**Delirium**

(Wilson et al., 2020)

Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLullich, A. M. J., … Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1). https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4

**Resumo |** Delirium, uma síndrome caracterizada por uma mudança aguda na atenção, consciência e cognição, é causada por uma condição médica que não pode ser melhor explicada por um distúrbio neurocognitivo pré-existente. Vários fatores predisponentes (por exemplo, prejuízo cognitivo preexistente) e fatores precipitantes (por exemplo, infecção do trato urinário) para delirium foram descritos, com a maioria dos pacientes tendo os dois tipos. Como vários fatores estão implicados na etiologia do delirium, provavelmente existem vários processos neurobiológicos que contribuem para a patogênese do delirium, incluindo neuroinflamação, disfunção vascular cerebral, metabolismo cerebral alterado, desequilíbrio de neurotransmissores e conectividade da rede neuronal prejudicada. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5) é o sistema de diagnóstico mais comumente usado no qual um diagnóstico padrão de referência é feito, embora muitas outras ferramentas de rastreamento de delirium tenham sido desenvolvidas devido à impraticabilidade do uso do DSM-5 em muitos ambientes.

Os tratamentos farmacológicos para o delirium (como os antipsicóticos) não são eficazes, refletindo lacunas substanciais em nossa compreensão de sua fisiopatologia. Atualmente, as melhores estratégias de gestão são intervenções de vários domínios que se concentram no tratamento de condições precipitantes, revisão de medicamentos, gestão de angústia, mitigação de complicações e manutenção do envolvimento com as questões ambientais. A implementação eficaz de estratégias de detecção, tratamento e prevenção do delirium continua sendo um grande desafio para as organizações de saúde em todo o mundo.

**Introdução**:

O termo 'delirium' é derivado da palavra latina delirare, que significa 'sair do sulco', ou seja, desviar-se de uma linha reta, ser perturbado (1). Delirium é uma síndrome neuropsiquiátrica grave caracterizada pelo início agudo de déficits de atenção e outros aspectos da cognição. Os pacientes costumam ter alteração da excitação, desde resposta reduzida em um nível próximo ao coma até hipervigilância e agitação intensa. Podem também apresentar sintomas altamente angustiantes de psicose, incluindo delírios e alucinações e alteração do humor.

As características do delirium tendem a flutuar em presença e gravidade. Delirium está associado a um considerável sofrimento em pacientes internados e cuidadores (2). O delirium é desencadeado por múltiplas causas potenciais, incluindo doença médica aguda, uso ou abstinência de drogas, trauma ou cirurgia. A maioria das causas origina-se fora do cérebro, mas o delírio com causas neurológicas primárias, como acidente vascular cerebral, também é reconhecido. O delirium é variável em duração, com a maioria dos episódios durando alguns dias, mas com episódios persistindo por semanas ou meses em até 20% dos indivíduos (3–5). O termo 'delirium subsindrômico' tem sido usado para descrever pacientes que têm algumas características de delirium, mas não preenchem todos os critérios para um diagnóstico de delirium (6,7).

Historicamente, vários termos têm sido usados para se referir a um distúrbio global agudo no funcionamento mental que ocorre no contexto de doença médica, incluindo encefalopatia, insuficiência cerebral aguda, estado confusional agudo e síndrome do cérebro orgânico.

A falta de uma terminologia consistente afetou negativamente a pesquisa, com uma segregação quase completa da literatura sobre delirium daquela sobre encefalopatia (8), apesar da sobreposição manifesta nas características clínicas das duas síndromes. Além disso, a comunicação clínica e a codificação são adversamente afetadas, com uma falta de rotulagem formal do delirium levando a uma sub-representação maciça nos dados de alta hospitalar 9.

Essas questões levaram a uma declaração de consenso sobre a nomenclatura de um grupo interdisciplinar, que foi endossada por dez grandes sociedades profissionais e pode ajudar a remover alguns obstáculos à pesquisa e ao atendimento clínico nesses estados inter-relacionados (8).

A declaração defende o uso de apenas dois termos: delírio e encefalopatia aguda. Delirium é definido como o estado clínico caracterizado por uma combinação de características definidas por sistemas de diagnóstico padrão, como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5) (4). A encefalopatia aguda não é uma síndrome clínica; em vez disso, é definido como um processo patobiológico difuso de desenvolvimento rápido (geralmente dentro de horas a alguns dias) que pode se manifestar como delírio ou, em casos de níveis severamente reduzidos de consciência, como coma.

A encefalopatia aguda, portanto, refere-se ao distúrbio cerebral subjacente ao delírio. Uma revisão propôs o termo "transtorno do delirium" para abranger tanto o fenótipo clínico do delirium quanto a encefalopatia subjacente 10. Os critérios do DSM-5 para delirium são amplos, sendo que esses critérios também costumam ser aplicados em várias outras condições neurológicas agudas. Portanto, a pesquisa sobre delirium é tipicamente realizada em pacientes com doenças não neurológicas, embora esses achados possam ser extrapolados para pacientes com lesão cerebral primária. A maioria dos pacientes com delirium foi exposta a uma variedade de fatores de risco predisponentes e precipitantes e pode ser difícil atribuir uma causa específica em um determinado caso de delirium (11).

Apesar de ser descrito na época romana, o delírio recebeu pouca atenção até as últimas três a quatro décadas (12,13). Embora o financiamento para pesquisas sobre delirium e a conscientização pública sobre essa condição tenham aumentado, estes ainda estão muito aquém de outras questões importantes de saúde pública (14). Neste Primer, é descrito a epidemiologia do delirium em diferentes populações, o entendimento atual da fisiopatologia do delirium e os vários critérios e ferramentas para o diagnóstico, rastreamento e monitoramento do delirium. Além disso, são descritas abordagens para controlar o delirium, os efeitos na qualidade de vida do paciente (QV) e fornecemos uma perspectiva sobre as futuras prioridades de pesquisa e opções de tratamento.

**Epidemiologia**

**Estimativas de prevalência**

Estudos epidemiológicos de delirium fornecem estimativas precisas quando os critérios de diagnóstico padrão ou ferramentas de detecção validadas são usados e quando a amostra do estudo é representativa da população em estudo (15). Aqui, são apresentados dados de estudos de alta qualidade ou revisões sistemáticas que aderem aos padrões estabelecidos de relatórios, como a lista de verificação de itens de relatórios preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA).

A prevalência de delirium varia consideravelmente de acordo com o grupo de pacientes e o ambiente. Delirium é comum em adultos mais velhos hospitalizados em ambientes médicos gerais, com uma meta-análise de 33 estudos de pacientes médicos hospitalizados em 2020, encontrando uma prevalência geral de delirium de 23% (16). A prevalência de delirium após a cirurgia varia de porcentagens baixas de um único dígito em pacientes clinicamente saudáveis submetidos a pequenas cirurgias eletivas a ≥20% em pacientes de alto risco submetidos a cirurgias de grande porte, especialmente em condições de emergência 17–19. Por exemplo, numa revisão sistemática do risco de delirium em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, a prevalência de delirium foi de 24% em estudos nos quais um instrumento diagnóstico foi usado (20).

A prevalência de delirium pós-operatório após troca valvar aórtica transcateter foi de 7,2% com a abordagem transfemoral e 21,4% para outras abordagens 21. Delirium é comum após acidente vascular cerebral agudo, com uma revisão sistemática de 32 estudos em 2019 encontrando uma prevalência de 25% 22. A prevalência de delirium também é substancial em ambientes de cuidados paliativos, com uma revisão sistemática de 42 estudos em 2019 relatando uma prevalência de 4–12% na comunidade, 9–57% em pacientes avaliados em hospitais e 6–74% em cuidados paliativos internados unidades, com prevalência combinada de 35% 23. Outra revisão encontrou uma prevalência de delirium de 59–88% entre pacientes internados em cuidados paliativos nas semanas que se aproximam da morte 24.

Poucos dados estão disponíveis sobre a prevalência de delirium em ambientes comunitários, com uma prevalência de 4,3–38% relatada em lares de idosos (25), enquanto a prevalência de delirium fora das instituições é provavelmente ≤2% (26,27). A prevalência de delirium é alta em ambientes de terapia intensiva, com uma revisão sistemática de estudos da América do Norte e do Sul, Europa e Ásia relatando uma prevalência combinada de 31,8% em pacientes ventilados e não ventilados em unidades de terapia intensiva (UTI) (28). A prevalência de delirium é geralmente de 50–70% em pacientes ventilados mecanicamente (29). A ampla gama de valores de prevalência de delírio em todos os ambientes reflete a interação entre os tipos de paciente em questão, que variam em idade e fragilidade, e o número e gravidade dos fatores precipitantes.

A prevalência de delirium em bebés, crianças e adolescentes é menos conhecida. Estudos da Europa e dos EUA relatam estimativas de prevalência de delirium em crianças e adolescentes variando de 4% a quase 50% em crianças e adolescentes gravemente enfermos (30–35). Segundo um estudo nos Estados Unidos, mais da metade dos bebês com menos de 2 anos de idade experimentaram delirium enquanto estavam gravemente doentes (36). A prevalência de delirium subsindrômico é altamente variável e depende da população em estudo e de qual definição de delirium é usada. No entanto, num estudo da América do Norte, quase dois terços dos adultos com mais de 65 anos de idade que foram internados em um serviço médico ou geriátrico tiveram delirium subsindrômico (7).

**Fatores de risco**

O risco de delirium é determinado por fatores de risco predisponentes (isto é, as características básicas dos pacientes) e fatores de risco precipitantes (isto é, agudos

insultos, injúrias ou drogas).

**Fatores de risco predisponentes para delirium incluem aumento da idade, comprometimento cognitivo (como demência (37) ou atraso no desenvolvimento (38), fragilidade, comorbidades (incluindo doença cardiovascular e renal), depressão ou outra doença psiquiátrica (39,40), uso de álcool, estado nutricional deficiente (41,42)** **e deficiência visual e auditiva (18,27)**. O risco total depende da quantidade de fatores de risco em cada indivíduo e, quando aplicável, da sua gravidade; por exemplo, fragilidade, que normalmente engloba vários de fatores de risco, está fortemente associado ao risco de delirium (43,44), e o grau de comprometimento cognitivo mostra uma forte associação linear com o risco de delirium (45). Além disso, estudos de neuroimagem indicam que o risco de delirium pode ser maior em indivíduos com maior atrofia cerebral e/ou maior doença da substância branca (46,47). Os estudos genéticos não identificaram genes candidatos consistentes associados ao risco de delirium, mas esses estudos são poucos e insuficientes (48,49).

Os fatores precipitantes do delírio abrangem uma ampla gama de diferentes tipos de insultos, incluindo, entre outros, doenças médicas agudas (como sepse, hipoglicemia, acidente vascular cerebral e insuficiência hepática), trauma (como fraturas ou traumatismo craniano), cirurgia, desidratação e problemas psicológicos stress (17,27). Normalmente, mais de um fator precipitante está presente nos pacientes (50,51). Além disso, **o uso e a retirada de drogas e as mudanças de medicamentos estão associadas ao delirium**. É importante ressaltar que benzodiazepínicos, diidropiridínicos (bloqueadores dos canais de cálcio do tipo L normalmente usados ​​no tratamento da hipertensão), anti-histamínicos e opioides podem representar o maior risco de delirium, embora a dor mal controlada possa ser um fator de risco (52,53); no entanto, a relação exata entre a medicação para a dor, o controlo da dor e o risco de delirium permanece obscura. Além de fatores pré-mórbidos comuns, fatores específicos relacionados ao ambiente de saúde, como ventilação mecânica54-59, são fatores de risco para delirium adquirido em hospital (fig. 1). Muitos desses fatores podem coexistir em diferentes ambientes de saúde.

**Modelos de previsão**

Os fatores de risco para delirium foram combinados em modelos de predição de delirium em diferentes populações, como em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca ou ortopédica ou em pacientes mais velhos (≥65 anos de idade) (60–66). No entanto, os modelos de predição de delirium existentes usam diferentes métodos de identificação de delirium e diferentes fatores de risco para calibração do modelo (67). Uma revisão sistemática de 2018 de modelos de previsão para pacientes idosos internados em configurações gerais concluiu que os modelos existentes não têm recursos preditivos adequados (60). Na UTI, o modelo PRÉ-DELIRIC 68, que se baseia em dez fatores de risco (idade, escore APACHE-II, grupo de admissão, coma, cinfecção, acidose metabólica, uso de sedativos e morfina, concentração de ureia e admissão urgente) identificados dentro de 24 horas da admissão na UTI, delírio previsto com uma área sob a curva operacional do receptor de 0,87 (IC 95% 0,85–0,89) nas primeiras 24 horas após a admissão na UTI. O modelo PRE-DELIRIC apresentou excelente desempenho em coortes clínicas, inclusive em estudos da Lituânia, Escócia e Argentina (69–71).

**Resultados**

A história natural do delirium é caracterizada pela heterogeneidade (72). A duração do delirium pode variar amplamente, com delirium durando alguns dias na maioria dos pacientes e semanas ou meses em muitos outros. O delirium persistente (isto é, durando semanas ou meses) não é raro, com 20% dos pacientes apresentando alguns sintomas de delirium aos 6 meses73. O delirium também varia consideravelmente nas características da síndrome que estão presentes e em sua gravidade, a julgar por parâmetros como o nível de comprometimento dos domínios neuropsicológicos (orientação, nível de excitação, atenção, memória, compreensão e vigilância), características psicóticas e distúrbio do humor e duração (74). O delirium está independentemente associado a vários desfechos ruins, incluindo aumento da mortalidade pós-alta, bem como nova institucionalização e demência (75). As características do delirium que predizem resultados piores incluem idade avançada, fragilidade, subtipo hipoativo, duração do delirium e gravidade do delirium (76). O delirium persistente, mesmo com recuperação parcial, está fortemente associado a resultados desfavoráveis (5). Delirium é um fator de risco bem estabelecido tanto para a demência incidente quanto para o agravamento da demência existente. Por exemplo, em um grande estudo populacional prospectivo de 10 anos de pessoas ≥85 anos de idade, o delirium foi fortemente associado à demência incidente (OR 8,7; IC 95% 2,1-35) e com aceleração da gravidade da demência (OR 3,1; 95 % CI 1,5–6,3) 77. A associação entre delirium e risco de declínio cognitivo de longo prazo em populações médicas e cirúrgicas foi confirmada em uma meta-análise de 23 estudos, que relataram um tamanho de efeito estimado (Hedges 'g) de 0,45 (IC 95% 0,34-0,57) 78

**Mecanismos / fisiopatologia**

**Framing delirium pathogenesis research**

Como vários fatores diferentes estão implicados na etiologia do delirium, incluindo sepse, fraturas, cirurgia, alterações de medicação, hipoglicemia e insuficiência hepática, segue-se que mecanismos neurobiológicos distintos ou combinações deles estão envolvidos na patogênese do delirium. É necessário desvendar esses mecanismos em diferentes populações de pacientes e ambientes clínicos. No entanto, dado que vários fatores etiológicos podem contribuir para o delirium em um paciente, vários mecanismos neurobiológicos também podem interagir para produzir a síndrome observada, e permanece difícil classificar o delirium com base em etiologias distintas ou em mecanismos neurobiológicos distintos. No entanto, o delírio com uma única etiologia (ou seja, envolvendo um único fator causal) foi demonstrado em estudos humanos de hipóxia, hipoglicemia (79) e antagonismo colinérgico (80). Como as diferentes etiologias levam a uma síndrome central compartilhada, embora heterogênea, alguns pesquisadores propuseram que uma via patogenética comum sustenta o delirium; no entanto, atualmente faltam evidências para essa via única. Embora a adoção do termo 'delirium' tenha sido valiosa para destacar sua importância para os resultados dos pacientes, 'agrupar' todos os tipos de delirium ao pesquisar a neurobiologia subjacente do distúrbio pode ser menos útil do que 'dividir' a síndrome em diferentes subtipos com base na etiologia contribuintes (ou seja, a perturbação fisiopatológica aguda subjacente ou precipitantes que levam ao delírio) (10).

Em estudos clínicos, desemaranhar as contribuições de múltiplos gatilhos e processos, como hipóxia, inflamação e sedação, é possível, mas apenas até certo ponto (81). Assim, estudos em modelos animais de etiologias relativamente "puras" são importantes para permitir que fortes previsões sejam feitas sobre quais fatores biológicos têm um papel causador em exceder os limites principais e desencadear o delírio. No entanto, continua sendo importante buscar a convergência entre delírios de diferentes etiologias e adotamos ambas as abordagens aqui.

Como é difícil demonstrar incontestavelmente a presença de delirium em animais experimentais, como camundongos e ratos, é preciso ser pragmático: o objetivo dos modelos animais para pesquisas sobre delirium deve ser demonstrar déficits na função cerebral que se assemelham aos sintomas observados em pacientes com delirium (validade de face) e esses déficits devem surgir de manipulações experimentais que se assemelham aos insultos clínicos (como sepse, fratura e infecção) que produzem delírio em humanos (validade de construto). Se esses critérios forem satisfeitos, os modelos animais podem ser úteis para elucidar quais mudanças celulares e moleculares podem ter um papel causal na indução da disfunção cerebral observada. Nesta seção, pretendemos integrar dados de estudos de modelos humanos e animais para criar uma estrutura conceitual baseada em evidências da fisiopatologia do delirium.

**Vulnerabilidade do cérebro em degeneração**

A interação entre uma predisposição subjacente e um estressor agudo sobreposto é a chave para a fisiopatologia do delirium. Embora os principais estressores agudos (como traumatismo craniano, acidente vascular cerebral e choque séptico) possam desencadear delirium, mesmo em indivíduos resilientes, fatores predisponentes (como velhice, fragilidade e comprometimento cognitivo existente) também aumentam substancialmente o risco de delirium (43,82). O comprometimento cognitivo prévio é um fator de risco progressivo: conforme a cognição basal diminui, o risco de delirium aumenta de forma linear (45) e, portanto, tanto em roedores quanto em humanos, estressores agudos menos graves (como cirurgia ou infecções) são suficientes para desencadear delírio.

Em indivíduos de alto risco, o delirium é uma falha do cérebro vulnerável em mostrar resiliência em resposta a um estressor agudo. Essa vulnerabilidade pode ser causada por uma infinidade de processos que não são mutuamente exclusivos. Os principais processos incluem mudanças na conectividade do cérebro, alterações neuroinflamatórias e das células gliais e alterações vasculares. Primeiro, a conectividade da rede cerebral é prejudicada pelo envelhecimento e neurodegeneração (83) e as populações neuronais colinérgicas e noradrenérgicas degeneram com o aumento da idade e demência, ambos os quais têm consequências para a rede e função cognitiva em resposta a estressores agudos. Em segundo lugar, estudos de modelos animais mostram que tanto a microglia quanto os astrócitos são "preparados" pela neurodegeneração existente para produzir respostas pró-inflamatórias exageradas a estímulos inflamatórios secundários, exacerbando assim a inflamação especificamente em áreas tornadas vulneráveis ​​pela neurodegeneração (84,85). Além disso, os astrócitos são metabolicamente prejudicados pela perda de interações com neurônios saudáveis ​​durante a neurodegeneração, minando ainda mais seu suporte para o metabolismo neuronal (86). Terceiro, o envelhecimento e a neurodegeneração também desencadeiam alterações na vasculatura cerebral (87). Essas alterações vasculares levam à perfusão cerebral prejudicada e reatividade vascular, interrupção do transporte de proteínas plasmáticas importantes para o cérebro88 e vazamento da barreira hematoencefálica (BBB), potencialmente tornando o cérebro mais vulnerável a interrupções no fornecimento de energia ou oxigênio e o efeitos das moléculas inflamatórias circulantes.

Esta lista não é exaustiva e o potencial de estresse agudo para interromper a função no cérebro vulnerável pode ser ainda mais potencializado por má nutrição e hidratação e por insuficiência renal e hepática associada ao envelhecimento, ausentando um metabolismo mais lento e eliminação de drogas e metabólitos potencialmente neurotóxicos (89). Além disso, a função BBB prejudicada pode aumentar a permeabilidade de medicamentos administrados sistemicamente que podem ter efeitos psicoativos e deletérios sobre a função cerebral. Portanto, distúrbios agudos que ocorrem durante uma doença aguda ou trauma têm efeitos maiores em um cérebro vulnerável do que em um cérebro jovem e saudável.

**Mecanismos que precipitam o delírio**

Como mencionado anteriormente, o delírio é desencadeado por uma ampla variedade de condições médicas agudas. Focalizando os mecanismos biológicos potenciais ao invés dos eventos médicos específicos que podem desencadeá-los, pretende-se destacar a sobreposição nas vias moleculares entre delírios com diferentes etiologias e identificar mecanismos de convergência.

**Metabolismo de energia do cérebro.** O cérebro requer uma grande quantidade de energia e, como a deficiência de oxigênio ou glicose pode restringir significativamente a função cerebral, a doença aguda pode prejudicar o metabolismo cerebral de várias maneiras (Fig. 2). A hipótese de longa data da 'insuficiência metabólica cerebral' 90 propõe que o delirium é causado pelo fracasso em atender às necessidades de energia do cérebro e, embora essa hipótese seja apoiada por dados de várias fontes, como discutiremos a seguir, lacunas substanciais na nossa compreensão persistem devido à escassez de estudos testando diretamente essa hipótese em animais ou pacientes.

A oxigenação sanguínea eficaz é essencial para evitar sequelas cerebrais. Como vários cenários clínicos podem levar à hipóxia, esse é um fator altamente plausível para o delírio. Por exemplo, a função pulmonar prejudicada durante o desconforto respiratório causa hipoxemia, o choque hemodinâmico pode prejudicar o fluxo sanguíneo para o cérebro e, mesmo após a normalização da pressão arterial, o comprometimento da microcirculação ainda pode resultar na diminuição da perfusão cerebral e do tecido

hipóxia (91). Em pequenos estudos em pacientes, o delirium foi associado com diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (30–50%) que se resolveu no momento da recuperação (92) e com autorregulação prejudicada em pacientes com sepse93. Consistente com um possível papel da hipóxia, os níveis de lactato do líquido cefalorraquidiano (LCR) foram significativamente elevados em fraturas de quadril e pacientes médicos gerais com delirium (94,95). A hipóxia do tecido cerebral pode ser avaliada em pacientes usando espectroscopia no infravermelho próximo. Uma revisão sistemática encontrou evidências de uma associação entre baixa oxigenação cerebral regional e delirium, embora ainda existam poucos estudos para uma meta-análise (96).

Embora os estudos em animais de hipóxia cerebral não tenham abordado o delírio explicitamente, a disfunção microcirculatória desencadeada por lipopolissacarídeos em roedores precede a oxigenação cerebral diminuída e a função neurofisiológica prejudicada, conforme medido por uma perda de potenciais evocados97, demonstrando uma ligação temporal plausível entre hipóxia cerebral e interrupção da função cerebral. Além disso, a hipóxia experimental em voluntários humanos desencadeia a desaceleração da eletroencefalografia (EEG), que precede diretamente a interrupção da atenção, consciência e compreensão (efetivamente, delírio experimental); esses dados provavelmente representam a evidência mais clara de que a hipóxia, por si só, é suficiente para causar delirium90. A hipercoagulação, como a amplamente relatada durante a infecção por SARS-CoV-2, também pode contribuir para a hipóxia cerebral (discutida abaixo).

A isquemia macroscópica mostra uma associação com delirium, mas, mesmo em uma coorte de pacientes com choque séptico que experimentaram delirium, apenas 12 de 31 pacientes mostraram evidências de acidente vascular cerebral isquêmico ou lesões isquêmicas de substância branca na RM98. Essas alterações de ressonância magnética foram medidas em uma mediana de 3 dias após o início dos sinais clínicos de delirium e foram associadas a resultados adversos de longo prazo e, de fato, podem ser mais relevantes para lesão cerebral pós-delirium (Quadro 1).

Além de mudanças brutas no fluxo sanguíneo e na oxigenação sanguínea, há evidências de acoplamento neurovascular prejudicado no envelhecimento e na demência (87). Assim, mesmo quando a perfusão cerebral é normal, aumentos dinâmicos na atividade cerebral regional podem não ser adequadamente suportados pela hiperemia funcional, o que significa que aumentos dependentes da atividade de oxigênio e glicose não podem ser alcançados em regiões cerebrais específicas quando necessário, com prováveis consequências para as funções cerebrais. exigindo este fluxo aumentado dinamicamente. Finalmente, mesmo na normóxia, a disfunção mitocondrial, como ocorre na demência (99), pode prejudicar a utilização do piruvato e outros substratos para a geração de ATP.

O fornecimento restrito ou o uso prejudicado de substratos de energia também podem contribuir para o delírio. A hipoglicemia é suficiente para produzir lentidão no EEG e delírio em voluntários (90), em pacientes com iatrogenia induzida por insulina

hipoglicemia100 e diabetes mellitus101. A hipoglicemia prolongada e mais grave pode levar a delta generalizado nos registros do EEG, contribuindo para o EEG não reativo (102). A hipoglicemia também aumenta substancialmente o risco de delirium em pacientes de UTI (103). Em camundongos, tanto o lipopolissacarídeo quanto a IL-1β desencadeiam a hipoglicemia, causando seletivamente disfunção cognitiva aguda em animais com neurodegeneração anterior, e o tratamento com glicose mitigou esses déficits cognitivos (95). A hipoglicemia não é comumente observada em pacientes com delirium, mas infecção, cirurgia e trauma podem desencadear insensibilidade à insulina (104,105), o que limita a captação e o uso de glicose. A utilização de glicose (106) e a sinalização de insulina (107) são marcadamente reduzidas em pacientes com doença de Alzheimer e esses indivíduos podem, portanto, ser particularmente suscetíveis aos efeitos da disponibilidade limitada de glicose, como foi demonstrado em um modelo animal de delírio (95). Os dados de imagem de FDG-PET revelaram que a captação de glicose é substancialmente reduzida em ratos com sepse induzida por lipopolissacarídeo108 e os dados de imagem de FDG-PET humana mostraram metabolismo de glicose reduzido durante o delirium (109). Assim, a utilização reduzida da glicose no cérebro pode ser impulsionada pela diminuição da glicose no sangue, insensibilidade à insulina do cérebro ou captação prejudicada de glicose pelas células endoteliais ou astrócitos através do transportador de glicose GLUT1, cuja expressão é reduzida em modelos de doença de Alzheimer (87). Na verdade, os astrócitos também suportam o metabolismo de energia do cérebro pela mobilização de glicogênio e pelo funcionamento do shunt astrócito-neurônio de lactato (Fig. 2), com o sinal clínico FDG-PET pelo menos parcialmente explicado pelo metabolismo da glicose astrocitária (110). Assim, a doença aguda pode alterar a disponibilidade de substratos energéticos e o comprometimento do suporte neuronal dos astrócitos dependente da idade ou neurodegeneração (86) também pode contribuir para a insuficiência metabólica cerebral e, potencialmente, para o delírio.

Em conclusão, a hipótese da insuficiência metabólica cerebral (90) permanece uma explicação plausível para o delirium em vários cenários (fig. 2). No entanto, esforços substanciais de pesquisa são necessários para confirmar um papel causador direto da insuficiência metabólica cerebral no delirium e passar de simplesmente fornecer suporte para esta hipótese para usar esta informação para identificar alvos para intervenção terapêutica.

**Inflamação.** A inflamação periférica é um gatilho bem estabelecido de delirium (111), mas os mecanismos precisos pelos quais ela perturba a função cerebral não são claramente compreendidos e a maior parte da discussão aqui se refere a estudos em modelos animais (Fig. 3, Fig. 4). Embora muitos desses achados exijam validação em pacientes, está claro que a inflamação induz vias que são ativadas durante o delirium em muitos ambientes clínicos. Embora as populações de fratura ortopédica e sepse difiram, elas compartilham vias inflamatórias importantes, incluindo a ativação do receptor Toll-like 4 (TLR4) em macrófagos do tecido por padrões moleculares associados a patógenos (como lipopolissacarídeo) ou por padrões moleculares associados a danos (como HMGB1) e a liberação de mediadores inflamatórios como IL-1β, fator de necrose tumoral (TNF) e quimiocinas no local do insulto (112). Estudos em humanos mostram que a anestesia por si só (na ausência do trauma inflamatório da cirurgia) não contribui para essas alterações inflamatórias (113). Estudos em animais mostram que esses mediadores e leucócitos circulantes ativam o cérebro por múltiplas vias (114), mas é claro que produtos microbianos, mediadores inflamatórios e leucócitos também interagem diretamente com a vasculatura cerebral para estimular a secreção de citocinas, quimiocinas e prostaglandinas do endotélio cerebral e macrófagos perivasculares115,116 (Fig. 3, Fig. 4). Os mediadores circulantes também podem entrar no parênquima cerebral, embora de forma limitada (117).

Embora as hipóteses neuroinflamatórias de delirium sejam amplamente discutidas (111,118,119), a maioria dos dados clínicos de delirium aborda uma hipótese inflamatória imprecisamente especificada ao invés de uma hipótese especificamente neuroinflamatória. Claramente, a inflamação sistêmica grave, medida por citocinas circulantes (como IL-6, TNF e MCP1) ou proteínas de fase aguda (como CRP), está associada a risco aumentado de delirium em adultos submetidos a cirurgias de grande porte ou que estão gravemente doentes ( 120-122). No entanto, esses mediadores são fortemente induzidos em todos os pacientes com sepse, trauma ou cirurgia e não apenas naqueles que desenvolvem delirium. Portanto, as vulnerabilidades cerebrais anteriores provavelmente permanecem os principais determinantes de se tal inflamação realmente desencadeia o delírio.

A ativação microglial foi associada ao delirium em um pequeno estudo post mortem, incluindo pacientes que morreram de choque e insuficiência respiratória (123,124). Além disso, estudos em camundongos mostraram que a microglia é necessária para mediar a disfunção cognitiva pós-operatória em camundongos (125) e que eles se tornam preparados pela neurodegeneração para mostrar síntese exagerada de IL-1 em resposta à inflamação sistêmica aguda84. Em estudos com roedores, a interrupção da função comportamental por sepse induzida por lipopolissacarídeo, infecção por Escherichia coli ou trauma foi mediada por IL-1 (refs126-128) e a IL-1β administrada experimentalmente interrompeu a função neuronal seletivamente no cérebro em degeneração (129). Uma associação de IL-1 plasmática elevada com encefalopatia em pacientes com sepse129–131 e de IL-1β no LCR elevado com delirium em pacientes com fratura de quadril130 fornece suporte para um possível efeito causador de IL-1 no delírio.

A IL-1 atua diretamente em vários tipos de células cerebrais132. A administração aguda de IL-1β e TNF ativa os astrócitos para a produção de quimiocinas (como CCL2, CXCL1 e CXCL10) e isso também é exagerado na neurodegeneração (85,133), facilitando o homing de leucócitos ativados para o cérebro. O aumento do recrutamento de monócitos e neutrófilos contribui para a disfunção cognitiva e / ou dano cerebral em modelos de camundongos de sepse, encefalite viral e função cognitiva pós-operatória (134-136), mas os mecanismos são mal compreendidos. Os níveis circulantes aumentados ou no LCR de várias quimiocinas, incluindo IL-8 e CCL2, estão associados ao delírio humano (120,137-140) e, como essas moléculas também podem atuar diretamente em várias populações neuronais (141-143), sua contribuição para interromper o funcionamento conectividade em redes neuronais relevantes para delirium merece investigação. IL-1β, TNF e outros mediadores inflamatórios também ativam a vasculatura, facilitando a infiltração de leucócitos e controlando dinamicamente a permeabilidade BBB (144).

Embora a ruptura da BBB seja amplamente assumida como fundamental no delirium induzido por inflamação, não existe evidência direta para apoiar esta suposição. Embora um nível elevado de albumina no LCR (um marcador de permeabilidade aumentada da barreira sangue-LCR) esteja associado ao delirium em pacientes com fratura de quadril, a permeabilidade da barreira sangue-LCR não aumentou na maioria dos pacientes com delírio (145). Portanto, apesar de sua plausibilidade, um papel causal para o aumento da BBB ou permeabilidade da barreira hematoencefálica no delirium ainda precisa ser demonstrado e verificar sua contribuição é uma importante prioridade de pesquisa.

A inflamação também pode contribuir para o delirium por meio da promoção da coagulação, que é comum na sepse e, mais recentemente, na infecção por SARS-CoV-2 (146). A hipercoagulação se correlaciona com níveis reduzidos de **proteína C** ativada ou aumentos no dímero D e pode produzir efeitos que variam de autorregulação cerebral prejudicada (93) a trombose e isquemia. Embora seja claro que a inflamação aguda pode desencadear o delirium, os estudos que rastreiam as alterações inflamatórias antes, durante e depois do delirium em humanos são limitados (147) e um esforço considerável em estudos em humanos e animais é necessário para dissecar exatamente quais moléculas atuam em quais regiões do cérebro desencadear que tipo de disfunção. O conhecimento atual foi elucidado predominantemente a partir de modelos animais (Fig. 4).

**Drogas, estresse e desequilíbrio de neurotransmissores.**

O uso de drogas e as mudanças de medicamentos podem precipitar o delírio, às vezes por efeitos diretos nos sistemas de neurotransmissores cerebrais, como acetilcolina (ACh), dopamina e GABA, enquanto a polifarmácia e a função renal e hepática prejudicadas podem levar a concentrações de drogas no sangue inadequadamente altas ou prolongadas e drogas adversas interações (89). Embora a interrupção experimental da função em vários sistemas de neurotransmissores em animais possa produzir algumas características do delirium, esses estudos raramente foram realizados com o delirium como resultado explícito. Da mesma forma, estudos dos níveis de neurotransmissores no LCR durante o delirium não revelaram mudanças claras nos níveis dessas moléculas (139). No entanto, usando informações sobre o delirium induzido por drogas em humanos, pode-se conceituar "insultos químicos" ao cérebro e fazer algumas inferências sobre uma possível base neuroquímica do delirium, apesar da probabilidade de que essas diferentes manipulações de drogas possam representar rotas neuroquímicas distintas para o delirium.

Os antagonistas do receptor ACh desencadeiam uma desaceleração EEG generalizada (frequências delta aumentadas de forma mais proeminente (1–3 Hz) e frequências alfa diminuídas (8–12 Hz)) em humanos, que está associada a mudanças cognitivas e de atenção148 e, em alguns estudos, com delírio franco (80). Da mesma forma, os antagonistas colinérgicos atropina e escopolamina diminuem a frequência cortical média do EEG para cerca de 8 Hz, enquanto também prejudicam o desempenho em uma tarefa de labirinto recompensada149. Os efeitos anticolinérgicos são atribuídos a muitos medicamentos comuns e há evidências de que o aumento da carga anticolinérgica aumenta o risco de delirium (150,151). Esses dados indicam que a interrupção robusta da função colinérgica pode ser suficiente para desencadear o delírio, mas não implica que ocorra deficiência colinérgica em todos os delírios. Até o momento, os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) não demonstraram reduzir a ocorrência, gravidade ou duração do delirium em pacientes adultos com fratura ortopédica ou cirurgia ou em pacientes criticamente enfermos152–154. Existem evidências de aumento da mortalidade com tratamento com rivastigmina (um inibidor da colinesterase) em pacientes criticamente enfermos154, mas esses pacientes provavelmente não apresentam déficit colinérgico pré-existente. Portanto, não há uma base biológica clara para prevenir o delirium em pacientes de UTI por meio da correção dos níveis de um único neurotransmissor. Por outro lado, a inflamação sistêmica aguda desencadeia mais prontamente a disfunção cognitiva em camundongos com lesões anteriores do sistema colinérgico do prosencéfalo basal, e os inibidores de AChE são protetores nesses camundongos (155), bem como em pacientes com demência por corpos de Lewy que estabeleceram degeneração colinérgica e delírio- como sintomas156. Portanto, a função colinérgica agudamente prejudicada pode desencadear o delirium e pode contribuir fortemente para os sintomas do delirium, mas é mais provável que esse efeito surja em pacientes (ou animais) com vulnerabilidade colinérgica existente. No entanto, é mais complicado aproveitar essa observação para o tratamento do delirium por meio da identificação de pacientes com deficiência colinérgica. Não foram realizados estudos sobre a integridade ou interrupção do sistema colinérgico durante o delirium, mas os métodos de imagem PET e SPECT para transportador vesicular de ACh, AChE e subtipos de receptor colinérgico estão se tornando disponíveis (157) e podem oferecer rotas para estratificar pacientes pela integridade do sistema colinérgico.

Drogas antipsicóticas, que funcionam principalmente bloqueando os receptores de dopamina D2, há muito tempo são usadas no tratamento do delirium. No entanto, como os ensaios de prevenção e tratamento não mostraram benefício com vários agentes antipsicóticos, incluindo haloperidol, olanzapina ou ziprasidona, na prevenção ou tratamento do delirium em vários cenários158-161, uma teoria hiperdopaminérgica do delirium é significativamente minada. Em geral, o estado hiperdopaminérgico é caracterizado por hiperatividade locomotora, conforme demonstrado em animais experimentais (162), e muitos médicos continuam a usar medicamentos antipsicóticos para reduzir a agitação e / ou sofrimento psicológico (por exemplo, alucinações ou pensamentos delirantes) em pacientes com delírio ; no entanto, permanecem poucas evidências para apoiar essa prática. Estudos anteriores que produziram delirium experimental em humanos por inibição colinérgica sugerem que o antagonista do receptor de dopamina D1 e D2 clorpromazina produziu uma inibição psicomotora marcada, mas potenciou ainda mais a desaceleração do EEG (80). Assim, o estado dopaminérgico pode afetar o estado psicomotor durante o delirium, mas é improvável que tenha um papel mecanicista no delirium no nível sindrômico.

Os pacientes que preenchem os critérios para o diagnóstico de delirium podem ser profundamente hipoativos ou agitados e hiperativos. Portanto, o delirium abrange estados muito diferentes de excitação e é tentador implicar mudanças nos principais sistemas de excitação do cérebro na síndrome do delírio. A histamina influencia a excitação ao ativar as projeções do núcleo tuberomamilar hipotalâmico para o córtex pré-frontal (PFC), sistema límbico e gânglios da base, e vários estudos mostram a importância da histamina na excitação e vigília163. Embora os estudos pré-clínicos não tenham abordado especificamente o delirium, os anti-histamínicos de primeira geração (antagonistas do receptor H1) têm efeitos sedativos bem descritos, reduzindo o estado de excitação cerebral, e o delirium é um efeito adverso documentado dos antagonistas dos receptores H1 e H2 (164).

A noradrenalina tem efeitos profundos na atividade do PFC. Os neurônios noradrenérgicos no locus coeruleus são silenciosos durante o sono de movimento rápido dos olhos e mostram disparos fásicos proeminentes durante a vigília em alerta (165). Por outro lado, durante o estresse, a ativação da amígdala ativa o locus coeruleus para desencadear uma alta atividade tônica noradrenérgica, conduzindo ao mau desempenho atencional165. Nesta situação, a função cognitiva e comportamental muda de uma regulação "de cima para baixo" pensada pelo PFC para respostas emocionais mais reflexivas (como medo e ameaça) conduzidas pela amígdala. Portanto, tanto a atividade noradrenérgica em excesso quanto a de falta prejudica a função cortical frontal (166) e é tentador especular que esses estados divergentes de excitação podem contribuir, respectivamente, para os estados hiperativo e hipoativo no delirium. A degeneração do locus coeruleus ocorre no início da doença de Alzheimer e o tônus ​​noradrenérgico do prosencéfalo prejudicado se correlaciona com o aumento da agressão e cognição prejudicada (167). Agudamente, a ativação do sistema nervoso simpático, que resulta em atividade noradrenérgica elevada, ocorre no trauma inflamatório e na sepse e no estresse psicológico168,169, e a noradrenalina sanguínea elevada foi significativamente associada ao delírio pós-operatório em pacientes idosos submetidos à cirurgia de grande porte (170). Digno de nota, o eixo hipotálamo-hipofisário é geralmente ativado em conjunto com o sistema nervoso simpático e o aumento do cortisol foi associado ao delirium em vários cenários. Curiosamente, os déficits cognitivos associados ao trauma torácico em camundongos são bloqueados com um antagonista do receptor 1 dA hormona libertadora de corticotropina (CRHR1), que impede a libertação de cortisol (171).

O impulso noradrenérgico excessivo também está presente durante a abstinência do álcool172,173 e é responsável por vários de seus sintomas, como hipertensão, tremor e agitação. O impulso noradrenérgico excessivo pode ser tratado com agonistas do receptor α2-adrenérgico limitantes da liberação de noradrenalina (como clonidina e dexmedetomidina174), que foram propostos para a prevenção do delírio durante a abstinência do álcool175, bem como em pacientes de UTI e após cirurgia cardíaca em pacientes adultos ou cirurgia não cardíaca em pacientes idosos (176–178). Além disso, os opioides, que apresentam risco de delirium (52), também aumentam a liberação de noradrenalina no PFC (179). São necessárias pesquisas consideráveis em animais e humanos para esclarecer os papéis da noradrenalina e dos hormônios do estresse no delírio.

Apesar de sua utilidade no tratamento da abstinência de álcool, os benzodiazepínicos também estão implicados no delirium. É bastante claro que os benzodiazepínicos produzem comprometimento cognitivo agudo e que o aumento do tônus GABAérgico na rede corticotalâmica é um dos principais impulsionadores dos estados cerebrais inconscientes e é a base de um modelo hipotético de patogênese do delírio (180). Embora antes considerados um tratamento apropriado para o delirium, os benzodiazepínicos aumentam o risco de transição para o delirium em pacientes de UTI (181,182). Vários estudos agora sugerem que a dexmedetomidina é menos deliriogênica do que os sedativos GABAérgicos em UTI e pacientes cirúrgicos, mas essa evidência ainda não atingiu um consenso (183,184).

Substratos neuroanatômicos e falha de conectividade de rede. As influências neuroquímicas sobre o estado do cérebro dependem das redes neuroanatômicas nas quais esses neurotransmissores operam. Estudos de conectividade estrutural mostram que a perda de integridade no corpo caloso inter-hemisférico está associada ao aumento da duração do delírio185, e a imagem do tensor de difusão demonstrou que anormalidades no hipocampo, tálamo, prosencéfalo basal e cerebelo (e tratos de substância branca associados: fímbria, fórnice, cápsula interna, corpo caloso) estão correlacionados com a incidência e gravidade do delírio (186). Esses resultados são consistentes com dados de estudos em animais que mostram que danos sinápticos e axonais anteriores no hipocampo, tálamo e prosencéfalo basal colinérgico aumentam o risco de déficits cognitivos agudos após inflamação sistêmica aguda (45,155,187) e estudos de LCR humano sugerem que mais danos sinápticos parecem para ocorrer na infecção aguda (188).

Independentemente da etiologia primária, é hipotetizado que a conectividade da rede neuronal prejudicada pode ser a causa final da síndrome do delírio; isto é, predisposições subjacentes e estressores sobrepostos podem se combinar para causar uma falha de conectividade funcional em redes neurais, levando a uma falha profunda da função cerebral normal (189). As redes cerebrais podem ser estudadas analisando as relações estatísticas entre séries temporais de atividade neural registradas em diferentes áreas do cérebro usando ressonância magnética funcional (fMRI) ou EEG190. Em condições normais, a atividade no córtex pré-frontal dorsolateral (parte da rede executiva) está negativamente correlacionada com a atividade no córtex cingulado posterior191, que faz parte da rede de modo padrão que é seletivamente ativa em repouso e durante o pensamento dirigido internamente e se torna desativada durante tarefas dirigidas externamente192. Durante o delirium, foi observada uma reversão da relação entre essas duas redes recíprocas, talvez contribuindo para características clínicas como deslocamento e foco de atenção inadequados. Além disso, a conectividade funcional reduzida das regiões subcorticais foi observada durante o delirium, o que pode estar relacionado à redução da excitação (190). Além dessa abordagem, em que fMRI é usado para estudar o nível de conectividade funcional entre uma região semente selecionada de interesse e qualquer outra região do cérebro, as redes cerebrais podem ser estudadas globalmente, usando a teoria dos grafos e fMRI ou EEG. Durante o delirium, uma variedade de mudanças na rede foram observadas, tais como força de conectividade reduzida, eficiência global reduzida, agrupamento local reduzido e modularidade reduzida (193-196).

Em conclusão, **o delírio está associado a redes cerebrais enfraquecidas que se tornam menos integradas. As ferramentas disponíveis agora devem ser aplicadas para caracterizar a conectividade de rede prejudicada durante o delirium em diferentes grupos de pacientes para examinar a convergência, sinergia ou divergência entre as vias degenerativas, metabólicas, inflamatórias e farmacológicas do delirium.**

**Diagnóstico, triagem e prevenção**

O termo delirium apareceu no DSM-III (publicado em 1990) (27) e esteve presente com critérios de mudança nas edições subsequentes do DSM. Com o advento do DSM-IV (publicado em 1994) 197, os critérios do delirium baseavam-se na nova iniciativa de calcular a frequência dos sintomas clínicos em pacientes considerados delirantes pelos psiquiatras. Dessa forma, o DSM-IV foi a primeira tentativa de criar uma avaliação psiquiátrica com base científica para delirium, uma vez que os elementos clínicos diagnósticos serviram de base para decidir quais critérios deveriam ser incluídos no construto diagnóstico. Na edição atual do DSM, DSM-5 (ref.4), entre cinco critérios (A – E), a presença de perturbações na atenção e consciência (critério A; por exemplo, orientação reduzida para o ambiente ou excitação alterada (198) e pelo menos um outro déficit cognitivo (critério C) que se desenvolveu em um curto período, especificado como “geralmente horas ou dias” (critério B), são necessários para um diagnóstico de delirium. O coma é excluído como um distúrbio de atenção ou consciência, mas as notas de orientação afirmam que os pacientes acima do nível de coma que são incapazes de produzir a fala ou realizar testes cognitivos ou entrevista devem ser classificados como tendo 'desatenção grave' e, portanto, cumprir o critério A. Os critérios D e E referem-se à exclusão de explicações alternativas para os distúrbios nos critérios A e C, como outros distúrbios neurocognitivos (critério D) ou condições médicas, uso ou abstinência de drogas ou exposição a toxinas (critério E). Os critérios da Classificação Internacional de Doenças 10ª Edição (CID-10; publicada em 1993) para delirium requerem a presença de sintomas de vários domínios: consciência e atenção, distúrbio global da cognição, distúrbio psicomotor, distúrbio do ciclo vigília-sono e distúrbios emocionais. Na pesquisa e na prática clínica, os critérios do DSM têm sido mais comumente empregados, possivelmente porque os critérios da CID-10 são mais restritivos (199). Por exemplo, um estudo com 230 pacientes idosos hospitalizados descobriu que 24,9% preenchiam os critérios do DSM-IV, enquanto 10,1% preenchiam os critérios da CID-10 para delirium (200).

O processo de diagnóstico envolve duas etapas fundamentais. Primeiro, uma avaliação clínica do paciente à beira do leito é realizada para determinar o nível de atenção e excitação e a presença de outros déficits cognitivos, características psicóticas ou outras anormalidades do estado mental. Em segundo lugar, a evidência de mudança aguda da atenção e consciência basal, que pode flutuar em presença e gravidade, é buscada no paciente, cuidadores ou equipe que conhece o paciente, em registros médicos ou, menos comumente, no conhecimento do próprio médico sobre o paciente . O clínico também pode deduzir que há uma mudança aguda em algumas circunstâncias, por exemplo, se houver sonolência aguda significativa em um paciente que normalmente é funcionalmente independente. Após o diagnóstico, uma avaliação mais aprofundada do paciente para obter mais detalhes sobre o perfil individual do delirium, incluindo características como delírios, alucinações ou alterações de humor, é crucial porque essas informações influenciam o plano de tratamento específico.

**Ferramentas de avaliação**

Na prática clínica e em alguns estudos de pesquisa, o processo de diagnóstico e avaliação é baseado no DSM-5 sem o uso de ferramentas adicionais, embora ferramentas sejam comumente usadas para formalizar e ajudar a padronizar a avaliação. Mais de 50 ferramentas de avaliação de delirium foram desenvolvidas (201-205), com vários fins pretendidos, incluindo para uso episódico na primeira apresentação ou em outros momentos quando houver suspeita de delirium, para monitorar regularmente o delirium de início recente em pacientes hospitalizados (geralmente realizado diariamente ou com mais frequência), para triagem 'ultra-breve', para avaliação fenomenológica e / ou neuropsicológica detalhada e para medir a gravidade do delirium. O desempenho diagnóstico da maioria das ferramentas em comparação com a avaliação do padrão de referência foi relatado, embora esses achados estejam abertos à interpretação devido à considerável variabilidade dos padrões de referência (206) usados e à exclusão em alguns estudos de pacientes que são incapazes de se comunicar verbalmente, o que significa que a amostra não é representativa de todo o espectro do delírio. Aqui, fornecemos um resumo de algumas das ferramentas comumente usadas na pesquisa e na prática clínica. Os critérios baseados no DSM-5 e as ferramentas comuns de rastreamento do delirium estão resumidos na Fig. 5.

**Avaliação do delirium episódico em ambientes não UTI.**

O Método de Avaliação de Confusão (CAM; The Hospital Elder Life Program (HELP)) é baseado em quatro características dos critérios revisados ​​do DSM-III de 1987207: início agudo e curso flutuante (critério A), desatenção (critério B), pensamento desorganizado ( critério C) e nível de consciência (critério D). Avaliadores treinados realizam um teste cognitivo e, em seguida, uma entrevista e pontuam cada característica como presente ou ausente, com todo o processo levando de 5 a 10 minutos. Um score CAM positivo requer a presença dos critérios A e B e um ou ambos os critérios C e D. O desempenho diagnóstico do CAM foi avaliado em 23 estudos (2.629 pacientes no total), com sensibilidades que variaram com base no cenário do estudo ( de 0,09 a 1,0) e o treinamento dos avaliadores, e com especificidades moderadas a altas de 0,84 a 1,0 (refs208,209). O CAM é a ferramenta mais usada em estudos de pesquisa (210) e também é comumente usado na prática clínica, embora, neste cenário, sua sensibilidade seja frequentemente mais baixa, particularmente quando usado sem o teste cognitivo pré-algoritmo recomendado e entrevista (209,211-213 ) O breve CAM (bCAM) é uma variante de 2 minutos e 4 itens do CAM projetado e validado para uso no departamento de emergência. Outra variante do CAM, 3D-CAM, é uma ferramenta de 20 itens de 2 a 5 minutos (mediana de 3 minutos), composta por um teste cognitivo, entrevista e questões de observação. Ambos bCAM e 3D-CAM têm geralmente um bom desempenho psicométrico (214,215).

O **teste 4A (4AT)** é uma ferramenta de 4 itens de 2 minutos, projetada para uso na prática clínica e que não requer treino especial para ser administrada (216). Os quatro itens são alerta, cognição (um breve teste de orientação), atenção (recitação dos meses em ordem inversa) e a presença de mudança aguda ou curso flutuante. Uma meta-análise de 17 estudos de precisão de teste de diagnóstico (n = 3.701 observações) relatou uma sensibilidade e especificidade combinadas de 88% 217. Em um ensaio clínico randomizado, o 4AT teve maior sensibilidade e especificidade semelhante ao CAM208. O 4AT é obrigatório para todos os pacientes com fratura de quadril na Inglaterra e todos os dados da população clínica de 2018 (total n = 60.000 pacientes) mostraram que 95% dos pacientes foram examinados com o 4AT, com 25% tendo uma pontuação positiva (218).

O Teste de Proxy de Stanford de 12 itens para Delirium (S-PTD) (219) é uma ferramenta de triagem destinada a ser realizada por enfermeiras em uma população não UTI. O enfermeiro avalia o paciente quanto à presença de itens sugestivos de delirium nas últimas 8 horas (219), com 3 ou mais itens sugerindo a presença de delirium (219). O S-PTD foi validado em relação à avaliação neuropsiquiátrica por um psiquiatra e tem uma sensibilidade de 0,8 e uma especificidade de 0,9 (ref.219).

**Monitoramento de delirium de início recente em pacientes internados.**

Ferramentas para monitorar o delirium de início recente em pacientes hospitalizados são empregadas regularmente e frequentemente, uma ou mais vezes ao dia, de forma contínua. As ferramentas que avaliam o nível de excitação incluem o Richmond Agitation Screening Scale (RASS) 220 e o RASS221 modificado. Algumas ferramentas registram o nível de excitação e mudança cognitiva aguda, por exemplo, o National Early Warning Score 2 (NEWS2), que é usado em todo o National Health Service no Reino Unido222. O Royal College of Physicians no Reino Unido recomendou que a Questão Única no Delirium (uma variante é: “A pessoa está mais confusa ou mais sonolenta do que o normal?”) Seja usada para solicitar o preenchimento do gráfico NEWS2222. A ferramenta de reconhecimento do delirium agudo como parte de sua rotina (RADAR) solicita que os enfermeiros procurem qualquer alteração na função cognitiva e no nível de excitação no momento da administração do medicamento na enfermaria (223). Existem também várias ferramentas de monitoramento mais longas que são projetadas para serem preenchidas pelos enfermeiros no final de cada turno, incluindo a Delirium Observation Screening Scale (DOS) 224 e a Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) 225. Para a maioria das ferramentas de monitoramento, a sensibilidade ou a especificidade são limitadas, portanto, é recomendado que uma pontuação positiva com qualquer uma dessas ferramentas seja acompanhada com uma ferramenta episódica mais definitiva ou com avaliação diagnóstica.

Avaliação do delirium na UTI. Numa revisão sistemática (226) que incluiu 36 estudos de pacientes de UTI e 5 diferentes ferramentas de avaliação de delirium, o CAM para a UTI (CAM-ICU) e o Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) mostraram-se os mais válidos e confiáveis ferramentas para avaliação de delirium em adultos gravemente enfermos. O CAM-ICU foi projetado especificamente para uso em pacientes críticos, incluindo aqueles em ventilação mecânica (227), quando há suspeita de delirium; no entanto, os desenvolvedores da ferramenta recomendam que a avaliação seja realizada uma ou mais vezes ao dia. O CAM-ICU compreende os quatro itens do CAM e um algoritmo de pontuação, com a diferença de que a atenção e o pensamento desorganizado são avaliados por meio de testes cognitivos curtos incorporados e perguntas de entrevista sim/não. Numa meta-análise de 9 estudos incluindo 969 pacientes, o CAM-ICU teve uma sensibilidade combinada de 80% e uma especificidade combinada de 96% 228.

O ICDSC229 compreende oito recursos: nível de consciência, desatenção, desorientação, psicose, alterações psicomotoras, alterações da fala ou do humor, distúrbios do ciclo vigília-sono e flutuação de sintomas. Cada item é classificado como 0 (ausente) ou 1 (presente) ao final de cada turno de enfermagem, com pontuação ≥4 considerada indicativa de delirium. Numa meta-análise de 4 estudos incluindo 361 pacientes, o ICDSC teve uma sensibilidade combinada de 74% e uma especificidade de 82% 228.

Ambas as ferramentas foram recomendadas pelas Diretrizes de Prática Clínica de Dor, Agitação e Delirium 2013 (PAD 178) e as Diretrizes de Prática Clínica 2018 para a Prevenção e Tratamento da Dor, Agitação / Sedação, Delirium, Imobilidade e Perturbação do Sono em Pacientes Adultos em a UTI (PADIS 179) para uso em pacientes críticos ventilados.

**Ferramentas de triagem ultrarrápidas**.

Estas ferramentas são projetadas para serem usadas para avaliar rapidamente o paciente à beira do leito, normalmente levando menos de um minuto para administrar. Eles podem ser usados ​​para uma breve avaliação, seguida por uma avaliação mais detalhada, se positiva. Por exemplo, o Delirium Triage Screen avalia a capacidade de um paciente de soletrar a palavra "almoço" ao contrário e também observa se ele tem um nível alterado de excitação; tem boa sensibilidade e especificidade moderada (215). O Ultra Brief 2 Item Screener (UB-2) foi projetado como uma tela de delírio de 2 itens e <1 minuto, consistindo em 2 perguntas: "Por favor, diga-me o dia da semana?" e "Por favor, diga-me os meses do ano regressivos, começando em dezembro?" Se qualquer das perguntas for respondida incorretamente, suspeita-se de delirium e uma ferramenta episódica mais definitiva é realizada230. A ferramenta Pergunta Simples para Avaliação Fácil da Consciência (SQEEC) envolve pedir ao paciente para nomear um lugar que gostaria de visitar e que não tenha visitado antes e, em seguida, descrever como faria a viagem. No estudo de avaliação inicial, essa questão apresentou boa sensibilidade e especificidade (231). Ferramentas baseadas em testes cognitivos não são apropriadas para monitoramento regular devido aos efeitos da prática e à carga do paciente.

**Avaliação fenomenológica ou neuropsicológica detalhada.**

A ferramenta Delirium Rating Scale- revista-98 (DRS-R98 )232 é uma ferramenta de avaliação fenomenológica detalhada que consiste em 16 itens (13 para gravidade e 3 para diagnóstico) e leva 20-30 minutos para ser realizada. Vários domínios são cobertos, incluindo distúrbios do ciclo vigília-sono, alucinações, labilidade de afeto, atenção e capacidade visuoespacial. O DRS-R98 fornece uma pontuação numérica relacionada tanto à presença quanto à gravidade dos itens avaliados e fornece um bom equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, com alta confiabilidade, especialmente quando usado em investigações longitudinais (233). O DRSR98 é frequentemente usado como parte de uma avaliação de padrão de referência formal, com seus recursos sendo usados ​​para informar os critérios do DSM-IV ou DSM-5. O Teste Cognitivo para Delirium (234) compreende uma bateria de testes de 5 domínios que abrangem orientação, atenção, memória, compreensão e vigilância. Este teste foi validado em pacientes de UTI, apresentando alta sensibilidade e especificidade. O DelApp é um teste computadorizado e objetivo de despertar e atenção que é implementado em um smartphone e é para uso na população geral e em pacientes de UTI. Estudos de caso-controle mostram alta sensibilidade e especificidade de moderada a alta de DelApp na detecção de delirium (235,236).

Avaliando a gravidade do delirium. A gravidade do delirium é um conceito complexo relacionado à escala de vários parâmetros potenciais, como a extensão do comprometimento cognitivo, o nível de excitação, a duração do delirium, o número de critérios de delirium presentes e o nível de sofrimento experimentado pelos pacientes (237) . Os três instrumentos principais mais utilizados são os instrumentos baseados no CAM207, o DRS-R98 (ref.232) e o Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) (238). O escore CAMSeverity (CAM-S) (239) foi projetado para quantificar a intensidade dos sintomas de delirium em uma escala de 0–7 na forma curta e de 0–19 na forma longa. O MDAS é uma escala nominal de 10 itens e 4 pontos (0–3) com uma faixa de 0 a 30 (ref.238). O MDAS e o DRS-R98 (ref.237) são usados ​​para avaliação do delirium, bem como para medir a gravidade do delirium. Embora a gravidade do delirium, medida por essas ferramentas de gravidade do delirium, seja considerada associada a resultados piores, como mortalidade ou prejuízo cognitivo em longo prazo, isso não é conhecido. Além da duração do delirium como um índice de gravidade (3.240), nenhuma outra medida de gravidade foi correlacionada com mortalidade ou declínio cognitivo.

**Investigações clínicas de delirium**

A avaliação inicial do delirium envolve uma revisão geral detalhada que considera os vários gatilhos possíveis para a síndrome do delirium. Portanto, a investigação envolve inicialmente vários testes clínicos padrão, como exames de sangue de rotina e exames radiológicos, que são guiados até certo ponto pelas características de apresentação verificadas a partir da história médica e do exame físico do paciente. É importante ressaltar que algumas apresentações de delirium são causadas por distúrbios primários do sistema nervoso central e, em uma minoria dos casos em que as características sugerem essa possibilidade, vários testes específicos do cérebro, incluindo tomografia computadorizada e ressonância magnética, EEG, punção lombar e testes de anticorpos para encefalite autoimune , são indicados (241). A tomografia computadorizada para todos os casos de delirium não é justificável; por exemplo, em um estudo de 1.653 pacientes com delirium (idade mediana de 80 anos, intervalo interquartil 71-86, 54% do sexo masculino) internados no hospital em um período de 18 meses, entre os pacientes que receberam tomografias, apenas 11% tiveram tomografia computadorizada positiva achados, com a hemorragia sendo a etiologia mais comum que contribui para o delirium (242).

Estudos de pesquisa indicam a possibilidade de expansão futura de investigações específicas do cérebro para o diagnóstico de delirium na prática clínica. A neuroimagem funcional utilizando varreduras de perfusão por TC e RM revelou fluxo sanguíneo cerebral reduzido, oxigenação cerebral e anormalidades na captação de glicose que podem estar relacionadas ao delírio (243). Uma revisão sistemática atualizada sugeriu uma associação consistente de delirium com hiperintensidade da substância branca (243). Mais recentemente, um padrão único de hipometabolismo de glicose cerebral foi observado em exames de FDG-PET de pacientes hospitalares com delirium (46). Essas alterações foram resolvidas com a resolução do delírio, ao passo que persistiram em pacientes com demência (244).

As recomendações das diretrizes atualmente sugerem que o EEG deve ser realizado se houver suspeita de estado epiléptico não convulsivo e que a punção lombar deve ser realizada quando houver suspeita de infecção do sistema nervoso central ou doenças autoimunes (241). Em um estudo, as anormalidades do EEG em idosos frágeis hospitalizados com delirium revelaram lentidão occipital, potência de pico e diminuição alfa, aumento da potência delta e teta e aumento da proporção de onda lenta durante estados delirantes ativos (245). Além disso, as medidas de EEG se correlacionaram significativamente com o desempenho cognitivo e a gravidade do delirium (245).

Correlatos neurofisiológicos de delirium foram estudados usando EEG e EEG quantitativo em pequenas coortes de pacientes (246,247). Em uma coorte de pacientes de cirurgia cardiotorácica não sedados, o registro EEG de olhos fechados com dois eletrodos em uma derivação frontal-parietal poderia distinguir pacientes delirantes de não delirantes246. Em um estudo retrospectivo de caso-controle, o EEG quantitativo pôde distinguir pacientes com delir de não delirantes com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 99% 247. Embora os avanços em imagens neurofuncionais e neurofisiologia possam expandir nossa compreensão da fisiopatologia do delirium e a base mecanística de possíveis tratamentos futuros, o papel do EEG no rastreamento e diagnóstico do delirium permanece indefinido.

**Desafios na detecção de delirium**

O delirium permanece grosseiramente subdiagnosticado e não detectado (248), com menos da metade dos casos de delirium no hospital tipicamente sendo detectados (248). Existem várias razões para o subdiagnóstico, incluindo, entre outros, uma falta geral de treino em delirium em todos os níveis, incluindo na educação de graduação (249), atitudes como a percepção de que o delirium não é "propriedade" (isto é, a responsabilidade de) certas especialidades ou grupos de profissionais (250), o uso de termos alternativos imprecisos, como 'confusão' e a falta de percepção da importância do delírio. Agora está claro que a implementação bem-sucedida da detecção, tratamento e redução de risco do delirium é um desafio complexo (251), exigindo um programa educacional que aborda atitudes e habilidades, apoiado por auditoria, e usando ferramentas com implementabilidade comprovada e adaptadas à população para ser testado. Um estudo usando metodologia de melhoria de qualidade para desenvolver uma via digital demonstrou a promessa desta abordagem combinada para melhorar a avaliação e detecção do delirium (252).

Ao abordar os desafios envolvidos na obtenção de taxas satisfatórias de detecção de delirium, é útil considerar diferentes configurações e os diferentes estágios da jornada do paciente. O delirium é uma emergência médica comum, afetando aproximadamente 25% dos pacientes médicos mais velhos16. Delirium também é comum após cirurgia eletiva em pacientes mais velhos. Portanto, é razoável avaliar proativamente o delirium nessas populações e ambientes em pontos-chave da jornada, incluindo na admissão e após a cirurgia, usando uma ferramenta episódica curta, como o 4AT ou bCAM. O delirium também surge comumente em pacientes internados após a admissão, mas não é viável usar testes episódicos regularmente (uma ou mais vezes ao dia) por longos períodos nesses pacientes devido à carga do paciente e aos efeitos da prática do teste cognitivo. O uso de ferramentas de monitoramento principalmente observacionais, como o NEWS2 ou a Escala de Observação do Delirium, é mais adequado, com ferramentas episódicas ou uma avaliação clínica sendo usada se delirium for detectado com a ferramenta de monitoramento. Uma combinação de NEWS2 para monitoramento e 4AT para avaliação mais detalhada é recomendada em todo o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido em pacientes de alto risco222. Outro modelo que foi implementado no tratamento de fraturas de quadril é usar a ferramenta Single Question in Delirium (SQiD) seguida pelo 4AT se positivo (253). Pacientes de UTI apresentam desafios específicos e ferramentas personalizadas, como o CAM-ICU e o ICDSC, são recomendadas. A Network for Investigation of Delirium: Unifying Scientists (NIDUS) é um excelente recurso para a triagem do delirium e ferramentas de gravidade. Ferramentas e recursos específicos para delirium na UTI podem ser encontrados no Centro de Doenças Críticas, Disfunção Cerebral e Sobrevivência (CIBS).

**Prevenção**

**Intervenções não farmacológicas.**

Há boas evidências de que intervenções multicomponentes podem reduzir o risco de delirium incidente em pacientes internados em hospitais de risco, e tais intervenções são recomendadas nas diretrizes da Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN )241. Os pacotes de intervenção variam entre os estudos, mas incluem componentes como fisioterapia, reorientação, estimulação cognitiva, mobilização precoce, promoção não farmacológica do sono, correção de deficiências sensoriais, identificação e tratamento de causas subjacentes ou complicações pós-operatórias, gestão de dor, prevenção da constipação, hidratação, nutrição e fornecimento de oxigênio (Quadro 2).

O Hospital Elder Life Program (HELP) é um protocolo multicomponente de prevenção do delirium que aborda sistematicamente a deficiência visual e auditiva, imobilidade, desorientação, privação do sono (não farmacológica) e desidratação. A intervenção é realizada por uma equipa que inclui enfermeiras treinadas, médicos e voluntários. Em um estudo prospectivo pareado (ensaio não randomizado controlado) envolvendo 852 pacientes clínicos gerais ≥70 anos de idade (254), o protocolo HELP resultou em uma redução absoluta de 5% no risco de desenvolver delirium. Uma meta-análise de 2018 de 14 estudos HELP confirmou amplamente esses achados e encontrou uma taxa reduzida de quedas255. Em 2013, o HELP foi expandido com a adição de protocolos que tratam de hipóxia, infecção, dor e constipação porque esses aspectos foram incluídos nas diretrizes de 2010 do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) do Reino Unido sobre prevenção, diagnóstico e tratamento do delirium256. Outro estudo envolvendo 126 pacientes no pós-operatório de cirurgia de quadril (257) descobriu que uma consulta geriátrica proativa, que foi projetada para identificar e minimizar os fatores de risco de delirium, como exposição a medicamentos deliriogênicos, cateteres urinários, imobilidade e nutrição inadequada, reduziu a incidência de delirium em 18%. Uma meta-análise de 2020 de 8 ensaios clínicos randomizados envolvendo 2.105 pacientes em ambientes médicos, cirúrgicos e de UTI descobriu que os protocolos de prevenção de delirium reduziram o risco geral de delirium (razão de risco 0,53; IC 95% 0,41-0,69) 258, sem evidências claras de um efeito na duração do delirium, tempo de internação, quedas ou mortalidade; 3 dos 8 estudos foram realizados com base no protocolo HELP. Em uma comparação planejada, não houve diferença entre os protocolos baseados em HELP e outros, sugerindo que os protocolos que não requerem voluntários podem ser tão eficazes quanto aqueles que usam voluntários. Em apoio a essa conclusão, um estudo mostrou que a fidelidade a um protocolo abrangente de prevenção do delirium na prática de rotina poderia ser alcançada sem voluntários (259). Uma revisão da Cochrane examinou as evidências para a prevenção do delirium no cuidado institucional de longo prazo (260); três ensaios clínicos randomizados e controlados por cluster foram considerados, nenhum dos quais incluiu intervenção farmacológica e apenas um estudo identificou a revisão de medicamentos conduzida por farmacêutico como uma intervenção que provavelmente evitou o delirium.

A UTI é um ambiente particularmente deliriogênico, com os pacientes expostos a mais de dez fatores de risco de delirium (em média) durante sua doença crítica (261), muitos dos quais são passíveis de modificação. Embora muitos fatores de risco da linha de base, como idade avançada, não sejam modificáveis, outros podem ser tratados (18). A deficiência visual e auditiva (27), por exemplo, pode ser melhorada com óculos e aparelhos auditivos e o risco de delírio devido à deficiência cognitiva basal pode ser mitigado por reorientação frequente. Além disso, muitos fatores de risco agudos podem ser evitados ou reduzidos. A imobilidade pode ser evitada minimizando o uso de restrições físicas e empregando protocolos de mobilidade precoce; hipovolemia, anormalidades eletrolíticas e infecção são passíveis de intervenções agudas; e o risco atribuível aos sedativos deliriogênicos, como os benzodiazepínicos, pode ser evitado minimizando a sedação em geral e usando medicamentos alternativos (262).

Estudos em ambiente de terapia intensiva mostraram que terapia física e ocupacional precoce durante pausas diárias na sedação em pacientes de UTI médica ventilados mecanicamente, em comparação com o grupo de controle de interrupção diária da sedação com terapia ordenada pela equipe de atenção primária (cuidados habituais) , levou a uma duração de delirium mais curta na UTI (mediana de 2,0 dias, intervalo interquartil 0,0-6,0 para o grupo de intervenção versus 4,0 dias, 2,0-8,0 para o grupo de controle; P = 0,02) (263). Da mesma forma, a mobilização precoce de pacientes cirúrgicos na UTI levou à melhora do estado funcional e menos dias passados ​​na UTI com delirium em comparação com o grupo de controle (tratamento padrão) (P = 0,0161) 264. Essas estratégias preventivas foram agrupadas em um processo de cuidado, como o bundle ABCDEF, que promove o despertar e a respiração espontânea de pacientes móveis265. A conformidade com o pacote ABCDEF está associada a um risco reduzido de delirium no dia seguinte (OR ajustado 0,60; IC 95% 0,49-0,72) e vários outros resultados importantes em pacientes criticamente enfermos266 (Fig. 6). Trabalhos adicionais que quantifiquem a eficácia e a magnitude dos possíveis benefícios de tais pacotes precisam ser confirmados em estudos prospectivos randomizados apropriados (267).

**Intervenções farmacológicas.**

Vários estudos avaliaram a possibilidade de que os medicamentos antipsicóticos possam ser eficazes na prevenção do delirium em pacientes de alto risco. Uma revisão sistemática de 2019 examinou 14 ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais prospectivos comparando medicamentos antipsicóticos com placebo ou outros medicamentos antipsicóticos (por exemplo, medicamentos antipsicóticos de primeira geração em comparação com medicamentos antipsicóticos de segunda geração ou atípicos) 268, concluindo que a evidência não apóia o uso de haloperidol ou antipsicóticos de segunda geração para a prevenção do delirium (268). Os estudos que avaliaram a melatonina foram em sua maioria pequenos, com considerável heterogeneidade metodológica, e mostraram efeitos mistos na prevenção do delirium (269). Uma revisão da Cochrane publicada em 2016 não encontrou evidências claras de que os inibidores da colinesterase, medicação antipsicótica ou melatonina foram eficazes na prevenção do delirium em pacientes não UTI (270).

**Gestão**

Com o delirium afetando pelo menos um em cada sete pacientes hospitalizados em geral e cerca de metade dos pacientes de UTI, o tratamento do delirium é uma parte importante da carga de trabalho de um hospital. O tratamento do delirium é complexo, pois envolve o endereçamento de múltiplos domínios (241,262). Esta abordagem de múltiplos domínios pode ser resumida da seguinte forma: abordando os frequentemente múltiplos gatilhos de delirium (81), corrigindo distúrbios fisiológicos, tratando os sintomas de delirium incluindo angústia, comunicando-se com o paciente e cuidadores e abordando os riscos atuais e futuros associados ao delirium. Abordar cada um desses domínios requer cuidados sistemáticos altamente qualificados de uma equipe multidisciplinar.

O tratamento do delirium é tradicionalmente apresentado como duas abordagens diferentes: abordagens ‘não farmacológicas’ e ‘farmacológicas’. No entanto, essa ideia é falha, pois a abordagem não farmacológica é, na verdade, uma abordagem de múltiplos domínios que pode incluir o uso de medicamentos para tratar alguns aspectos da síndrome do delirium, como a agitação intensa. A abordagem farmacológica é conceitualmente desenhada a partir de abordagens de tratamento com base em drogas em outras condições, como depressão e doença bipolar, e é baseada na prescrição de um medicamento ou combinação de medicamentos para tratar o delirium como uma síndrome, em vez de no tratamento de sintomas individuais. A abordagem farmacológica não é suportada pelas diretrizes atuais ou pelas evidências; ou seja, não há consenso de que o delirium diagnosticado deva ser tratado com um ou mais medicamentos. Em vez disso, a abordagem farmacológica é principalmente um conceito que tem sido aplicado em ensaios clínicos. Na prática, o tratamento em vários domínios (que raramente pode envolver o tratamento com drogas) é a base de todo tratamento do delirium e seu uso em diferentes ambientes é discutido abaixo.

**Tratamento de delirium em vários domínios**

**Tratamento em ambientes gerais.**

A abordagem de tratamento de múltiplos domínios tem sido defendida por muito tempo em diretrizes e livros didáticos, mas, surpreendentemente, apenas três ensaios clínicos randomizados testando sua eficácia foram publicados (241), com nenhum desses estudos mostrando um efeito global significativo do tratamento. Um estudo de 174 pacientes de medicina geral mais velhos envolveu uma intervenção abrangente e personalizada, incluindo avaliação geriátrica detalhada, fisioterapia, assistência com orientação, suporte nutricional e uso de medicamentos antipsicóticos atípicos se sintomas psicóticos estivessem presentes e inibidores da colinesterase em pacientes com comprometimento cognitivo significativo (271). Embora este estudo não tenha encontrado um efeito geral nos desfechos primários de mortalidade ou institucionalização, a intervenção resultou em melhora mais rápida no delirium e no funcionamento cognitivo do que no grupo de controlo que recebeu os cuidados habituais. Dada a falta de estudos e de evidências definitivas da eficácia do tratamento com vários domínios, as recomendações sobre o tratamento geral do delirium baseiam-se no consenso de especialistas, e não em evidências de ensaios.

O tratamento do delírio em vários domínios envolve amplamente intervenções que não incluem terapia farmacológica diferente daquela usada para tratar as causas subjacentes presumidas (por exemplo, antibióticos para infecções). Agentes antipsicóticos ou outros medicamentos não são recomendados como parte da rotina do tratamento específico para delirium, mas podem ser considerados se houver sofrimento intratável para o qual outras abordagens não tiveram sucesso. Tal como acontece com outros aspetos do tratamento do delirium, faltam evidências sobre a implementação ideal do tratamento. No entanto, há um interesse crescente em abordagens de melhoria da qualidade, que parecem ser promissoras. Por exemplo, uma combinação de educação da equipa e uso do pacote Think, Investigate, Manage, Engage (TIME) (241), que visa ações de tratamento do delirium nas primeiras 2 horas após o diagnóstico, levou a melhorias na avaliação das causas do delirium e fatores exacerbantes (272). Além disso, intervenções educativas podem levar a melhorias no processo de cuidado; uma revisão sistemática de 42 estudos envolvendo intervenções educacionais descobriu que 90% desses estudos demonstraram um efeito benéfico em uma ou mais medidas, algumas das quais estavam relacionadas ao fornecimento de tratamento para delirium (273). Embora faltem evidências definitivas, essas revisões sugerem que as intervenções educacionais podem ser uma abordagem eficaz para melhorar a implementação que deve ser avaliada em estudos maiores.

**Tratamento na UTI.**

Vários estudos examinaram a eficácia do tratamento do delírio em vários domínios na UTI, com foco predominantemente no pacote ABCDEF (conforme descrito acima) (Tabela 1).

**Tratamento farmacológico do delirium**

**Tratamento em ambientes não UTI.**

Em contraste com o número muito pequeno de estudos que examinam abordagens de múltiplos domínios para o tratamento do delirium, vários estudos examinaram as drogas como um tratamento independente para o delirium. A síndrome do delirium, mais do que características particulares do delirium, como agitação ou psicose, tem sido o principal critério de elegibilidade para inclusão nesses estudos; ou seja, o delirium foi considerado uma entidade única em ensaios clínicos randomizados de tratamentos medicamentosos. A justificativa é que determinadas anormalidades neuroquímicas, como transmissão dopaminérgica excessiva ou transmissão colinérgica reduzida, são consideradas presentes no delirium e, portanto, a síndrome é responsiva a drogas que agem sobre essas anormalidades. No entanto, essa base teórica é questionável, dado o provável envolvimento de múltiplos mecanismos neurobiológicos na patogênese do delirium, conforme descrito acima.

Os agentes antipsicóticos são a classe de drogas mais estudada para o tratamento do delirium. Uma revisão Cochrane de 2018 de agentes antipsicóticos para o tratamento de delirium em pacientes não UTI relatou achados de 9 estudos envolvendo 727 participantes (274). Os dados foram geralmente de baixa qualidade, com os agentes antipsicóticos não tendo efeito sobre a gravidade do delírio, resolução dos sintomas ou mortalidade. Dados sobre duração, tempo de internação, destino de alta ou QV estavam faltando, e o relato de efeitos adversos estava ausente ou pobre. Da mesma forma, uma revisão de 19 estudos em 2019 (alguns dos quais incluíram pacientes na UTI) não encontrou nenhum efeito dos agentes antipsicóticos na duração ou gravidade do delírio ou na permanência (275). Os medicamentos antipsicóticos e os benzodiazepínicos são amplamente utilizados para o tratamento do delirium em cuidados paliativos. Uma revisão Cochrane de 2020 de quatro ensaios que testaram o tratamento medicamentoso para delirium em adultos com doenças terminais (276) descobriu que a eficácia da terapia medicamentosa não era clara devido à qualidade das evidências nesses estudos, principalmente de baixa a muito baixa; no entanto, houve alguma evidência de efeitos adversos do haloperidol e da risperidona.

Os inibidores da **colinesterase** também foram sugeridos como um tratamento para o delirium, mas as evidências atuais sugerem que esses medicamentos não são eficazes (277). Uma revisão sistemática da Cochrane de 2018 em ambientes não UTI identificou apenas um estudo elegível incluindo apenas 15 pacientes, portanto, não havia evidência suficiente de eficácia ou de efeitos adversos (278). A melatonina e o ramelteon agonista do receptor de melatonina também foram avaliados como um tratamento para o delírio (especificamente, a interrupção do ciclo vigília-sono), mas nenhuma evidência consistente apoiando o uso desses agentes na prática clínica surgiu até o momento. Um pequeno estudo avaliando o agonista do receptor α2-adrenérgico clonidina mostrou que a intervenção era segura, mas o estudo foi insuficiente e não mostrou efeito sobre o delirium (279). Um estudo de dexmedetomidina como terapia de resgate (quando o haloperidol falhou) para agitação secundária ao delirium em pacientes criticamente enfermos não ventilados (280) mostrou que a dexmedetomidina tinha melhor eficácia, segurança e perfil de custo-benefício do que o haloperidol281. Em conclusão, o consenso atual é que as drogas não devem ser utilizadas no tratamento do delirium como síndrome. Faltam estudos que examinem o uso de drogas como tratamento específico para perturbações psicóticas ou afetivas angustiantes no contexto do delírio. No entanto, o consenso de especialistas apóia um papel limitado dos medicamentos para o tratamento do sofrimento intratável em pacientes com delirium quando outras medidas foram ineficazes (241).

**Tratamento em ambientes de UTI.**

Embora benéfico, o manejo não farmacológico nem sempre é eficaz na prevenção ou tratamento do delirium e, portanto, os médicos frequentemente tentam controlar o delirium com agentes farmacológicos. A eficácia dos medicamentos antipsicóticos, mais comumente usados ​​para controlar o delirium na UTI281, foi avaliada em vários estudos randomizados. Um estudo de viabilidade em 103 pacientes ventilados mecanicamente com ou sem delirium que foram aleatoriamente designados para tratamento com haloperidol, ziprasidona ou placebo (282) não encontrou diferença nos resultados entre os grupos de tratamento. Outro estudo comparou haloperidol e placebo em 142 pacientes de UTI ventilados mecanicamente que estavam delirando ou com alto risco de delirium e descobriu que o número de dias vivos sem delirium ou coma foi semelhante nos dois grupos de tratamento, embora a ocorrência de agitação tenha sido menor no grupo haloperidol (160). Com base nesses dados, as diretrizes PADIS da Society of Critical Care Medicine (SCCM) fizeram a seguinte recomendação: “Sugerimos não usar rotineiramente haloperidol [ou] um antipsicótico atípico ... para tratar delirium (recomendação condicional, evidência de baixa qualidade)” 262.

Depois que as últimas diretrizes do SCCM PADIS foram lançadas em 2018, o estudo Modificando o Impacto da Disfunção Neuropsicológica - EUA (MIND - EUA )159, o maior estudo randomizado para examinar drogas antipsicóticas para o tratamento de delirium durante doença crítica, foi publicado. O MIND- USA comparou haloperidol, ziprasidona e placebo em 566 pacientes de UTI com delirium e não encontrou efeitos de tratamento significativos nos desfechos primários, incluindo o número de dias vivos e sem delirium ou coma (Fig. 7), ou em vários desfechos secundários, incluindo duração de delirium, delirium hipoativo ou delirium hiperativo.

Além disso, uma revisão sistemática de 2019 de 16 ensaios clínicos randomizados e 10 estudos observacionais não encontrou diferenças nos resultados (como gravidade do delirium, estado de sedação, duração do delirium, tempo de internação hospitalar, funcionamento cognitivo ou mortalidade) entre haloperidol e medicamentos antipsicóticos de segunda geração versus placebo (283).

Apenas um estudo controlado por placebo descobriu que um agente antipsicótico pode ser eficaz como tratamento para delirium (284). Neste ensaio, 36 pacientes de UTI com delirium que estavam recebendo haloperidol foram aleatoriamente designados para tratamento com o antipsicótico atípico quetiapina ou placebo, com o tratamento com quetiapina resultando em um tempo mais curto para a primeira resolução do delirium do que o placebo. Um estudo confirmatório maior é necessário antes que a quetiapina possa ser recomendada como tratamento de rotina para delirium na UTI.

Três ensaios randomizados multicêntricos separados (285-287) descobriram que pacientes de UTI ventilados mecanicamente que são sedados com o agonista do receptor α2-adrenérgico dexmedetomidina de ação central apresentam menos delírio do que aqueles sedados com agentes GABAérgicos, como benzodiazepínicos ou propofol (Fig. 8). Em um estudo controlado por placebo para avaliar se a dexmedetomidina foi eficaz no tratamento do delirium agitado que estava prevenindo a extubação em 74 pacientes de UTI ventilados mecanicamente288, o delírio foi resolvido 16 horas (40%) mais cedo e a extubação ocorreu mais cedo (mediana de 17 horas) entre os pacientes tratados com dexmedetomidina do que naqueles que receberam placebo. As diretrizes do SCCM PADIS, portanto, recomendaram “usar dexmedetomidina para delirium em adultos ventilados mecanicamente onde a agitação impede o desmame / extubação (recomendação condicional, evidência de baixa qualidade)” 262.

Uma revisão Cochrane de intervenções farmacológicas para o tratamento de delirium em adultos gravemente enfermos incluiu 9 ensaios e 727 participantes de serviços médicos, cirúrgicos e de cuidados paliativos274. Esta revisão descobriu que, em comparação com o tratamento com medicamentos não antipsicóticos, os medicamentos antipsicóticos não reduziram a gravidade do delirium (diferença média padrão -1,08, IC 95% -2,55 a 0,39); evidência de qualidade muito baixa), não teve efeito na resolução dos sintomas de delirium e não alterou a mortalidade (274). Além disso, não houve diferença na resposta entre os antipsicóticos típicos e atípicos (diferença média padrão –0,17, IC 95% –0,37 a 0,02; evidência de baixa qualidade) 274. Devido a dados insuficientes, a associação da exposição a medicamentos antipsicóticos com a duração alterada do delirium ou outros resultados relevantes do paciente não pôde ser avaliada.

**Considerações COVID-19**

Evidências atuais sugerem que o feixe ABCDEF é eficaz em encurtar a duração do delirium (266.289.290). À luz dessa evidência, o SCCM fez a seguinte recomendação nas Diretrizes PADIS 2018 do SCCM (262): “Sugerimos o uso de uma intervenção multicomponente não farmacológica que se concentre (mas não se limite a) reduzir os fatores de risco modificáveis para delirium, melhorar a cognição e otimizar o sono, a mobilidade, a audição e a visão em adultos gravemente enfermos (recomendação condicional, evidência de baixa qualidade). ” Essa evidência foi classificada como de baixa qualidade nas diretrizes devido à falta de estudos randomizados.

Apesar das melhores práticas conhecidas, na era do COVID-19, alguns especularam que os medos racionais e irracionais dos prestadores de cuidados de saúde podem afetar o cuidado usual, uma vez que podem experimentar um conflito entre servir aos outros e manter o bem-estar pessoal (291). A incerteza quanto ao curso clínico de COVID-19 e as mudanças nas atitudes do profissional de saúde e no comportamento de rotina podem prejudicar a adesão ao bundle ABCDEF (292). A redução da adesão pode resultar de mudanças na hierarquia de cuidados intensivos, prioridades e composição da equipe da UTI e da escassez substancial de equipamentos de proteção individual, que causam uma presença física reduzida e / ou restrita à beira do leito, favorecendo um aumento da profundidade de sedação e uso de bloqueio neuromuscular que exacerba a escassez de medicamentos e requer o uso prolongado de recursos limitados de ventilação (292). Os primeiros estudos em coortes de COVID-19 sugerem que o uso de benzodiazepínicos para sedação na UTI está se tornando mais difundido, com 86% dos pacientes recebendo midazolam e uma prevalência de delirium de 65% em um estudo de uma coorte francesa de 58 pacientes com COVID- 19 (ref.293). **As razões exatas pelas quais os pacientes com COVID-19 parecem desenvolver um fenótipo de delirium grave não são claras, mas as razões potenciais incluem invasão direta do sistema nervoso central, indução de mediadores inflamatórios do sistema nervoso central, efeitos secundários de falha de outro sistema de órgãos, efeito de estratégias sedativas, prolongada tempo de ventilação mecânica, imobilização e outros fatores ambientais necessários com consequências infelizes, incluindo isolamento social e quarentena sem família (**294).

Os adultos mais velhos, especialmente aqueles que residem em lares de idosos, são particularmente vulneráveis às práticas de isolamento e desvios do padrão de atendimento durante a pandemia de COVID-19; no entanto, apesar dessa vulnerabilidade aumentada, nem as alterações do estado mental nem o rastreamento do delirium fazem parte do COVID-19 avaliação (295). À luz disso, alguns têm defendido uma abordagem colaborativa para prevenção e tratamento do delirium com uma redução na adesão às diretrizes de cuidado estabelecidas, o que beneficiará não apenas os pacientes atuais, mas também os futuros, especialmente quando os recursos são escassos (296).

**Qualidade de vida**

O delirium está fortemente associado a vários resultados adversos. Esses resultados podem ser efeitos de curto prazo, como quedas, pneumonia por aspiração, angústia e outros eventos que ocorrem durante o delirium ou nos dias seguintes ao delirium (2.297.298), ou aumento da mortalidade em curto prazo (27.240.248.299). Também existem evidências de uma associação entre delirium e piores desfechos em longo prazo, como aumento da mortalidade em 1 ano e incapacidade (300, 301). Ainda não está claro se componentes específicos da síndrome do delirium são melhores em prever resultados ruins do que outros. Por exemplo, em uma revisão sistemática, a redução aguda da excitação (acima do nível de coma), que é virtualmente diagnóstico de delirium (198), foi associada a um aumento de seis vezes na mortalidade hospitalar em 30 dias (302). Outro estudo descobriu que a duração do delirium hipoativo, mas não a do delirium hiperativo, foi associada a uma pior função cognitiva em longo prazo entre os pacientes criticamente enfermos com delirium (303). A influência potencial da etiologia do delirium, como medicamentos, infecção ou outras causas, nos desfechos foi explorada em um pequeno número de estudos, com achados mistos (51,81). No entanto, todos esses resultados adversos têm um papel importante na QV do paciente.

Pacientes com doenças agudas e críticas sofrem de redução da QV como consequência de suas doenças (304–306), e o delírio é um importante fator de risco devido à disfunção cognitiva persistente, incapacidade funcional e piora da saúde mental (Fig. 9). Embora nem todos os pacientes criticamente enfermos experimentem delirium, aqueles com delirium durante a admissão a uma UTI clínica ou cirúrgica relataram QV inferior (usando o questionário Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36)) após a alta do que aqueles sem delirium (307.308 ) Reduções semelhantes na QV também ocorreram em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas ou pacientes com hemorragia intracerebral (309.310).

No entanto, nem todos os estudos mostraram uma redução da QV após o delirium (311,312). A QV é multidimensional, incluindo domínios físicos, cognitivos e psicológicos, bem como domínios não médicos, como relações interpessoais e situação de emprego (313–315). Instrumentos rotineiramente usados para avaliar a QV após delirium, como o questionário SF-36 (316.317) e seus derivados (318.319), podem ter sensibilidade variável na identificação de pequenas diferenças de QV clinicamente relevantes (320). Em geral, a redução da QV após o delirium é atribuível ao seu papel no desenvolvimento subsequente de disfunção neurocognitiva e piora da saúde mental.

Prejuízos na função cognitiva contribuem significativamente para a satisfação com a vida e a QV após a doença aguda (321). Estudos populacionais descobriram que pacientes sem demência no início do estudo que experimentam um episódio de delirium têm um risco muito maior de demência futura do que aqueles que não apresentam delirium. Por exemplo, um estudo populacional encontrou um risco quase nove vezes maior de demência em adultos ≥85 anos de idade 77 e delirium foi associado a pior funcionamento cognitivo em 1 ano em uma população de cuidados intensivos (3). Da mesma forma, em idosos submetidos à cirurgia de quadril, o delírio pós-operatório foi fortemente associado à disfunção neurocognitiva pós-operatória na forma de comprometimento cognitivo e declínio da memória (322). Além disso, os episódios de delirium também podem acelerar o declínio em pessoas com demência (323). Para pacientes com doença de Alzheimer preexistente, o desenvolvimento de delirium durante a hospitalização está fortemente associado a declínio cognitivo, institucionalização e mortalidade (3249. Além disso, o delirium foi implicado no desenvolvimento de comprometimento cognitivo de longo prazo (LTCI; uma forma de demência adquirida) em coortes de múltiplos pacientes (3.325), com estimativas de até dois terços dos pacientes com prejuízo substancial em 12 meses após um episódio de delirium (3.326.327) (Quadro 1). A duração do delirium em pacientes de UTI, mas não a exposição total a sedativos está associada a um risco de ILPI3. ILPI foi associada à redução da QV após doença crítica328–330 ou cirurgia de grande porte (331) e em pacientes sobreviventes de transplante de longo prazo (332). ILPI também está associada a redução do emprego 12 meses após a alta da UTI (333) e com situação de emprego após doença crítica, que é um importante contribuinte para a QOL334. estressor e carga para aqueles que experimentam delirium e ILPI, levando à perda de independência e afetando domínios não médicos importantes da QV.(Qualidade de vida)

**Delirium também foi associado a um risco aumenta**do de depressão subsequente, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (335,336) e essas morbidades psicológicas estão associadas a uma redução da QV (337). Em sobreviventes de lesão pulmonar aguda, a depressão está associada a uma menor satisfação com a vida (338) e o transtorno de estresse pós-traumático está associado a uma pior QV autorreferida (339). Além disso, a função executiva deficiente após doença crítica, uma característica fundamental da ILPI, está correlacionada com depressão e pior QV relacionada à saúde mental em sobreviventes de UTI340. Tanto a função cognitiva quanto a saúde mental são componentes integrais no QOL341 de um paciente, com ambos identificados como importantes resultados centrados no paciente por sobreviventes de doenças críticas e suas famílias342. **O delirium afeta tanto a função cognitiva quanto a saúde mental, prejudicando a QV e a recuperação funcional do paciente após a doença.**

Os efeitos duradouros do delírio vão além dos limites do cérebro. Delirium está associado com declínio funcional e pior incapacidade em idosos hospitalizados agudamente (343) e, para pacientes idosos admitidos com fratura de quadril, delirium pós-operatório está fortemente associado a declínio funcional futuro (322). Entre os pacientes criticamente enfermos admitidos em uma UTI médica, o desenvolvimento e a duração do delirium foram um preditor robusto de pior incapacidade subsequente entre os sobreviventes no ano seguinte à doença crítica (344). A incapacidade de retornar à vida normal devido a um declínio no estado funcional e agravamento da incapacidade após o delirium é um fator importante na QV de um paciente e continua sendo uma grande carga enfrentada por pacientes e cuidadores.

Poucos estudos avaliaram métodos para melhorar a QV após delirium. Uma intervenção geriátrica multimodal foi testada em pacientes mais velhos com doenças agudas e delirium e resultou em melhora da QV sem aumentar os custos gerais de saúde, com o uso de saúde no ano seguinte para ambos os grupos custando aproximadamente US $ 22.000 (ref.305). No entanto, ainda existe uma escassez de conhecimento sobre os fatores de risco modificáveis para redução da QV após delirium e uma escassez de estudos avaliando intervenções para melhorar a QV. Os prejuízos substanciais, às vezes permanentes, na QV que resultam do delirium necessitam de pesquisas futuras que, além da prevenção, devem se concentrar na descoberta de possíveis intervenções para melhorar a QV e abordar as consequências de longo prazo do delirium, incluindo ILPI e doença psiquiátrica comórbida.

**Outlook**

Nas últimas décadas, foi feito um grande progresso na compreensão da epidemiologia do delirium, incluindo os fatores de risco demográficos e clínicos, e no desenvolvimento de várias ferramentas de triagem clínica para detetar o delirium em ambientes médicos e cirúrgicos. Além disso, a compreensão da prevenção, tratamento e efeitos clínicos do delirium (ou seja, morbidades e mortalidade) melhorou.

**Categorização delirium**

O que permanece menos compreendido é se o delírio é uma condição singular que deve ser estudada independentemente do fenótipo ou etiologia ou é realmente um agrupamento de vários tipos de delírios que são melhor estudados como condições fisiológicas distintas. A pesquisa do delirium pode se beneficiar de uma categorização mais significativa, já que uma abordagem de tamanho único pode não ser a melhor tática para seguir em frente (345). Assim como outros distúrbios cerebrais foram subtipados em vários domínios, como fenótipo (em distúrbios de humor), achados neuropatológicos (em demências) ou etiologia (em acidentes vasculares cerebrais), alguns grupos categorizaram o delírio com base em várias características, como a predominante subtipo de atividade motora (hipoativa, hiperativa ou mista) 346 ou a etiologia, incluindo hipóxia, sepse, exposição a sedativos ou disfunção metabólica (por exemplo, disfunção renal ou hepática) 81. Ambos os esquemas têm sido úteis para o prognóstico, com o delírio hipoativo sendo associado a piores desfechos, incluindo maior mortalidade, maior tempo de internação, maior número de quedas e institucionalização, bem como menor QV76,346–352. Delirium associado a sedativos, sepse e hipóxia foi correlacionado com pior funcionamento cognitivo 1 ano após o evento delirium (81). Apesar dos avanços na exploração de agentes farmacológicos para a prevenção e tratamento do delirium, os sistemas de identificação atuais não permitem a heterogeneidade etiológica (ou seja, divisão) e, portanto, estão sujeitos ao viés em direção à hipótese nula (ou seja, que existem vários subtipos de delírio). Assim como "dividir" o delirium em subtipos pode ser útil para explorar a fisiopatologia, prevenção e tratamento do delirium, também pode ser igualmente vantajoso "agrupar" subtipos de delirium em certos ambientes para aumentar a defesa e a consciência da síndrome.

**Desafios de gestão**

O fracasso dos estudos de tratamento farmacológico pode estar relacionado à natureza heterogênea do delirium. Talvez uma intervenção farmacológica que funcione para um paciente com delirium não funcione para outro, pois pode haver processos fisiológicos distintos envolvidos que contribuem para a manifestação final do delirium. Dado que o delirium representa uma forma de disfunção cerebral aguda que representa um risco potencial para todas as pessoas em todo o mundo, a necessidade de compreender totalmente as etiologias e fisiopatologia do delirium, para modificar potencialmente os fatores de risco existentes e para melhorar as modalidades de tratamento continua a ser uma alta prioridade. A cascata de neuropatologia que leva do delírio à demência de início recente continua mal compreendida e pesquisas futuras devem explorar esta via importante com a máxima prioridade.

Desvendar rotas mecanísticas distintas que levam ao delírio deve permanecer uma importante prioridade do campo. Parece provável que algumas formas de delírio, como aquelas desencadeadas pela administração ou retirada de drogas específicas, podem desencadear um desequilíbrio neuroquímico suficiente para produzir um episódio de delírio, mas que pode ser facilmente revertido normalizando esses desequilíbrios. Em contraste, os insultos que produzem danos inflamatórios ou hipóxicos ao cérebro têm maior probabilidade de contribuir para os resultados de longo prazo. Portanto, a definição de mecanismos de disfunção cerebral aguda que também leva à lesão cerebral em modelos animais deve ser buscada para conduzir a identificação de alvos inflamatórios, metabólicos ou neuroquímicos plausíveis para intervenções para minimizar ou prevenir a lesão cerebral aguda durante a doença aguda.

**Desafios de implementação**

**Os principais desafios permanecem na implementação de métodos eficazes de detecção, prevenção e tratamento na prática clínica convencional.** Sem dúvida, esses desafios são devidos à cobertura geralmente pobre de delirium na educação e treinamento de médicos e enfermeiras (249), bem como aos consequentes baixos níveis de consciência e habilidade e falta de atitudes adequadas com respeito à 'propriedade' de cuidado do delirium como uma das condições médicas agudas mais comuns e graves (14.250). Outra questão importante é a falta de estudos de implementação clínica (353). Existem muitas ferramentas e estudos de validação, mas poucos estudos examinaram sua implementação (212.218.252). Esses estudos devem examinar as taxas de absorção das ferramentas e comparar suas taxas de detecção de delirium com os padrões de referência medidos localmente. Outra prioridade é o projeto e o teste de processos de tratamento de delirium de múltiplos domínios em configurações gerais, já que atualmente apenas três ensaios clínicos randomizados testaram o processo de tratamento recomendado por meio de diretrizes e declarações de posição. Essa lacuna extraordinária nas evidências é surpreendente, dada a alta prevalência de delirium em pacientes idosos hospitalizados. A eficácia dos protocolos multicomponentes na prevenção do delirium incidente está bem estabelecida, mas, novamente, há uma falta de estudos examinando a implementação eficaz na prática de rotina.