**Resumo:**

O desenvolvimento de *delirium* indica perturbação neurofisiológica e prediz resultados desfavoráveis. Essa relação entre o delirium e seus resultados inspirou uma geração de estudos com o objetivo de identificar, prever e prevenir o delirium e suas sequelas associadas. Apesar disso, as evidências sobre a prevenção e o manejo do delirium permanecem limitadas. Nenhum medicamento é aprovado para a prevenção ou tratamento do delirium ou para os sintomas psiquiátricos associados. Esta necessidade não atendida de tratamento eficaz do delirium exige uma abordagem refinada.

Em primeiro lugar, explicamos o porque de uma abordagem de tamanho único com base no modelo biológico unitário de delirium tem contribuído para a variação nos estudos de delirium e impede maiores avanços no campo. Em seguida, em paralelo com a mudança de demência para "transtorno neurocognitivo principal", propomos um modelo transtheórico de "transtorno do delirium" composto de elementos interativos - precipitante, neurofisiologia, fenótipo do delirium e sintomas psiquiátricos associados. É explorado como estes modelos se relacionam com os fatores biopsicossociais que promovem a cognição saudável ("fatores procognitivos") e consequentes sequelas neuropatológicas. Por fim, delineamos uma tipologia preliminar do delírio de distúrbios neurofisiológicos específicos. Este modelo de transtorno do delirium oferece vários caminhos para novos insights e avanços clínicos: diferencia-se univocamente transtorno do delirium do fenótipo do delirium, destaca a neurofisiologia do delirium como um alvo de tratamento, separa as características centrais do delirium dos sintomas psiquiátricos associados, sugere como fatores procognitivos influenciam os elementos centrais do transtorno do delirium e faz previsões intuitivas sobre como o transtorno do delirium leva à neuropatologia sequelas e deficiência cognitiva.

Em última análise, o modelo abre vários caminhos para a neurociência moderna desvendar essa doença da antiguidade.

**Introdução**

O desenvolvimento de delirium alerta os médicos para o comprometimento neurofisiológico e muitas vezes prenuncia o declínio cognitivo e funcional de longo prazo. O delirium está associado a resultados maus é conhecido há décadas, 3 e esse conhecimento gerou um grande interesse em identificar preditores de delirium com o objetivo de aumentando a estratificação de risco e, em última análise, prevenindo o delírio.

No entanto, por mais importante que seja a prevenção, os protocolos atuais de prevenção do delirium falham em prevenir o delirium em mais de 60% dos casos.

Além disso, não há consenso sobre a melhor estratégia para controlar o delirium após o início, e não há evidências conclusivas de que, ao melhorar os sintomas do delirium, evitamos os desfechos físicos e cognitivos negativos atualmente atribuídos.

Apesar dos avanços definitivos no reconhecimento e compreensão das sequelas, pouco progresso foi feito no entendimento da neurofisiologia do delirium além do trabalho autoritário de Lipowski há mais de um quarto de século. Os protocolos atuais de tratamento do delirium defendem o rastreamento proativo, com a suposição de que a descoberta de casos melhora o atendimento e leva a um tratamento eficaz.

Uma vez que o delirium ocorre, entretanto, as intervenções podem ter efeito limitado no controlo dos sintomas ou acelerar a resolução. Enquanto que o delirium geralmente se resolve em poucos dias conforme sua causa subjacente melhora, pode persistir por semanas, mesmo depois que os precipitantes iniciais tenham sido resolvidos. Atualmente, nenhum medicamento está aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para prevenir ou tratar o delirium, e as intervenções não farmacológicas não conseguiram demonstrar uma eficácia clara no tratamento do delirium.

A falta de opções concretas de tratamento do delirium representa uma necessidade urgente e não atendida, e acreditamos que isso reflete o conhecimento limitado da condição. Assim, é necessário refinar a compreensão do delirium de forma a melhorar a utilidade clínica do diagnóstico, elucidar como delirium se associa a desfechos desfavoráveis ​​e aumentar a compreensão de sua neurofisiologia.

Temos três objetivos: 1) explicar o raciocínio para refinar o delírio; 2) apresentar um modelo transtheórico de transtorno delirium que o divide em suas partes componentes, oferecendo assim novos avanços clínicos e de pesquisa; e 3) propor uma tipologia de delirium baseada em distúrbios neurofisiológicos discretos.

Ao fazer isso, esperamos inspirar uma mudança disruptiva no campo do delírio que é uma promessa para o avanço clínico.

**Por que precisamos refinar o delirium**

O objetivo é criar um modelo mais acertivo e preciso de delirium com implicações claras de pesquisa e tratamento. Nas tradições de Engel e Romano e Lipowski, o delírio é comumente, embora não unanimemente, visto como uma condição unitária que representa um "caminho comum final" compartilhado. Um fenótipo convergente, porém, não implica que todos os deliria são criados iguais.Por exemplo, nem todos os casos de insuficiência cardíaca têm a mesma etiologia. Embora muitos pacientes com insuficiência cardíaca expressem achados físicos semelhantes (ou seja, fenótipo), a própria insuficiência cardíaca é causada por entidades fisiopatológicas discretas (por exemplo, isquemia, autoimunidade).

Além disso, essas causas específicas requerem uma gestão específica da doença com algumas semelhanças na gestão do fenótipo convergente (por exemplo, diurese para sobrecarga de fluido). Da mesma forma, sugerimos que incluídos na entidade clínica de delirium estão as ­condições neurofisiológicas discretas que causam características clínicas convergentes.

Vários fatores adicionais conspiram contra o desenvolvimento de uma abordagem do delírio de tamanho único (Caixa 1).

Em particular, as investigações sobre os biomarcadores do delírio produziram resultados inconsistentes,28,29 e os estudos de neurolépticos para a prevenção e tratamento do delírio produziram resultados heterogéneos.30

Estes resultados podem sugerir uma pluralidade de neurofisiologicamente condições distintas sob o nosso actual termo de referência.

Tentativas de coligir estes factores de validação31 num modelo biológico unitário chamado delírio podem estar a impedir de refinar a compreensão e abordagem a esta síndrome do multiplex.

Embora um paciente com delírio esteja em risco permanente, danos cerebrais irreversíveis, a natureza desta associação preditiva permanece mal compreendida.

Semelhante a como os resultados após a cirurgia são susceptíveis de confusão por indicação,32,33 os estudos de resultados delirium são susceptíveis de confusão por comorbidade, gravidade da doença, e resiliência neurofisiológica subjacente ou a sua vulnerabilidade inversa (por vezes chamada alostasia). 34,35 Prevê-se que a relação entre o delirium e muitos dos seus maus resultados associados pode revelar-se epifenomenal.36 Isto porque os modelos atuais de comorbidade, tais como o Índice de Comorbidade de Charlson, são incompletos, as medidas de gravidade da doença são igualmente limitadas, e não existe uma forma fiável para avaliar a resiliência ou vulnerabilidade neurofisiológica.

**Delirium Disorder: O Modelo**

É proposto um modelo transtéreo de transtorno do delírio (Figura 1) que divide a condição nos seus elementos interativos. A Nomenclatura atual do delírio é problemática porque "delírio" descreve indiscriminadamente tanto a síndrome clínica como um diagnóstico desordem, o que torna clara a discussão sobre a condição difícil.

De agora em diante, iremos restringir o termo delirium ao fenótipo clínico, e introduzimos o termo delírio para a condição diagnosticável como um análogo a outros Diagnósticos e Estatísticas Diagnósticos manuais (DSM) (por exemplo, a demência foi reetiquetada grande desordem neurocognitiva).

Este modelo ilustra essa desordem delirante (ou seja sombreado, caixa tracejada no centro da figura 1) ocorre quando um ou mais precipitantes de delírio levam à perturbação neurofisiologia, causando, por sua vez, delírios (mais uma vez, o fenótipo clínico). Pacientes com transtorno de delírio tipicamente, mas nem sempre, exibem adicionalmente sintomas psiquiátricos que se estendem para além do núcleo características do delírio.

O delírio e os sintomas psiquiátricos associados estão sombreados de forma diferente na figura 1 para enfatizar esta distinção e encorajar a diferenciação clínica entre estes sintomas psiquiátricos associados e as características principais do fenótipo do delírio.

As setas da figura 1 representam a contingência causal. Ou seja, embora existam circunstâncias sob as quais cada uma pode ocorrer, caminhos causais não estão implícitos. Por exemplo, uma perturbação neurofisiológica que pode causar delírios em certas circunstâncias pode levar a um delírio sub-sindromal em outros. Como este modelo implica, a identificação discreta os processos neurofisiológicos convidariam a novas oportunidades para a gestão do delírio e para a prevenção da deficiência cognitiva a longo prazo devido à neuropatologia sequelae**. Definimos abaixo os elementos interativos do modelo:**

Delirium Disorder. DSM-5 e Classificação Internacional de Doenças, Décima Revisão, os diagnósticos de delírio requerem a presença de delírio e pelo menos um precipitante que se presume conduzir a um distúrbio neurofisiológico que medeia a relação entre precipitante e fenótipo. A desordem de delírio, então, abrange o precipitante, a perturbação neurofisiológica, e o delírio. Esta proposta destina-se ainda a paralelizar a recente transição no DSM-5 da demência para a desordem neurocognitiva principal.

Delírio. Utilizamo-lo especificamente para descrever o núcleo de características clínicas que definem o delírio - isto é, o fenótipo do delírio. Embora o delírio implique tipicamente compromisso neurofisiológico e um precipitante biológico, é agnóstica a estes. Inclui uma mudança em cognição, consciência prejudicada, desatenção, pensamento desorganizado, e flutuações na excitação. O delírio tem uma severidade37 e duração,1 cada um de que está associado a resultados. Curiosamente ausente da definição de delírio é o seu funcionamento impacto. Delírio quase universal causa funcional deficiência (por exemplo, desatenção que impede esforços de reabilitação), muito da mesma forma que os características clínicas convergentes da insuficiência cardíaca (por exemplo, esforço intolerância e edema) fazem.

Sintomas psiquiátricos. Embora os clínicos possam usar a palavra delirium casualmente para se referirem aos sintomas psiquiátricos que ocorrem com delírio (por exemplo, falar de um paciente como "delírio florido" ou ter um "delírio agitado"), as características centrais do delírio devem ser diferenciadas dos seus sintomas psiquiátricos associados. Notavelmente, a maioria das intervenções, tais como neurolépticos, utilizadas para "tratar delírios" visam principalmente estes sintomas. Estes podem incluir tanto sintomas positivos (ou seja, agressão, impulsividade, desregulação afectiva, desinibição social, distúrbios perceptivos e delírios) como sintomas negativos (ou seja, volição, abstinência e anedonia).

Delirium Precipitants.

Estes implicam os insultos biológicos ou "causas" que levam ao delírio por perturbação neurofisiológica. Podem incluir condições médicas e cirúrgicas, bem como substâncias psicoactivas. Muitas vezes, mais do que um (delirium precipitant)provocador de delírios será identificado.

Delirium Neurofisiology. A perturbação neurofisiológica no delírio é complexa, mas os dados emergentes sugerem que existem discretas vias neurofisiológicas desde um determinado precipitante de delírio até ao fenótipo convergente do delírio. Como exploramos na secção 3 abaixo, um modelo de perturbação do delírio que inclui suportes de subtipos neurofisiológicos discretos para elucidar as relações chave entre neurofisiologia e tanto os seus elementos precipitantes a montante como os seus fenótipo resultante.

Factores procognitivos. Estes factores biopsicossociais de base factores são parte integrante da promoção de um cognitivo saudável função (Quadro 1) e explicar como é cada pessoa variavelmente resiliente ou vulnerável ao delírio. Perturbação em factores procognitivos 1) podem modificar a impacto neurofisiológico dos precipitantes de delírio;

2) podem influenciar os distúrbios neurofisiológicos, potenciando, propagando, ou mitigando assim o delírio; ou 3) se suficientemente severo pode servir como um precipitante de delírio independente.

Definição de deficiência cognitiva e funcional a longo prazo. A patologia neuronal pode incluir necrose, apoptose, atrofia, edema, lesão axonal, ou alteração citoarquitectónica (ou seja, deposição intraneuronal, corpos de inclusão, ou mineralização). A patologia extraneuronal pode envolver gliose, activação microglial, ou desmielinização.

Ao caracterizarmos o modelo como transtoretical, pretendemos diferenciá-lo de modelos anteriores específicos da teoria (por exemplo, a hipótese de deficiência colinérgica) porque proporciona uma estrutura heurística de elementos interactivos em vez de defender a primazia de um modelo neurofisiológico unificador. Baseia-se em hipóteses anteriores e, como detalhado abaixo, tenta tornar os seus valiosos conhecimentos accionáveis. Certas perturbações neurofisiológicas a montante (por exemplo, perturbações electrolíticas) estarão mais próximas do precipitante delirante proximal, enquanto que os efeitos a jusante (por exemplo, disconectividade da rede) podem começar a fundir-se à medida que se aproximam da(s) via(s) final(is) comum(is).

É possível que os modelos mais substanciados até à data tenham as provas mais sólidas porque estas descobertas (mais uma vez, por exemplo, deficiência colinérgica) são encontradas nos tipos mais comuns de delirium (por exemplo, entre adultos idosos medicamente doentes) mas podem não se aplicar a outros tipos (por exemplo, delirium de privação de álcool na meia-idade). Sublinhamos que este modelo transtéreo é reforçado por tentativas contínuas de desenvolver mais modelos candidatos de neurofisiologia do delírio.41

Não se compreende bem como os factores procognitivos ou a sua deficiência partilham uma relação com cada um dos os elementos da desordem de delírio retratados no modelo, apesar da evidência clara na literatura de que tais relações existem. Pomos que cada uma destas relações é provavelmente bidireccional.

Deficits em factores procognitivos (por exemplo, má nutrição) podem ascender a o nível de um precipitante de delirium (por exemplo, deficiência de tiamina); inversamente, os precipitantes de delírio (por exemplo cirurgia) podem afectar negativamente os factores procognitivos (por exemplo, através de inactividade física pós-operatória).

A seguir, défices em factores procognitivos (por exemplo, cérebro em repouso hipoperfusão) pode gerar neurofisiologia delirante (ou seja, stress oxidativo e talvez alterações epigenéticas); inversamente, a neurofisiologia do delírio (por exemplo, neuroinflamação) pode perturbar a procognitividade factores (por exemplo, sono e ritmos circadianos). Finalmente, um deficiência em certos factores procognitivos (por exemplo, social retirada) pode causar características de delírio (por exemplo hipoactividade), enquanto que o delírio hipoactivo pode comprometer outros factores procognitivos (por exemplo, nutrição e hidratação).

A relação entre os factores procognitivos e o distúrbio do delírio é especialmente relevante para aqueles com demência, porque tais pacientes têm uma elevada vulnerabilidade básica aos precipitantes do delírio71 e podem ser excepcionalmente vulneráveis a insultos neurofisiológicos e exibem características clínicas discordantes únicas quando avaliados com base numa abordagem fenomenologia.

A gravidade e duração do delírio estão associadas a sequelas neuropatológicas e ao desenvolvimento de deficiências cognitivas a longo prazo.1,37 Contudo, ainda não é claro quais os precipitantes mais ofensivos, quais as anomalias neurofisiológicas mais susceptíveis de causar estes resultados negativos, ou como o fazem. É evidente que diferentes precipitantes, juntamente com as perturbações neurofisiológicas que os acompanham, conduzirão a diferentes sequelas neuropatológicas. Assim, este modelo oferece alguma orientação para a investigação orientada nestas áreas.

**Considerando que todos os aspectos do delírio são clinicamente significativos, o seu significado varia com a situação clínica.**

Considere os três exemplos clínicos do Quadro 2. Como ilustrado no segundo destes exemplos, as características centrais do delírio e os sintomas psiquiátricos associados não são benignos; podem causar angústia pessoal, comprometer a recuperação da doença, perturbar os cuidados e conduzir a intervenções mecânicas ou outras intervenções médicas que subsequentemente causam resultados adversos. No entanto, estes efeitos devem ser diferenciados das sequelas neuropatológicas devido a precipitantes específicos do delírio

e/ou delirium neurofisiologia.

Sublinhamos que qualquer relação entre sequelas neuropatológicas e quer o precipitante de delírio quer a neurofisiologia é causalmente contingente: nem todos os precipitantes ou estados neurofisiológicos que causam delírios causam neuropatologia. Devemos ter o cuidado de não implicar o delírio, a síndrome, como directamente neuropatogénico. Ou seja, qualquer relação entre delírio e resultados adversos deve ter uma explicação biologicamente plausível.

Estudos de como o delirium está associado a resultados negativos estão a começar a surgir,70,74 mas ainda não está claro que tipos neurofisiológicos de delirium contribuem para estes resultados desfavoráveis.

Provocativamente, descobertas recentes num modelo ***murino*** de delírio sugerem que o precipitante fisiológico para certos tipos de delírio pode mesmo ser mecanicamente dissociável das causas fisiológicas do dano cerebral, manifestando-se como um dano cognitivo irreversível.

Um modelo transteórico de delírio que identifica relações interactivas, como descrito acima, oferece uma abordagem mecanicista à identificação de alvos para a investigação científica básica e informa os ensaios clínicos destinados a melhorar os resultados.

**Delírio de subtipagem por Neurofisiologia**

As limitações dos actuais subtipos de delírio têm sido debatidas há décadas.9,24 A actividade psicomotora é o meio mais comum de subtipo de delírio; contudo, os subtipos motores podem ser instáveis ao longo do tempo,77 e embora possam fornecer pistas para a neurofisiologia (ou seja, o aumento da actividade do ácido gama-aminobutírico na encefalopatia hepática pode contribuir para o delírio), eles reconhecem principalmente o nível de excitação.

Delírio geográfico (por exemplo, delírio pós-operatório, UCI delirium, delirium sobreposto à demência) é outro método comum de subtipagem de delírios. Invocando o contexto clínico é pragmático porque agrega vulnerabilidades partilhadas, factores de risco, características clínicas, e intervenções clínicas semelhantes durante os seus efeitos fisiológicos conexos. Tais abordagens limitam alguma variação em toda a **deliria**, mas isto é susceptível de criar uma miragem de coerência biológica.

Tal como o campo das perturbações neurocognitivas tem enfatizado a necessidade de especificar a etiologia (DSM-5 lista 13 subtipos etiológicos de transtorno neurocognitivo grave),78 o campo do delírio deve considerar a adopção de um abordagem. Os cinco actuais subtipos de delírios do **DSM-5 (ou seja, delírio de intoxicação por substância, substância delírio de retirada, delírio induzido por medicamentos, delírio devido a outra condição médica, e delírio devido a múltiplas etiologias**) são inadequadas para este propósito. No Quadro 3 fornecemos tipos comuns de desordem delirante baseada em precipitantes, descreve neurofisiologia associada, e delinea intervenções de precipitantes específicos.

Com base na revisão dos precipitantes de delírio comuns no Quadro 3, esboçamos uma tipologia preliminar da neurofisiologia do delírio no Quadro 4, que se baseia em esforços anteriores para organizar as bases do complexo de delirium.21,90 O nosso objetivo é fazer um trabalho recente sobre modelos de delírio acionáveis para melhorar a clínica

cuidados. Para cada tipo neurofisiológico, um ilustrativo é sugerido um protótipo juntamente com avenidas teorizadas para intervenções translacionais baseadas em neurofisiologia discreta.

Não devemos esperar um tipo de intervenção orientada pela neurofisiologia para ser eficaz para todos os tipos de delírios, apesar de indistinguíveis fenótipos (por exemplo, a dexmedetomidina pode combater eficazmente os noradrenérgicos pós-operatórios sobreactividade, mas seria improvável que abordasse a acumulação efeitos do envelhecimento do cérebro). Um caso de desordem de delírio com múltiplos precipitantes

podem apresentar características de mais de um tipo de neurofisiologia delirante. Considere-se, por exemplo, um paciente com infecção do tracto urinário e hiponatremia que esteja a tomar vários medicamentos anticolinérgicos.

Da mesma forma, mesmo em certas perturbações do delírio com um precipitante comum, um paciente pode ter múltiplos tipos neurofisiológicos simultâneos presentes (ver hepático encefalopatia e encefalopatia associada à sepsis no Quadro 3).

Por conseguinte, onde múltiplos tipos de neurofisiologia do delírio está presente, os pacientes podem beneficiar de intervenções multi-farmacológicas que visam cada distúrbio fisiológico - análogo ao uso de intervenções não-farmacológicas multicomponentes para visar várias deficiências de factores procognitivos simultaneamente.

Evidentemente, tal abordagem teria de ser equilibrada com o risco compreensível de polifarmácia e potencial para efeitos adversos.

A gestão actual do delírio envolve "tratar a causa subjacente" (i.e., abordar os precipitantes do delírio), gerindo o delírio com ênfase nos sintomas psiquiátricos associados, e a promoção factores procognitivos com intervenções não-farmacológicas (ver Figura 1). É preciso repetir que a maioria dos agentes, como os neurolépticos, utilizados para "tratar delírios", são destinados para "gerir" os seus sintomas psiquiátricos. Na maioria dos casos, existem apenas provas indirectas de que estes agentes corrigem as alterações neurofisiologicas, e o seu efeito em tipos específicos de neurofisiologia e os factores procognitivos são teóricos na melhor das hipóteses.

Uma tipologia de desordem delirium baseada na neurofisiologia complementaria as abordagens atuais ao oferecer a oportunidade de visar delírios específicos da neurofisiologia. Também pode permitir aos clínicos gerir o delírio onde se encontra um precipitante não imediatamente identificado (por exemplo, tratamento associado sobreactividade noradrenérgica), quando não há um precipitante identificado apesar de uma avaliação exaustiva,91 ou quando a perturbação neurofisiológica persistente propaga delírio mesmo após o insulto do índice ter passado (por exemplo, inflamação pós-operatória que apresenta após lesão do tecido índice92). Além disso, pode prevenir insultos neurofisiológicos de levar a permanentes sequelas neuropatológicas (por exemplo, hipoxia persistente levando à desmielinização93).

Uma abordagem fisiopatologicamente informada do delírio pode também elucidar como o delírio contribui para a neuropatologia e o seu comprometimento a longo prazo. Nunca é demais sublinhar que o delírio em si não deve ser implicado como causa de sequelas a longo prazo e que não devemos presumir que, ao prevenir o delírio, temos ***ipso*** facto impedido um processo neurofisiológico que conduz à neuropatologia.

Devemos também estar atentos ao potencial paradoxo onde temos prevenido o delírio mas agravado os resultados (por exemplo, as intervenções podem conter manifestações fenotípicas, em vez de alterar as alterações neurofisiológicas subjacentes). Simplesmente prevenindo o delírio pode levar-nos a esquecer o quiescência insultos biológicos ou falta de perturbação neurofisiologia subtil causando **indolência**, acumulando neuropatologia. Ou seja, podemos salvar o canário enquanto envenenando os carvoeiros.

O nosso modelo transtoretical com proposta neurofisiológica de subtipos oferece várias direcções para investigação futura. Principalmente, no entanto, a nossa tipologia é provisória e requer validação. Homogéneo coortes (por exemplo, delírio pós-cardiotomia, encefalopatia hepática) são susceptíveis de limitar a variação estatística e permitir estudos de validação mais direccionados.

Por exemplo, existem biomarcadores ou descobertas de imagens funcionais que definem de forma fiável subtipos neurofisiológicos específicos? A natureza provisória da nossa tipologia é também um convite para um maior refinamento. Como os subtipos neurofisiológicos são validados, uma geração de estudos deve avaliar a eficácia das intervenções translacionais teorizadas. De facto, futuros estudos de intervenção delirium fariam bem em avaliar biomarcadores biologicamente plausíveis para definir os subtipos de desordem delirium que respondem a tais intervenções.

Não é descabido prever um futuro em que os bioensaios, tais como níveis ou padrões específicos de citocinas, um teste de supressão de dexametasona, ou actividade periférica de colinesterase, sejam rotineiramente avaliados no delírio e informem significativamente o cuidado.

CONCLUSÃO

Há uma necessidade urgente de uma compreensão mais clara do delírio, bem como de tratamentos eficazes para esta condição demasiado comum e incapacitante.

Vários factores têm servido como barreiras ao desenvolvimento de tratamentos delirium eficazes e ao avanço clínico definitivo; entre estes incluem-se as diversas características clínicas do delirium, o vasto âmbito dos precipitantes delirium, o potencial para resultados confusos em coortes medicamente doentes e medicamente complexas, e até mesmo os variados significados da palavra delirium propriamente dita.

O modelo proposto de delírio, ele próprio composto de elementos interactivos, faz várias coisas:

1) permite a diferenciação unívoca entre o delirium e o fenótipo clínico do delirium;

2) propõe e destaca a neurofisiologia do delírio como um alvo de tratamento largamente inexplorado;

**3) diferencia as características centrais do delírio das características associadas sintomas psiquiátricos;**

4) sugere "como" os factores procognitivos influenciam os elementos da perturbação do delírio, fornecendo assim uma fundamentação biológica pelo seu efeito;

5) permite previsões mecanicistas sobre a relação entre os elementos de distúrbio do delírio e subsequente défice cognitivo.

Associamos este modelo a um modelo preliminar de tipologia de desordem delirium baseada em candidatos neurofisiológicos distúrbios, que podem proporcionar uma grande roteiro necessário para o progresso e permitir-nos aplicar a neurociência moderna a esta doença da antiguidade.