, Jackson JC. Short- and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clin Chest Med*. 2009;30(1):143-53, ix.
- Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraretti G, Trompeo AC, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1907-15.
- 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.
- Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1092-7.
- O'Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(2):174-8.
- Manos PJ, Wu R. The duration of delirium in medical and postoperative patients referred for psychiatric consultation. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9(4):219-26.
- Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1992;152(2):334-40.
- Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry*. 1992;161:843-5.
- Lipowski ZJ. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *Am J Psychiatry*. 1983;140(11):1426-36.
- Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: a 3-year retrospective study of occurrence, costs, and utilization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(6):748-53.
- Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):929-40. Review.
- Macdonald A, Adamis D, Treloar A, Martin F. C-Reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing*. 2007;36(2):222-5.
- Lemstra AW, Kalisvaart KJ, Vreesswijk R, van Gool WA, Eikelenboom PE. Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(9):943-8.
- Tsuruta R, Nakahara T, Miyauchi T, Kutsuna S, Ogino Y, Yamamoto T, et al. Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(6):607-11.
- Ringdal M, Johansson L, Lundberg D, Bergbom I. Delusional memories from the intensive care unit--experienced by patients with physical trauma. *Intensive Crit Care Nurs*. 2006;22(6):346-54.
- Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, Reynolds P. Factual memories of ICU: recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission--a multicentre cohort study. *J Clin Nurs*. 2007;16(9):1669-77.

34. Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(2):105-11.
35. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513-20.
36. 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.
37. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer HP. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):90-6.
38. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicenter study. *BMJ*. 2012;344:e420.
39. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(2):115-26.
40. 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(1):263-306.
41. Pitrowsky MT, Shinotsuka CR, Soares M, Lima MA, Salluh JI. Importância da monitorização do delirium na unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):274-9.
42. Lundström M, Edlund A, Karlsson S, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):622-8.
43. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):360-8.
44. 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.
45. Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(4):215-9.
46. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. 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 Med*. 2008;34(3):431-6.
47. Neto AS, Nassar AP Jr, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, et al. Delirium screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1946-51. Review.
48. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2011;39(1):150-7.
49. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010;111(2):451-63. Erratum in *Anesth Analg*. 2012;115(1):169.
50. Awissi DK, Bégin C, Moisan J, Lachaine J, Skrobik Y. I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann Pharmacother*. 2012;46(1):21-8.
51. 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.
52. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness--crossing the quality chasm. *Chest*. 2010;138(5):1224-33.
53. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
54. 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.
55. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW; MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R38. Erratum in: *Crit Care*. 2011;15(1):402.
56. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, 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.
57. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9713):475-80.
58. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hébert P, Sabri E, Meade M; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(19):1985-92. Erratum in *JAMA*. 2013;309(3):237.
59. Cigada M, Corbella D, Mistraretti G, Forster CR, Tommasino C, Morabito A, et al. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care*. 2008;23(3):349-53.
60. Guttormson JL, Chlan L, Weinert C, Savik K. Factors influencing nurse sedation practices with mechanically ventilated patients: a U.S. national survey. *Intensive Crit Care Nurs*. 2010;26(1):44-50.
61. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340(9):669-76.
62. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):781-95.
63. Wenham T, Pittard A. Intensive care unit environment. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2009;9(6):178-83.
64. Reade MC. The largest ever trial demonstrating effectiveness of intensive care unit delirium prophylaxis—we must know more! *Crit Care Med*. 2012;40(8):2540.
65. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care*. 2013;17(1):R9. [Epub ahead of print]
66. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005563.
67. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004;45(4):297-301.
68. Hu H, Deng W, Yang H. A prospective random control study: comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. *Chongqing Med J*. 2004;8:1234-7.
69. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1658-66.
70. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2010;38(2):419-27.

Rita da Silva Baptista Faria¹, Rui Paulo Moreno²

***Delirium* na unidade de cuidados intensivos: uma realidade subdiagnosticada**

Delirium in intensive care: an under-diagnosed reality

1. Serviço de Medicina II, Hospital de Santo André, Centro Hospitalar Leiria-Pombal - EPE - Leiria, Portugal.
2. Unidade de Cuidados Intensivos Neurocríticos, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central - EPE - Lisboa, Portugal.

RESUMO

Entidade frequente em medicina intensiva, ocorrendo em até 80% dos doentes internados na unidade de cuidados intensivos, embora muito subdiagnosticado, o *delirium* está associado a aumento significativo da morbilidade e da mortalidade no doente crítico. No

presente artigo, foram revistos os principais fatores de risco, manifestações clínicas e abordagens preventivas e terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas) nessa doença.

Descritores: Delírio; Cuidados intensivos; Sono; Sistema nervoso central; Antipsicóticos

INTRODUÇÃO

Delirium pode ser definido como uma disfunção cerebral aguda caracterizada por alterações do estado de consciência transitórias e flutuantes, acompanhadas de compromisso cognitivo, que afeta, com frequência, doentes internados em unidades de cuidados intensivos (UCI). Os critérios diagnósticos para *delirium* são multidimensionais e variam segundo a fonte. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV-TR, sigla em inglês),⁽¹⁾ que continua a ser o *gold standard* no diagnóstico de *delirium*, os critérios são os seguintes: (1) perturbação da consciência (por exemplo, redução da clareza da consciência em relação ao ambiente), com redução da capacidade de direcionar, focalizar, manter ou deslocar a atenção; (2) alteração na cognição (tal como défice de memória, desorientação e perturbação da linguagem) ou desenvolvimento de perturbação da percepção, que não é mais bem explicada por demência preexistente, estabelecida ou em evolução; (3) a perturbação desenvolve-se ao longo de um curto período de tempo (habitualmente de horas a dias) e com tendência a flutuações no decorrer do dia; (4) existe evidência, a partir de história, exame físico ou achados laboratoriais, de que a perturbação é devida a causas fisiológicas diretas de uma condição médica geral. De acordo com o DSM-IV-TR, todos esses critérios devem estar presentes para se diagnosticar *delirium*. Tais critérios têm sido usados nos últimos 10 anos, mas é importante lembrar que o manual está, neste momento, a ser revisto e que a nova versão (DSM-V) deve ser publicada em maio de 2013. Alguns pontos chave dessa revisão são: a substituição do termo “*consciousness*” por “*awareness*”; a inclusão de compromisso visual-espacial e da função executiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 27 de fevereiro de 2013
Aceito em 8 de maio de 2013

Autor correspondente:

Rita da Silva Baptista Faria
Serviço de Medicina II, Hospital de Santo André,
CHLP EPE.
Rua das Olhalvas - Pousos
2410-197 - Leiria, Portugal
E-mail: faria.rita.fr@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130025

como sintomas chave de *delirium*; a duração do *delirium* passará a ser considerada em último lugar; e devem ser adicionados critérios para avaliar a intensidade do *delirium*. A substituição do termo “*consciousness*” por “*awareness*” é importante porque permite distinguir melhor o *delirium* das alterações neurocognitivas *minor* e *major*, uma vez que “*consciousness*” é demasiado nebuloso para definir os sintomas de *delirium* e “*awareness*” capta melhor a essência desse distúrbio.⁽²⁾ Com esse conjunto de alterações, conseguem-se descrever, de forma mais precisa, os sintomas primários de *delirium*, suas características e seus subtipos.

Para além disso, a nova versão do DSM-V deve incluir a classificação de *delirium* subsindromático.

Diagnosticado dessa forma, o *delirium* é a forma mais comum de disfunção cerebral aguda em UCI e afeta até 80% dos doentes,^(3,4) sendo, contudo, frequentemente desvalorizado e não reconhecido da mesma forma que outra disfunção de órgão.

A prevalência obtida em estudos multicêntricos varia entre 32,3% e 77%, e a incidência pode variar entre 45% e 87%. Essa grande amplitude depende da composição do grupo de estudo e da escala utilizada para a avaliação^(5,6) (Quadro 1).

Todos os anos, um número crescente de doentes é admitido nas UCIs e sobrevive à doença crítica. No entanto, apresentam uma morbidade aguda e crônica

nos domínios cognitivo, funcional e emocional, a par de uma diminuição da qualidade de vida global.^(12,13)

O *delirium* é também um preditor independente de intercorrências e de prognóstico, nomeadamente: autoextubação, remoção de cateteres, tempo de internamento hospitalar prolongado,⁽⁷⁾ aumento dos custos,⁽¹⁴⁾ mortalidade aos 6 meses e 1 ano^(8,15) e compromisso cognitivo a longo prazo.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Devido a esses fatores, têm crescido progressivamente o interesse, a investigação e os conhecimentos sobre essa síndrome nos últimos anos.^(19,20)

Classificação

A classificação do *delirium* pode ser subdividida em tempo de evolução e subtipos motores. A terminologia, de acordo com o tempo de evolução, inclui: a) prevalente (se é detectado no momento da admissão); b) incidente (se surgir durante a estadia hospitalar); e c) persistente (se os sintomas persistirem durante um período de tempo).⁽¹⁹⁾

Pisani et al.⁽²¹⁾ reportaram a persistência do *delirium* até 10 dias após o diagnóstico na UCI, contudo estudos fora do contexto de UCI mostram que os sintomas podem persistir até um mês.⁽²²⁻²⁴⁾

Os sintomas do *delirium* podem ser agrupados em cognitivos e comportamentais, sendo a variabilidade interpessoal ampla. Por esse motivo, alguns doentes manifestam predominantemente lentificação psicomotora ou, até mesmo, coma, e outros apresentam-se ansiosos, disruptivos e combativos.

Quadro 1 - Comparação entre diferentes estudos de prevalência de *delirium* em unidades de cuidados intensivos

Autor	Local	Tipo de UCI	Escala utilizada	Prevalência (%)	Tempo de internamento (dias)* (D versus SD)		Mortalidade (%) (D versus SD)
					UCI	Hospital	
Salluh et al. ⁽⁵⁾	América do Norte e do Sul (11 países); Espanha	104 UCI (Estudo DECCA)	CAM-ICU	32,2	22 (11-40) versus 7 (4-18) (p < 0,0001)	-	20 versus 5,7 (p=0,002) - UCI 24 versus 8,3 (p=0,0017) - Hospital
Dubois et al. ⁽⁷⁾	Montréal, Canadá	Médico-cirúrgica	ICDSC	19	9,3 ± 12 versus 7 ± 7,9 (p=0,14)	-	15 versus 13,6 (p=0,82) - UCI 34 versus 15 (p=0,008) Mortalidade aos 6 meses
Ely et al. ⁽⁸⁾	Tennessee, Estados Unidos	Médica e coronária	CAM-ICU	87	7 (4-15,5) versus 5 (2-7) (p=0,009)	21 (12-25) versus 11 (7-14) (p<0,001)	15,9 versus 2,4 (p<0,0001) - UCI 41,6 versus 20,8 (p<0,0001) - Hospital
Quimet et al. ⁽⁹⁾	Montréal, Canadá	Médico-cirúrgica	ICDSC	35,2	10,8 ± 11,3 versus 2,5 ± 2,1 (p<0,0001)	36,4 ± 28,9 versus 31,6 ± 46,5 (p=0,0001)	20 versus 10 (p<0,005) - UCI 31 versus 24 (p<0,005) - Hospital
Quimet et al. ⁽¹⁰⁾	Montréal, Canadá	Médico-cirúrgica	ICDSC	31,8	11,5 ± 11,5 versus 4,4 ± 3,9 (p≤0,005)	18,2 ± 15,7 versus 13,2 ± 19 (p≤0,005)	18 versus 3 (p<0,0001) - Hospital
van der Boogard et al. ⁽¹¹⁾	Nijmegen, Países Baixos	Polivalente	CAM-ICU	26	6 (2-13) versus 1 (1-2) (p<0,0001)	20 (10-20) versus 7 (5-14) (p<0,0001)	

D - *delirium*; SD - sem *delirium*; UCI - unidade de cuidados intensivos; * Intervalo de confiança 95%.

A terminologia por subtipos motores inclui: a) *delirium* hiperativo (no qual existem aumento da atividade psicomotora e agitação, com tentativas de remoção dos dispositivos invasivos); b) o tipo hipoativo (caracterizado por lentificação psicomotora, apatia, letargia e diminuição da resposta a estímulos externos); e c) o *delirium* misto (com flutuação imprevisível de sintomas entre os dois subtipos anteriores).^(25,26)

Estão descritas ainda definições adicionais, que incluem o *delirium* subsindromático e o *delirium* sobreposto à demência.

No *delirium* subsindromático, os doentes têm um ou mais dos sintomas mas não evoluem para o diagnóstico clínico de *delirium*, de acordo com os critérios do DSM-IV-TR. Esse subtipo foi majoritariamente descrito em contexto fora de UCI, mas Ouimet et al., em 2007, definiram sua presença, utilizando a *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC), numa população de UCI. A ICDSC varia de 0 a 8 pontos, sendo que uma pontuação ≥ 4 indica a presença de *delirium* e uma pontuação entre 1 e 3 foi considerada sinônimo de *delirium* subsindromático. De acordo com esses critérios, 33,3% dos pacientes na amostra estudada apresentavam esse subtipo de *delirium*. Esse grupo de doentes teve um prognóstico pior do que aqueles sem qualquer forma de *delirium*. Mais especificamente, a presença de *delirium* subsindromático, comparada à ausência de *delirium*, mostrou associação significativa com o tempo de internamento na UCI e no hospital, assim como uma maior dependência, após a alta hospitalar. Não se observou, contudo, um efeito estatisticamente significativo relativamente à mortalidade após ajuste para a idade, APACHE II e sedação, pelo que a presença de *delirium* subsindromático poderia representar um marcador de gravidade da doença e não um fator de risco independente nessa população.⁽¹⁰⁾

O *delirium* sobreposto à demência é definido como uma alteração aguda do estado mental (curso flutuante, inatenção, pensamento desorganizado ou alteração do estado de consciência) num doente com o diagnóstico de demência. Essa definição, apesar de óbvia, levanta alguns problemas de interpretação e diagnóstico, o que justifica a grande variabilidade nos estudos de prevalência, assim como se associa ao risco de agravamento do *delirium*, quando administrados fármacos neurolépticos.⁽²⁷⁾

Fatores de risco

A atenção prestada ao *delirium*, em ambiente de cuidados intensivos, é recente e, por isso, os dados são ainda escassos. Sabe-se que esses doentes têm um maior número de fatores de risco, o que deve ser tomado em consideração para uma abordagem multifatorial.

Apesar de não se ter comprovada uma associação forte ou causalidade definitiva, muitos fatores de risco têm sido descritos para o desenvolvimento do *delirium*, sobretudo a partir de populações fora da UCI, e podem ser divididos em: a) condição preexistente do paciente; b) condição aguda do paciente; c) fator iatrogênico ou ambiental^(2,28) (Quadro 2).

Quadro 2 - Fatores de risco para o *delirium*

Condição preexistente
Idade >70 anos
Transferência de um lar
Compromisso visual ou auditivo
História de depressão, demência, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, epilepsia
Doença renal e hepática
Infeção por HIV
Consumo de álcool no mês anterior
Uso de psicofármacos (anticolinérgicos, benzodiazepinas e opiáceos)
Mal nutrição
Condição aguda
Escore de gravidade da doença elevado
Consumo de drogas ilícitas
Alterações metabólicas (glicemia, natremia e função tiroideia)
Hipotermia ou febre
Sepse
Hipoxemia
Ureia:creatinina >18
Latrogénicos/ambientais
Medicação: anticolinérgicos, sedativos e analgésicos
Restrição física
Alimentação por sonda
Cateter urinário ou retal
Cateteres venosos centrais

De uma forma geral, esses fatores de risco podem ser divididos em não-modificáveis e modificáveis. Considerando o potencial para intervenção, o enfoque deve ser no grupo de modificáveis, especialmente nos doentes com maior risco para o desenvolvimento de *delirium*. O ambiente típico de uma UCI representa um fator de risco em si mesmo, nomeadamente pela ausência de iluminação natural, ausência de relógios, perturbação dos padrões de sono e vigília, e pelo isolamento do doente.

O *delirium* é comum em estados inflamatórios sistêmicos e a proteína C reativa (PCR) tem sido amplamente utilizada para avaliar o grau de inflamação. Uma associação entre o nível de PCR sérico e o *delirium* tem sido demonstrada em vários estudos.^(29,30)

Tsuruta et al.⁽³¹⁾ demonstraram que a ventilação mecânica, o valor de PCR máximo e o tempo de internamento na UCI são fatores independentes para o desenvolvimento de *delirium*.

Apesar de identificados todos esses fatores de risco, o mecanismo subjacente ao *delirium* não está totalmente esclarecido. Esse conhecimento iria contribuir substancialmente para o cuidado ao doente crítico, por meio de intervenções de prevenção e tratamento específicas.

Impacto e consequências

O *delirium* tem consequências a curto e a longo prazo, incluindo as emocionais. Ringdal et al.⁽³²⁾ demonstraram que o *delirium*, durante o internamento na UCI, estava associado a memórias delirantes; e Roberts et al.⁽³³⁾ reportaram que esse grupo de doentes tinha menos recordação factual do que o grupo sem *delirium*. No entanto, a avaliação do impacto emocional não é fácil de obter. Outras consequências clínicas, nomeadamente as relativas à mortalidade e ao tempo de internamento na UCI e no hospital, ao número de dias de ventilação mecânica e à incidência de complicações relacionadas com o *delirium*, são mensuráveis e têm sido extensamente estudadas. Esses resultados são mais relevantes, porque estão diretamente relacionados à utilização dos recursos limitados em cuidados intensivos.

Zhang et al.,⁽³⁴⁾ numa meta-análise de 2012, compararam 16 estudos envolvendo 6.410 pacientes. Os resultados analisados nos estudos foram: tempo de internamento na UCI e no hospital, destino após a alta, duração da ventilação mecânica, mortalidade, complicações e capacidade funcional. Observou-se que o *delirium* está associado a uma taxa de mortalidade mais elevada, e a um tempo de internamento na UCI (diferença média de 7,32 dias) e no hospital (diferença média de 6,53 dias) mais prolongado; que o número de dias de ventilação mecânica é superior (doentes com *delirium* com mais 7,22 dias de ventilação mecânica); e que a probabilidade de serem transferidos para uma unidade de apoio após a alta era superior.

van der Boogard et al.⁽¹¹⁾ estudaram as consequências a curto prazo do *delirium*, especificando-as dentro de cada subtipo de *delirium*. Um quarto da amostra do estudo com tempo de internamento >1 dia e metade dos pacientes com internamento >2 dias desenvolveram *delirium*. Esse grupo teve maior probabilidade de desenvolver complicações a curto prazo e seis vezes maior probabilidade de morrer, independentemente da gravidade da doença. O subtipo misto foi o mais frequente (53%), seguido do hipoativo (36%) e, por fim, do hiperativo (11%). As complicações a curto prazo, definidas por dias de ventilação mecânica, taxa de reintubação, remoção acidental de tubos e cateteres,

tempo de internamento na UCI e no hospital foram mais frequentes no grupo de doentes com *delirium*, com maior expressão nos doentes com subtipo misto.

Os sobreviventes de UCI têm frequentemente sequelas cognitivas a longo prazo.⁽²⁰⁾ A duração do *delirium* durante o internamento na UCI está associada, de forma independente, a um compromisso cognitivo após ajuste a várias covariáveis.⁽³⁵⁾ Numa amostra de 1.291 sobreviventes da UCI, foi aplicado um questionário sobre a qualidade de vida, enviado aos 18 meses após a alta. Apesar de não existir diferença estatisticamente significativa na qualidade de vida entre os doentes que tiveram *delirium* e os que não tiveram, determinou-se uma falência cognitiva mais pronunciada no primeiro grupo, após ajuste para covariáveis.⁽³⁶⁾ O compromisso neurocognitivo, nesses doentes, é heterogêneo e envolve, frequentemente, a memória, a função executiva e a atenção. Esse problema afeta a família e os cuidadores, uma vez que compromete a capacidade do sobrevivente regressar ao trabalho, reduz a qualidade de vida e aumenta os custos médicos.⁽³⁷⁾

Esses dados são importantes para a prática clínica uma vez que contribuem para a necessidade de tomar medidas preventivas. A elevada incidência de *delirium* e as graves complicações associadas deviam ser suficientes para alertar os profissionais de saúde para a necessidade da avaliação regular dos doentes.

van den Boogard et al.⁽³⁸⁾ desenvolveram o primeiro modelo preditivo de *delirium* em doentes de Cuidados Intensivos, conhecido como PRE-DELIRIC (*PREDiction of DELIRium in ICu patients*). Esse modelo prediz o desenvolvimento de *delirium* durante todo o tempo de internamento na UCI, baseado em dez fatores de risco (idade, APACHE-II, coma, categoria de admissão, infecção, acidose metabólica, dose de morfina, sedação, ureia, admissão urgente) nas primeiras 24 horas de admissão. Os doentes são classificados de acordo com o risco: risco baixo 0-20%; risco moderado >20 a 40%; risco elevado >40 a 60%; risco muito elevado >60%. A estratificação do risco nesses doentes permite a implementação de medidas preventivas nos doentes de risco elevado ou superior e a utilização de forma eficiente dos recursos disponíveis. Contudo, a classificação de baixo risco não exclui a possibilidade de desenvolver *delirium*, sobretudo por se tratar de um modelo estático e não dinâmico. O desenvolvimento de um modelo dinâmico, recorrendo a parâmetros como o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), poderia melhorar seu valor preditivo, nomeadamente no grupo de baixo risco.

Importância da monitorização

É importante monitorizar o *delirium*, porque é frequentemente subdiagnosticado (3 a 66% dos casos de

delirium não são diagnosticados)⁽³⁹⁾ e tem implicações prognósticas importantes para o doente. Dada a elevada prevalência do *delirium* em ambiente de cuidados intensivos, os atuais *guidelines* recomendam a avaliação diária do *delirium* e de uma abordagem multidisciplinar.⁽⁴⁰⁾

A monitorização do *delirium* na UCI é importante não apenas como um indicador de disfunção orgânica, mas também para prevenção de lesões acidentais. Dessa forma, promove a redução dos efeitos adversos e permite a instituição de medidas preventivas e terapêuticas, para proporcionar uma reabilitação adequada e, potencialmente, diminuir perdas relativas à qualidade de vida.⁽⁴¹⁾

A capacidade de avaliar, de forma precisa, o *delirium* é um componente chave de qualquer estratégia sistemática adotada para o prevenir ou tratá-lo. É importante destacar que, apesar de existir evidência de que uma intervenção multifatorial reduz a duração do *delirium*, o tempo de hospitalização e a mortalidade, não existe evidência científica que demonstre que uma avaliação sistemática do *delirium*, por si só, melhore os resultados.⁽⁴²⁾

O *delirium* é, assim, uma questão importante, no que respeita à segurança do doente crítico. A redução da incidência de *delirium* na UCI deve ser considerada um indicador de qualidade e um alvo a ser perseguido, representando melhoria no processo de prestação de cuidados ao doente.

Existem vários instrumentos de avaliação de *delirium* validados para a utilização em ambiente fora da UCI. No entanto, um número de características da população de cuidados intensivos restringe a utilização desses instrumentos, incluindo a dificuldade na participação e avaliação verbal de doentes entubados, o nível de consciência reduzido ou flutuante que impede a resposta a perguntas complexas, a instabilidade clínica e a frequente ausência de disponibilidade de profissionais treinados na área da psiquiatria. Por esses motivos, a escala utilizada nesse meio deve: a) ter a capacidade de avaliar os componentes primários do *delirium* (por exemplo, consciência, inatenção, pensamento desorganizado e curso flutuante); b) deve ter comprovadas validade e fiabilidade na população de UCI; c) ser avaliada rápida e facilmente; e d) não necessitar da presença de profissionais de psiquiatria.⁽⁴³⁾

Os instrumentos validados para a avaliação do *delirium* em ambiente de cuidados intensivos são o *Confusion Assessment Method-ICU* (CAM-ICU)⁽⁵⁾ (Figura 1) e o *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC).⁽⁴⁾ Ambas as escalas foram traduzidas para português (Brasil) por Salluh e Dal-Pizzol e validadas no estudo de Gusmao-Flores et al.⁽⁴⁴⁾

Também a escala *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS), que integra a avaliação da CAM-ICU, tem uma versão portuguesa validada.⁽⁴⁵⁾ As versões portuguesa e inglesa da CAM-ICU estão disponíveis em http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flow-sheet_Portugese_B.pdf e http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flowsheet.pdf, respectivamente; contudo, a versão da ICDSC na língua portuguesa ainda não foi publicada (Figura 1 e Quadro 3).

Plaschke et al.⁽⁴⁶⁾ compararam o CAM-ICU com o ICDSC obtendo boa concordância entre os dois instrumentos.

Neto et al. fizeram uma revisão sistemática e meta-análise, com objetivo de avaliar a precisão dos instrumentos de rastreio de *delirium* nos doentes críticos. Foram incluídos 16 estudos publicados entre 1966 e 2011. Apurou-se que a sensibilidade para a avaliação de *delirium* é superior no ICDSC (80,1%) em relação ao CAM-ICU (75,5%). Em contrapartida, o CAM-ICU tem maior especificidade (95,8% versus 74,6%). Constatou-se elevada heterogeneidade, que pode ser explicada pelo tipo de doentes (neurológico versus não neurológico) e pelo contexto (avaliação de rotina versus investigação).⁽⁴⁷⁾

Em relação aos doentes pediátricos, Smith et al. demonstraram que a *Pediatric Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit* (pCAM-ICU) tem validade e fiabilidade para identificar o *delirium* nesse grupo de doentes, quando comparada aos critérios DSM-IV empregados por um psiquiatra (sensibilidade de 83% e especificidade de 99%).⁽⁴⁸⁾

Mas será que a implementação de um instrumento de rastreio de *delirium* numa UCI é praticável e sustentável? Um número de estudos que incluiu mais de 2.000 doentes confirmou que sim. No entanto, é importante sublinhar que a sustentabilidade desse rastreio na prática clínica, durante 3 anos de avaliação, foi possível porque foi acompanhada de estratégias educacionais (didáticas e à cabeceira do doente) aos profissionais de saúde, de lembretes frequentes, de avaliações de qualidade e da participação de uma equipa multidisciplinar que valorizou o papel da avaliação do *delirium* nas decisões clínicas diárias.⁽³⁰⁾

A evidência demonstra que só quando o rastreio do *delirium* está integrado num protocolo bem definido com estratégias de atuação é que se observam benefícios clínicos e econômicos.^(49,50)

Prevenção

A prevenção, que envolve a compreensão dos fatores de risco predisponentes e precipitantes, é considerada a forma mais eficaz de reduzir a incidência de *delirium*. Numerosos fatores de risco são modificáveis com intervenções relativamente fáceis e de baixo custo, como uma sedação

Método de avaliação da confusão mental na UTI

(Confusion Assessment Method in the ICU – CAM-ICU)

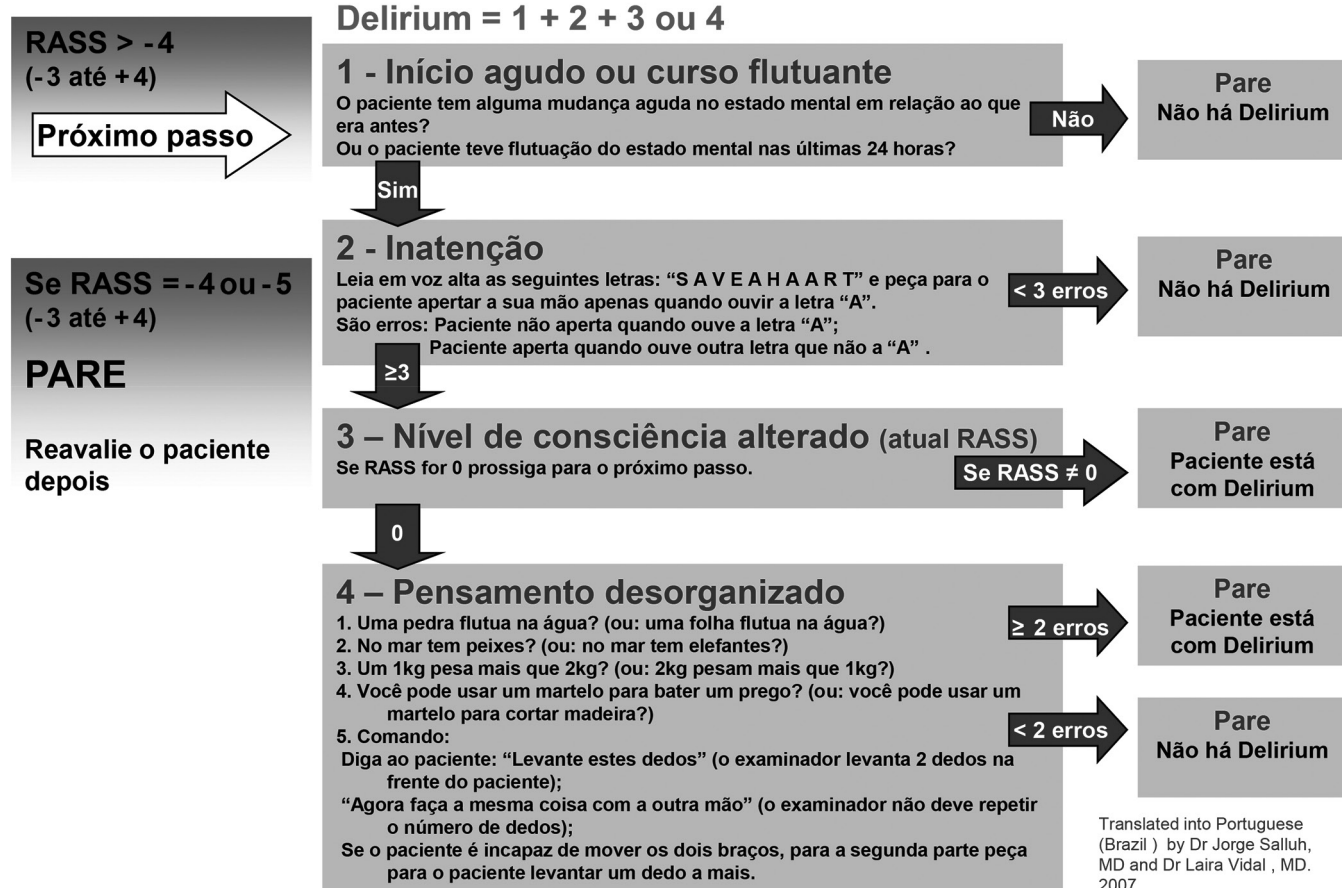


Figura 1 - Método de avaliação da confusão mental na UTI (Confusion Assessment in the ICU - CAM-ICU). (Disponível em: http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flowsheet_Portuguese_B.pdf). UTI - unidade de terapia intensiva.

Quadro 3 - Escala RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)

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

Traduzido de: Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. São Paulo Med J. 2008;126(4):215-9.⁽⁴⁵⁾

poupando benzodiazepinas, mobilização precoce, correção de distúrbios hidroeletrólitos, prevenção da hipóxia, suspensão precoce da ventilação mecânica e remoção de

dispositivos invasivos. Essas intervenções, embora com evidência de redução do risco de *delirium*, não são ainda amplamente utilizadas nas UCI de todo o mundo.⁽⁵¹⁾

Nesse contexto, surge um novo conceito: “libertação e animação”. Os pilares dessa abordagem são o conforto e o controle da dor, a utilização da menor sedação possível, estratégias proativas de desmame da ventilação mecânica e início precoce de terapia ocupacional. Uma proposta para essa abordagem é o “ABCDE”, que consiste em: “*Awakening and Breathing coordination of daily sedation and ventilator removal trials; Choice of analgesic and if needed sedatives; Delirium monitoring and management; Early mobility and exercise.*”⁽⁵²⁾

A evidência científica dessas medidas é reforçada por Schweickert et al., que demonstraram que o exercício e a mobilização precoces, por meio da terapia física e ocupacional diária, determinam uma menor duração do *delirium* (mediana 2 versus 4 dias).⁽⁵³⁾

Em relação à sedação e à analgesia, a utilização de fármacos associados ao desenvolvimento de *delirium*, como as benzodiazepinas (midazolam e lorazepam), deve ser evitada, optando-se por fármacos que se associam à redução da prevalência de *delirium* como os alfa2-agonistas (por exemplo, a dexmedetomidina). Vários ensaios clínicos controlados e randomizados compararam abordagens de sedação com benzodiazepinas ou propofol, com a utilização de dexmedetomidina. No estudo MENDS, de Pandharipande et al.,⁽⁵⁴⁾ comparou-se a dexmedetomidina com o lorazepam. O grupo de doentes tratados com dexmedetomidina teve mais dias livres de *delirium* (7 versus 3). Numa análise de subgrupo desse estudo, os doentes com sepse tiveram redução de risco diário de *delirium* de 70%.⁽⁵⁵⁾ Riker et al.⁽⁵⁶⁾ demonstraram redução da prevalência de *delirium* no grupo sedado com dexmedetomidina em relação ao grupo sob midazolam (54 versus 76,6%). Strom et al. compararam dois grupos: sedação com despertar diário (propofol e bólus de morfina, com interrupção diária da sedação) versus sem sedação apenas sob analgesia (bólus de morfina). No grupo de intervenção, observou-se uma redução do número de dias de ventilação mecânica, de internamento na UCI e no hospital. Contudo o *delirium* hipervigilante foi superior nos doentes que receberam apenas morfina (20% versus 7%). Não foi utilizada nenhuma das escalas validadas para UCI e não foram identificados doentes com *delirium* misto ou hipoativo, que são as formas mais frequentes na UCI.⁽⁵⁷⁾

O estudo de Mehta et al., que comparou dois protocolos de sedação, um com interrupção diária da sedação e outro sem interrupção diária, em doentes sob ventilação mecânica, não mostrou diferença na taxa de *delirium* entre os grupos (53,3% versus 54,1%).⁽⁵⁸⁾

Essa abordagem da sedoanalgesia está integrada no conceito de “conscious sedation target”⁽⁵⁹⁾ em que os doentes devem ser mantidos acordados sempre que possível, mesmo durante as fases críticas da doença. No entanto,

essa estratégia não foi ainda amplamente adotada, devido aos potenciais riscos de remoção de dispositivos invasivos e porque os profissionais de saúde se preocupam com o desconforto dos doentes e com o potencial aumento da carga de trabalho que pode acarretar.⁽⁶⁰⁾

Foi demonstrado que o “ABCDE” está associado a um menor tempo de ventilação mecânica, tempo de internamento mais curto, menor duração e incidência de *delirium*, redução do compromisso cognitivo e aumento da sobrevivência.⁽⁵²⁾

Outros fatores em que é possível intervir foram demonstrados por Inouye et al.,⁽⁶¹⁾ numa amostra de doentes hospitalizados fora da UCI, sendo razoável inferir os mesmos resultados nos doentes de UCI. Nesse estudo, foram feitas intervenções dirigidas à correção da desidratação e de distúrbios eletrolíticos, medidas não farmacológicas contra a privação de sono, mobilização precoce, utilização de óculos e de aparelhos auditivos.

A privação de sono é um potencial fator de risco modificável. Doentes admitidos na UCI têm propensão à redução da qualidade do sono, com fragmentação e outros distúrbios do sono. Em pessoas saudáveis, a privação do sono provoca inatenção, flutuação da capacidade mental e disfunção cognitiva, características que também estão presentes nos doentes com *delirium*. No ambiente da UCI, os fatores de risco para o *delirium* e distúrbios do sono sobrepõem-se, incluindo medicações, como benzodiazepinas e propofol, que diminuem o sono de ondas lentas e REM (*rapid eye movement*), levando a uma grave fragmentação do sono. A relação entre a privação de sono e o *delirium* tem sido estudada ao longo de vários anos, identificando-se uma associação entre ambos, mas não sendo possível estabelecer uma relação clara de causa-efeito.⁽⁶²⁾

Em relação aos fatores ambientais, algumas estratégias foram propostas como a redução do ruído, minimizar a exposição à luz artificial no período noturno, otimização da temperatura ambiental, melhoria das técnicas de comunicação com os pacientes, limitação do isolamento social e restrição da mobilidade.⁽⁶³⁾

A prevenção farmacológica do *delirium* em cuidados intensivos não mostrou ainda resultados conclusivos. Com o desenvolvimento do modelo preditivo PRE-DELIRIC anteriormente descrito, a identificação precoce de doentes em risco para o desenvolvimento de *delirium* permite a instituição de medidas preventivas nesses doentes. Para o grupo de alto risco, facilita intervenções farmacológicas específicas, apesar da evidência do benefício dessas medidas não ser forte.

Em 2012, Reade et al. desenvolveram um ensaio randomizado e duplamente cego, que estudou o efeito de haloperidol endovenoso na prevenção do *delirium* em doentes admitidos na UCI após cirurgia não cardíaca. O haloperidol levou a uma redução da incidência de *delirium* nos

primeiros 7 dias após a cirurgia (15,3% *versus* 23,2%) e redução do tempo de internamento na UCI (21,3 horas *versus* 23 horas). Identificou-se uma associação com a mortalidade aos 28 dias inferior, mas sem significado estatístico.⁽⁶⁴⁾

Já em 2013, van der Boogard et al. implementaram uma política de prevenção do *delirium* em doentes de alto risco, de acordo com o modelo PRE-DELIRIC, e avaliaram seu impacto sobre as consequências do *delirium*. Doentes com risco previsto $\geq 50\%$, com história de abuso de álcool ou demência foram identificados e medicados com haloperidol (1 mg ev q8h), de acordo com o protocolo de profilaxia desenhado. A profilaxia com haloperidol resultou numa redução da incidência de *delirium* (65% *versus* 75%) e num aumento dos dias livres de *delirium* (mediana de 20 dias *versus* 13 dias) no grupo de intervenção comparando ao grupo controle. Após análise de regressão de Cox utilizando a presença de sepse como covariável, obteve-se redução na mortalidade relativa aos 28 dias de 20%. Os doentes no grupo de intervenção tinham menor probabilidade de remover tubos e cateteres e de serem readmitidos na UCI. No entanto, não se observaram diferenças significativas em relação à duração da ventilação mecânica, tempo de internamento na UCI e no hospital, e incidência de reintubação. Apesar desse estudo sugerir que o tratamento profilático do *delirium* com baixa dose de haloperidol tem efeitos benéficos, é necessária confirmação dos resultados num ensaio clínico controlado e randomizado.⁽⁶⁵⁾

Está a decorrer um ensaio clínico randomizado, controlado e duplamente cego [*Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study* (ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01174290)] que pretende determinar se o haloperidol (1 mg ev q6h) administrado a pacientes com *delirium* subsindromático (ICDSC 1-3) previne a evolução a *delirium* clínico (ICDSC ≥ 4).

Tratamento

As medidas não farmacológicas são importantes tanto na prevenção como no tratamento do *delirium* e devem ser fortemente encorajadas.

Em relação às medidas farmacológicas, o haloperidol (antipsicótico de primeira geração) tem sido largamente utilizado nos últimos anos para o tratamento do *delirium*. Contudo, como descrito nas *guidelines* de 2013, *Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit*, não existe evidência publicada de que o haloperidol reduza a duração do *delirium* no paciente adulto na UCI. Existem alguns trabalhos que procuram esclarecer o papel dos an-

tipsicóticos atípicos no tratamento do *delirium*. Uma meta-análise de 2009 (*The Cochrane Library*)⁽⁶⁶⁾ conseguiu comparar apenas os resultados de dois estudos: risperidona *versus* haloperidol⁽⁶⁷⁾ e olanzapina *versus* haloperidol⁽⁶⁸⁾ no *delirium*. Os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas no efeito sobre o *delirium* da risperidona ou olanzapina comparado ao haloperidol, nem diferenças nos efeitos adversos de baixa dose de haloperidol em relação aos antipsicóticos atípicos estudados. Nos estudos contra placebo,^(68,69) os doentes que receberam haloperidol ou olanzapina apresentaram melhora significativa nas escalas de *delirium*.

Outro antipsicótico atípico de segunda geração estudado no tratamento do *delirium* foi a quetiapina. Devlin et al. compararam a quetiapina contra placebo num ensaio clínico randomizado, duplamente cego com uma amostra de 36 doentes. Esses doentes foram aleatorizados para os dois braços do tratamento farmacológico: quetiapina 50 mg bid *versus* placebo. Todos os doentes podiam receber haloperidol em SOS. Nos doentes tratados com quetiapina, o tempo até a resolução do *delirium* foi de menos 3,5 dias *versus* 4,5 dias, a necessidade de haloperidol em SOS (3 *versus* 4 dias) e o tempo de agitação (6 *versus* 36 horas) também foram inferiores. A diferença na mortalidade e nas complicações (QT-longo, sintomas extrapiramidais) não foi estatisticamente significativa.⁽⁷⁰⁾

Nas recomendações supracitadas, sugere-se que, aos doentes com *delirium* não relacionado com abstinência alcoólica ou de benzodiazepinas, deva ser administrada dexmedetomidina, em vez de benzodiazepinas, como sedativo para reduzir a duração do *delirium* nesses doentes.

A evidência científica, nessa área, é limitada, sobretudo por se tratarem de estudos com amostras pequenas. Por esse motivo são necessários mais ensaios clínicos, bem desenhados e com menos limitações, para definir qual o melhor tratamento de primeira linha para o *delirium*.

CONCLUSÕES

O *delirium* é comum nos doentes internados na UCI, é frequentemente subdiagnosticado e influencia o prognóstico. O primeiro passo para mudar esse paradigma é procurar, avaliar e identificar! É necessário implementar um protocolo de avaliação sistemática da presença de *delirium*, recorrendo a uma escala validada para utilização em UCI (CAM-ICU ou ICDSC), com objetivos de intervenção bem definidos.

Prevenir é melhor que tratar, por isso é importante identificar os fatores de risco, sobretudo os modificáveis, e

também os grupos de doentes de maior risco. A prevenção reside, principalmente, em medidas não farmacológicas, integrando a abordagem ABCDE, sem esquecer o ambiente hostil inerente à UCI e as alterações fáceis de realizar e de baixo custo, que poderão influenciar, de forma determinante, a incidência do *delirium*. Dentro dessas medidas não farmacológicas, a mobilização precoce tem um papel preponderante e com evidência científica crescente na prevenção do *delirium* em UCI, da mesma forma que uma sedação que privilegia o uso da dexmedetomidina em detrimento das benzodiazepinas se associa à redução da prevalência do *delirium*. Em relação à prevenção farmacológica, parece existir benefício do haloperidol em baixa

dose, mas a evidência científica não é ainda suficiente para a recomendação ser definitiva. O tratamento do *delirium* deve ser considerado uma emergência médica. O fármaco de eleição continua a ser o haloperidol, mas alguns estudos sugerem que os antipsicóticos atípicos poderão vir a ter um papel benéfico.

A vigilância neurológica requer trabalho de equipe e consciencialização por parte dos profissionais de saúde da importância desse tema, quer na prática clínica diária, quer no impacto a longo prazo, sobre doentes internados hoje nas unidades de cuidados intensivos.

ABSTRACT

Delirium occurs in up to 80% of patients admitted to intensive care units. Although under-diagnosed, delirium is associated with a significant increase in morbidity and mortality

in critical patients. Here, we review the main risk factors, clinical manifestations and preventative and therapeutic approaches (pharmacological and non-pharmacological) for this illness.

Keywords: Delirium; Intensive Care; Sleep; Central nervous system; Antipsychotics agents

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washinton, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Jeste D, Blacker D, Blazer D, Ganguli M, Grant I, Paulsen J, et al. Neurocognitive disorders: a proposal from the DSM-5 Neurocognitive Disorders Work Group. Neurocognitive Criteria Draft, American Psychiatric Association; 2010.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn Care Res*. 2010;31(5):706-15.
7. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1297-304.
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.
9. Quimet S, Kavanagh BP, Gotfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
10. Quimet S, Riker R, Bergeon N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):1007-13. Erratum in *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1677. Bergeon, Nicolas [corrected to Bergeron, Nicolas].
11. van der Boogard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2012;49(7):775-83.
12. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):538-44.
13. Angus D, Musthafa AA, Clermonte G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1389-94.
14. 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.
15. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2254-9.
16. Jackson JC, Gordon SM, Girard TD, Thomason JWW, Pun BT, Dunn J, et al. Delirium as a risk factor for long term cognitive impairment in mechanically ventilated ICU survivors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:A22.
17. MacLulich AM, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ. Delirium and long-term cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):30-42.
18. Hopkins RO, Jackson JC. Short- and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clin Chest Med*. 2009;30(1):143-53, ix.
19. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraretti G, Trompeo AC, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1907-15.

20. 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.
21. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1092-7.
22. O'Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(2):174-8.
23. Manos PJ, Wu R. The duration of delirium in medical and postoperative patients referred for psychiatric consultation. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9(4):219-26.
24. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. *Delirium*. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1992;152(2):334-40.
25. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry*. 1992;161:843-5.
26. Lipowski JZ. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *Am J Psychiatry*. 1983;140(11):1426-36.
27. Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: a 3-year retrospective study of occurrence, costs, and utilization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(6):748-53.
28. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):929-40. Review.
29. Macdonald A, Adams D, Treloar A, Martin F. C-Reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing*. 2007;36(2):222-5.
30. Lemstra AW, Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, van Gool WA, Eikelenboom PE. Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(9):943-8.
31. Tsuruta R, Nakahara T, Miyauchi T, Kutsuna S, Ogino Y, Yamamoto T, et al. Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(6):607-11.
32. Ringdal M, Johansson L, Lundberg D, Bergbom I. Delusional memories from the intensive care unit-experienced by patients with physical trauma. *Intensive Crit Care Nurs*. 2006;22(6):346-54.
33. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, Reynolds P. Factual memories of ICU: recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission-a multicentre cohort study. *J Clin Nurs*. 2007;16(9):1669-77.
34. Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(2):105-11.
35. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513-20.
36. 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.
37. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer HP. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):90-6.
38. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicenter study. *BMJ*. 2012;344:e420.
39. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(2):115-26.
40. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélina 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(1):263-306.
41. Pitrowsky MT, Shinotsuka CR, Soares M, Lima MA, Salluh JI. Importância da monitorização do delirium na unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):274-9.
42. Lundström M, Edlund A, Karlsson S, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):622-8.
43. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):360-8.
44. 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.
45. Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(4):215-9.
46. Plasmack K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. 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 Med*. 2008;34(3):431-6.
47. Neto AS, Nassar AP Jr, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, et al. Delirium screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1946-51. Review.
48. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, et al. Diagnosing *delirium* in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2011;39(1):150-7.
49. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010;111(2):451-63. Erratum in *Anesth Analg*. 2012;115(1):169.
50. Awissi DK, Bégin C, Moisan J, Lachaine J, Skrobik Y. I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and *delirium* protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann Pharmacother*. 2012;46(1):21-8.
51. 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.
52. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness-crossing the quality chasm. *Chest*. 2010;138(5):1224-33.
53. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
54. 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.
55. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW; MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R38. Erratum in: *Crit Care*. 2011;15(1):402.
56. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, 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.

57. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9713):475-80.
58. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hébert P, Sabri E, Meade M; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(19):1985-92. Erratum in *JAMA*. 2013;309(3):237
59. Cigada M, Corbella D, Mistraretti G, Forster CR, Tommasino C, Morabito A, et al. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care*. 2008;23(3):349-53.
60. Guttormson JL, Chlan L, Weinert C, Savik K. Factors influencing nurse sedation practices with mechanically ventilated patients: a U.S. national survey. *Intensive Crit Care Nurs*. 2010;26(1):44-50.
61. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340(9):669-76.
62. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):781-95.
63. Wenham T, Pittard A. Intensive care unit environment. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2009;9(6):178-83.
64. Reade MC. The largest ever trial demonstrating effectiveness of intensive care unit *delirium* prophylaxis-we must know more! *Crit Care Med*. 2012;40(8):2540.
65. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for *delirium*. *Crit Care*. 2013;17(1):R9. [Epub ahead of print]
66. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005563.
67. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004;45(4):297-301.
68. Hu H, Deng W, Yang H. A prospective random control study: comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. *Chongqing Med J*. 2004;8:1234-7.
69. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1658-66.
70. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with *delirium*: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2010;38(2):419-27.

Copyright of Revista Brasileira de Terapia Intensiva is the property of Associacao de Medicina Intensiva Brasileira and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.