

Célia Natália Lemos Figueiredo

**Identificação de pacientes com delirium em contexto hospitalar através de algoritmos de *machine* *learning***

Dissertação de Mestrado

Mestrado em Engenharia de Sistemas

Trabalho realizado sob a orientação de

Professor/a Doutor/a Ana Cristina Silva Braga

Professor/a Doutor/a José António Briote Mariz

Outubro de 2021 (na última linha da capa)

**DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS**

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

**Licença concedida aos utilizadores deste trabalho**

[pode ser usada uma das váriaslicenças Creative Commons, ou outra conforme **Despacho RT - 31 /2019 - Anexo 3; apresenta-se abaixo um exemplo**]

https://licensebuttons.net/l/by-nc-nd/3.0/88x31.png

**Atribuição-NãoComercial-SemDerivações   
CC BY-NC-ND**

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

# Agradecimentos

Esta página é opcional para agradecimentos do autor podendo fazer referência a apoio financeiro, se aplicável.

Agradeço profundamente aos meus pais todo o apoio, confiança e pela oportunidade que me proporcionaram de prosseguir os meus estudos no ensino superior.

(Escolher uma das versões, consoante a língua de redação do trabalho)

**Despacho RT - 31 /2019 - Anexo 4**

**DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE**

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

**STATEMENT OF INTEGRITY**

I hereby declare having conducted this academic work with integrity. I confirm that I have not used plagiarism or any form of undue use of information or falsification of results along the process leading to its elaboration.

I further declare that I have fully acknowledged the Code of Ethical Conduct of the University of Minho.

**Título do Trabalho**

# Resumo

Na extensão máxima de uma página.

Palavras-Chave: 3 a 5 palavras, escritas por ordem alfabética

**Identificação de pacientes com delirium em contexto hospitalar através de algoritmos de *machine learning***

# Abstract

Na extensão máxima de uma página.

Keywords: 3 a 5 palavras, escritas por ordem alfabética

Índice

[Agradecimentos iii](#_Toc69124383)

[Resumo v](#_Toc69124384)

[Abstract vi](#_Toc69124385)

[Lista de Abreviaturas e Siglas viii](#_Toc69124386)

[Lista de Figuras [se aplicável] ix](#_Toc69124387)

[Lista de Tabelas x](#_Toc69124388)

[1. Introdução 1](#_Toc69124389)

[1.1 Enquadramento 1](#_Toc69124390)

[1.2 Objetivos 2](#_Toc69124391)

[1.3 Metodologia 2](#_Toc69124392)

[1.4 Estrutura da dissertação 2](#_Toc69124393)

[2. Revisão da literatura 3](#_Toc69124394)

[2.1 Machine Learning 3](#_Toc69124395)

[2.1.1 História e Evolução 3](#_Toc69124396)

[2.1.2 Aprendizagem Supervisionada 6](#_Toc69124397)

[2.1.3 Aprendizagem Não-Supervisionada 8](#_Toc69124398)

[2.1.4 Frameworks para construção de modelos de *Machine Learning* 10](#_Toc69124399)

[2.1.5 Metodologia 10](#_Toc69124400)

[2.1.6 ML Python Packages 11](#_Toc69124401)

[2.1.7 Exploração de dados 13](#_Toc69124402)

[2.2 Delirium 13](#_Toc69124403)

[2.2.1 Definição 13](#_Toc69124404)

[2.2.2 Fatores de risco 16](#_Toc69124405)

[2.2.3 Fatores predisponentes 18](#_Toc69124406)

[2.2.4 Fatores precipitantes 18](#_Toc69124407)

[2.2.5 Fisiopatologia 20](#_Toc69124408)

[2.2.6 Delirium devido a uma condição médica 22](#_Toc69124409)

[2.2.7 Clínica 23](#_Toc69124410)

[2.2.8 Diagnóstico 24](#_Toc69124411)

[2.2.9 Ferramentas de diagnóstico 24](#_Toc69124412)

[2.2.10 Prognóstico 29](#_Toc69124413)

[3. Apresentação do caso de estudo 30](#_Toc69124414)

[4. Modelação 31](#_Toc69124415)

[5. Conclusões 32](#_Toc69124416)

[Bibliografia 33](#_Toc69124417)

[Apêndice I – Título do Apêndice 39](#_Toc69124418)

[Anexo I – The confusion assessment method instrument 40](#_Toc69124419)

[Anexo II – The Confusion Assessment Method (CAM) Diagnostic Algorithm\* 43](#_Toc69124420)

# Lista de Abreviaturas e Siglas

AA –

APACHE--II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II

BB –

CC –

CAM – Confusion Assessment Method

CAM-ICU – Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

CRISP-DM - Cross Industry Standard Process for Data Mining

DD –

DARPA -- Defense Advanced Research Projects Agency

DSM-III – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

PRE-DELIRIC – PREdiction of DELIRium for Intensive Care patients

SU – Serviço de urgência

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

# Lista de Figuras [se aplicável]

[Figura 1: Título da Figura [colocar figura acima da legenda] 1](#_Toc34679716)

# Lista de Tabelas

[Tabela 1: Título da Tabela [colocar tabela abaixo da legenda] 1](#_Toc68793600)

[Tabela 2 Fatores precipitantes do delirium (Inouye et al., 2014) (Nagari & Suresh Babu, 2019) 18](#_Toc68793601)

[Tabela 3 - Sistema neuronal e respetivos neurotransmissores 20](#_Toc68793602)

# Introdução

A.

O trabalho deve ser organizado em frente e verso, em continuo (sem páginas em branco), com margens de 2,5cm, usando a fonte NewsGotT (**esta fonte deve ser instalada no pc**) e uma dimensão de 12, para a letra do texto, e de 8, para a letra das notas de rodapé (caso se aplique).

O espaçamento entre linhas deve ser de 1.5, salvo nas referências bibliográficas e anexos onde pode ser considerado um espaçamento entre linhas de 1.

## Enquadramento

O *delirium* é uma síndrome neuropsiquiátrica aguda, caracterizada por um transtorno agudo da atenção e cognição (Salluh et al., 2015). É uma entidade muito prevalente, sobretudo na população idosa internada (American Psychiatric Association, 2013) e em ambientes de terapia intensiva (J. E. Wilson et al., 2020). Apesar de grave e potencialmente fatal, esta doença é frequentemente subdiagnosticada e negligenciada (Salluh et al., 2015; Van Eijk et al., 2009), relacionando-se com maiores taxas de morbi-mortalidade e aumento do tempo de internamento (Sharon K. Inouye, Westendorp, & Saczynski, 2014; Michaud et al., 2007). Tal facto, leva a questionar investigadores e profissionais de saúde se com base nas ferramentas já existentes será possível utilizar a técnica de *machine learning* para a deteção precoce do *delirium* com base em dados de saúde disponíveis eletronicamente (A. Wong et al., 2018). Deste modo, face às ferramentas existentes, pretende-se desenvolver uma aplicação, acessível aos profissionais de saúde, que determine o risco de desenvolvimento de *delirium* de um paciente no contexto do Serviço de Urgência (SU). Esta ferramenta procurará facilitar o diagnóstico de *delirium* para os profissionais de saúde e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente.

A.

Tabela 1: Título da Tabela [colocar tabela abaixo da legenda]

Figura 1: Título da Figura [colocar figura acima da legenda]

## Objetivos

Este projeto de dissertação tem como principal objetivo o desenvolvimento de uma aplicação informática que auxiliará os profissionais de saúde no diagnóstico de *delirium* em contexto de SU. Inerentemente serão estudados algoritmos de *machine learning* que melhor se adequem a este tema e selecionados os que produzam melhores resultados. Além disso, será necessário modelar e validar modelos de predição para a deteção do diagnóstico de *delirium* utilizando como base os métodos de diagnóstico utilizados em SU e fatores fisiológicos do paciente. Por conseguinte, será necessária uma fase de exploração, análise e tratamento de dados, sendo necessário estudar as variáveis mais relevantes assim como efetuar estudos estatísticos que permitam selecionar os melhores algoritmos de *machine learning*. Na fase de implementação dos modelos de *machine learning* é necessário conceber, treinar e montar uma aplicação que seja intuitiva e de uso rápido e fácil. Por fim, é esperado que no final do projeto seja desenvolvida uma aplicação funcional, com recurso a algoritmos estatísticos, capaz de diagnosticar antecipadamente o *delirium* em pacientes internados. Desta forma, pretende-se que esta ferramenta facilite o diagnóstico desta doença e consequentemente melhore a qualidade de vida dos pacientes.

## Metodologia

CRISP-DM

## Estrutura da dissertação

# Revisão da literatura estado da arte

Neste capítulo é apresentada uma revisão dos principais temas e conceitos utilizados neste projeto de dissertação tais como:

Uma vez que o doente crítico se encontra exposto a vários fatores de risco que podem precipitar o desenvolvimento do *delirium*, urge promover a implementação de medidas de prevenção, bem como de reconhecimento e tratamento precoces do *delirium*.

## Machine Learning

Durante os últimos anos devido aos avanços da tecnologia, o armazenamento de dados tem sido uma prática recorrente. (Jamin, Abraham, & Humeau-Heurtier, 2021) O que levou a um crescente interesse na prospeção de dados, ou na utilização de dados históricos para descobrir padrões e melhorar decisões futuras. (Mitchell, 1999) Desde o início da era informática, vários investigadores têm concentrado o seu esforço para implantar a capacidade de aprendizagem em equipamentos informáticos, tendo surgido o conceito de inteligência artificial (IA). (Michalski, Carbonell, & Mitchell, 1983) O conceito de inteligência artificial é vasto e tradicionalmente refere-se a criações artificiais que permitem imitar o funcionamento da inteligência humana para resolver problemas do dia-a-dia.

O Machine Learning (ML) é uma área de investigação da ciência da computação que utiliza conceitos de IA e métodos estatísticos para desenvolver algoritmos que aprendem e fazem previsões sobre os dados. Este campo da IA explora o estudo e a construção de algoritmos, que permitem aprender com dados, identificar padrões em enormes quantidades de dados e tomar decisões. A maior utilidade e impacto do conhecimento extraído a partir de dados e eventos históricos é a previsão de eventos e alterações similares no futuro. (Murphy, 2012) Apesar de não ser nova, esta técnica tem vindo a ganhar importância nos últimos anos e é agora utilizada numa grande variedade de aplicações. Com o rápido desenvolvimento da IA, o ML e o reconhecimento inteligente têm sido cada vez mais aplicados às necessidades da vida humana. (Xia, Wang, Yan, Dong, & Wang, 2019) Em algumas áreas tais como a medicina e cuidados de saúde, tem sido feita uma transição para o uso de instrumentos informáticos dependentes de dados. Este processo foi possibilitado pelos avanços simultâneos no armazenamento de dados e pelo desenvolvimento tecnológico. Um estudo realizado em 2020 por Vellido, afirma que a conjetura atual do desenvolvimento tecnológico desencadeou a ideia que a utilização de ML seria o caminho a seguir para resolver problemas relacionados com a saúde, além de ser uma mais valia para a melhoria da qualidade dos serviços de saúde. (Vellido, 2020) Do mesmo modo, Kareemi et al. (2021) destacam o potencial do ML implementado nos cuidados de saúde, ao promover uma melhoria na qualidade da medicina e ao permitir acelerar o ritmo de evolução de técnicas complexas de diagnóstico e terapêuticas. Os autores salientam que as ferramentas de ML utilizam os princípios centrais das abordagens estatísticas tradicionais, ao mesmo tempo que relaxam as limitações sobre o número de variáveis em estudo, variedades de dados de entrada, e os tipos de relações entre as variáveis (Kareemi, Vaillancourt, Rosenberg, Fournier, & Yadav, 2021).

Vários autores investigaram a utilização de modelos de ML em diversas áreas da saúde e concluíram que os modelos de ML parecem ter melhor desempenho de diagnóstico e prognóstico em comparação com os cuidados habituais para pacientes admitidos em SU (Serviço de Urgência) (Kareemi et al., 2021; Stewart, Sprivulis, & Dwivedi, 2018)

### Breve História e Evolução

Ao longo da linha temporal, foram feitos esforços para mecanizar o pensamento, começando pelos primeiros exemplos mitológicos e literários, seguindo-se os textos filosóficos, fórmulas matemáticas e finalizando com os autómatos e outros dispositivos eletrónicos. (McCorduck, 2004) A aventura pela inteligência artificial começou a dar frutos a partir do ano de 1943, quando Warren McCulloch e Walter Pitts escreveram um artigo sobre o funcionamento dos neurónios e desenvolveram um modelo computacional para redes neuronais baseadas em algoritmos de lógica­­­­­ (McCulloch & Pits, 1943). Este estudo foi a rampa de lançamento para o desenvolvimento da área da inteligência artificial (IA). No ano de 1950, Alan Turing publica “Computing Machinery and Intelligence,” onde propôs o “Teste de Turing” que consistia em o computador ter a capacidade de convencer um humano de que é um humano e não um computador. Frank Rosenblatt, em 1958, concebeu a primeira rede neural artificial chamada “The Perceptron”. Com este estudo descobriu que o sistema desenvolvido era capaz de reconhecer padrões (Rosenblatt, 1958). Em 1959, Arthur Samuel, um pioneiro americano no campo dos jogos de computador, *machine learning*, e inteligência artificial estudou procedimentos de *machine learning* e verificou que um computador poderia ser programado para que aprendesse a jogar um jogo de damas num curto espaço de tempo, tal como as pessoas. Para tal acontecer, apenas seria necessário programar todas as diretrizes do jogo. E conclui que este mecanismo de aprendizagem poderia ser aplicado a problemas da vida real (Samuel, 1959).

Já em 1987 Laird, Newell & Rosenbloom apresentaram o SOAR com o objetivo de fornecer a estrutura que permitiria a um sistema executar tarefas cognitivas, aplicar métodos de resolução de problemas, e aprender sobre os aspetos das tarefas e do desempenho (Laird, Newell, & Rosenbloom, 1987). Em 1997, o computador de xadrez chamado de “Deep Blue” da IBM venceu o campeão mundial de xadrez (McCorduck, 2004). Desde então, houve muitos avanços no campo de ML, nomeadamente a partir de 2000 sugiram para comercialização os primeiros robots de estimação e brinquedos inteligentes. Em 2003, DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) deu inicio a grandes projetos de IA, nomeadamente o “LifeLog” (um diário eletrónico permanente da vida das pessoas), porém foi cancelado em 2004 por violar as politicas de privacidade. Em 2015, foi lançada a plataforma “Amazon Machine Learning Platform”, esta ferramenta impulsiona os seus sistemas internos assim como as recomendações de pesquisa, a Alexa, e serviços como Prime Air e Amazon Go.

Atualmente são utilizados variados algoritmos de ML no nosso quotidiano. Muitas empresas na área do comércio eletrónico, hotelaria, restauração e sáude utilizam estes sistemas, não só para proporcionar uma experiência melhor ao consumidor, mas também para retirar as diversas vantagens que deles advêm. A Amazon foi a primeira grande empresa a utilizar algoritmos de ML, em 1998, sendo pioneira em recomendações para milhões de clientes e tendo um catálogo de milhões de produtos. A plataforma YouTube, é mais um exemplo da utilização de ML, neste modelo são selecionados os vídeos de acordo com os interesses do utilizador. Um outro exemplo são os fornecedores de serviços de e-mail que utilizam um modelo de ML que pode detectar e mover automaticamente as mensagens não solicitadas para a pasta de spam.

O campo de ML inclui o desenvolvimento e aplicação de algoritmos informáticos que melhoram com a prática. Os métodos de aprendizagem de máquinas podem ser divididos em métodos supervisionados, semi-supervisionados e não supervisionados (Libbrecht & Noble, 2015).

Na literatura podem ser encontrados vários estudos que relacionam o conceito de *machine learning* aplicado a diversas áreas, nomeadamente a da saúde. Foram investigados tanto os algoritmos de aprendizagem supervisionada e como os de aprendizagem não supervisionada (Basu, Faghmous, & Doupe, 2020). No capitulo xxx será aprofundado a revisão bibliográfica acerca deste assunto.

Foram comparados diversos modelos de ML e comparados os resultados e como resultado concluíram que as Random forest seriam o melhor algoritmo.

Tem sido realizados estudo concluindo que estes modelos de previsão permitem auxiliar os profissionais de saúde na identificação de doentes com maior risco de complicações (Davoudi et al., 2017)

### Aprendizagem Supervisionada

A aprendizagem supervisionada é definida pela utilização de conjuntos de dados com informações sobre o resultado. Este tipo de aprendizagem usa um conjunto de dados de treino com as entradas (características) emparelhadas com os valores de resposta correspondentes (por exemplo, ‘sim’ ou ‘não’). Durante o treino, o algoritmo procura padrões nos dados que se correlacionem com as saídas desejadas. Após o treino, o algoritmo recebe novos dados e atribui um rótulo, com base nos dados de treino prévio. O objetivo deste modelo de aprendizagem é prever a etiqueta correta para o novo conjunto de dados apresentado. É usado quando dados históricos estão disponíveis e o objetivo é prever resultados futuros. Por isso, é possível comparar os valores gerados pelo sistema com os esperados (Friedman, 2002; Libbrecht & Noble, 2015). Além disso, à medida que os dados de entrada são introduzidos no modelo, este ajusta os seus pesos através de um processo de aprendizagem de reforço, o que assegura que o modelo foi ajustado adequadamente. Os modelos mais utilizados na literatura, que seguem esta abordagem são: Árvores de Decisão, Floresta Aleatória, Máquina de Vetor de Suporte, Classificador Naive Bayes, Redes Bayesianas, Redes Neurais, entre outros. Ainda é possível classificar os modelos com base na sua ...

As técnicas de aprendizagem supervisionada podem ser classificadas em técnicas de classificação, regressão e ensemble onde a variável alvo é categórica na classificação e contínua na regressão.

Regressão Logística

Os modelos de regressão constituem uma das ferramentas estatísticas mais importantes na análise estatística de dados quando se pretende modelar relações entre variáveis. O principal objetivo destes modelos é explorar a relação entre uma ou mais variáveis explicativas (ou independentes) e uma variável resposta (ou dependente). Um dos casos particulares dos modelos lineares generalizados são os modelos onde a variável resposta apresenta apenas duas categorias ou que de alguma forma foi dicotomizada assumindo valores 0 ou 1 sendo o modelo de regressão logística o mais popular desses modelos.

A regressão logística é uma técnica estatística que tem como objetivo modelar, a partir de um conjunto de observações, a relação “logística” entre uma variável resposta dicotómica e uma serie de variáveis explicativas numéricas (continuas, discretas) e/ou categóricas.

Tal como referido por Hosmer, Lemeshow & Sturdivant (2013), nos modelos de regressão linear simples ou múltipla a variável dependente Y é uma variável aleatória de natureza contínua, sendo esta em alguns casos qualitativa e expressa em função de duas ou mais variáveis de natureza categórica, isto é, admite dois ou mais valores (Hosmer, Lemeshow, & Sturdivant, 2013). Assim, o que distingue o modelo de regressão logística do da regressão linear é que a variável resultado na regressão logística é binária (dicotómica) (Hosmer et al., 2013).

Os métodos de regressão tornaram-se uma componente integral de qualquer análise de dados relacionada com a descrição da relação entre uma variável de resposta e uma ou mais variáveis explicativas. Muitas vezes, a variável de resultado é discreta, tomando em consideração dois ou mais valores possíveis. O modelo de regressão logística é o modelo de regressão mais frequentemente utilizado para a análise destes dados. **O que distingue um modelo de regressão logística do modelo de regressão linear é que a variável de resultado na regressão logística é binária ou dicotómica.** Esta diferença entre regressão logística e linear reflecte-se tanto na forma do modelo como nos seus pressupostos. Uma vez contabilizada esta diferença, os métodos utilizados numa análise utilizando a regressão logística seguem, mais ou menos, os mesmos princípios gerais utilizados na regressão linear. Assim, as técnicas utilizadas na análise da regressão linear motivam a nossa abordagem à regressão logística.(Hosmer et al., 2013)

As técnicas de regressão são versáteis na sua aplicação à investigação médica porque podem medir as associações, prever resultados, e controlar para efeitos variáveis confusos. Como uma dessas técnicas, a regressão logística é uma forma eficiente e poderosa de analisar o efeito de um grupo de variáveis independentes sobre um resultado binário, quantificando a contribuição única de cada variável independente. Utilizando componentes da regressão linear refletidos na escala logítica, a regressão logística identifica iterativamente a combinação linear mais forte de variáveis com a maior probabilidade de detectar o resultado observado. (Stoltzfus, 2011)

Considerações importantes na condução da regressão logística incluem a seleção de variáveis independentes, a garantia de que os pressupostos relevantes são cumpridos, e a escolha de uma estratégia adequada de construção de modelos. Para a seleção de variáveis independentes, deve-se orientar por fatores tais como teoria aceite, investigações empíricas anteriores, considerações clínicas, e análises estatísticas univariadas, com reconhecimento de potenciais variáveis confusas que devem ser contabilizadas. Os pressupostos básicos que devem ser cumpridos para a regressão logística incluem independência de erros, linearidade no logit para variáveis contínuas, ausência de multicolinearidade, e ausência de outliers fortemente influentes. Além disso, deve haver um número adequado de eventos por variável independente para evitar um modelo de sobreajustamento, com "regras de polegar" mínimas geralmente recomendadas, variando de 10 a 20 eventos por covariada. Relativamente às estratégias de construção de modelos, os três tipos gerais são direct⁄ standard, sequencial ⁄ hierárquico, e passo a passo ⁄ estatístico, tendo cada um deles uma ênfase e um objetivo diferentes. Antes de se chegar a conclusões definitivas a partir dos resultados de qualquer destes métodos, deve-se quantificar formalmente a validade interna do modelo (ou seja, a replicabilidade dentro do mesmo conjunto de dados) e a validade externa (ou seja, a generalizabilidade para além da amostra atual). A adequação global do modelo de regressão logística resultante aos dados da amostra é avaliada utilizando várias medidas de adequação, com uma melhor adequação caracterizada por uma menor diferença entre os valores observados e os valores previstos no modelo. Recomenda-se também a utilização de estatísticas de diagnóstico para avaliar melhor a adequação do modelo. Finalmente, os resultados para variáveis independentes são normalmente reportados como odds ratios (ORs) com intervalos de confiança de 95% (CIs). (Stoltzfus, 2011)

Conclusão:

A regressão logística é uma forma eficiente e poderosa de avaliar contribuições variáveis independentes para um resultado binário, mas a sua exatidão depende em grande parte de uma cuidadosa seleção das variáveis com satisfação dos pressupostos básicos, bem como da escolha apropriada da estratégia de construção do modelo e validação dos resultados. Além disso, é evidente que um modelo de regressão logística bem construído não é o único determinante de uma investigação de alta qualidade - desenvolver uma hipótese clinicamente relevante e objetivamente mensurável, implementar uma concepção de estudo e um plano de análise estatística apropriados, e relatar com precisão tanto os resultados como as conclusões são todas considerações importantes. Portanto, os leitores que prestarem muita atenção aos parâmetros da sua análise de regressão logística no contexto de um estudo bem concebido e bem executado, darão o contributo mais significativo para a medicina de emergência baseada em provas.(Stoltzfus, 2011)

(tese regressão logistica) A análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) pode ser feita por meio de um gráfico que nos permite estudar a variação da sensibilidade e especificidade para cada valor de cut-off. A sensibilidade é apresentada no eixo das ordenadas e (1-especificidade) no eixo das abcissas. O objetivo desta análise é identificar ou confirmar a qualidade do ajustamento do modelo. Aquando da observação do gráfico verifica-se que o ideal seria encontrar uma área sob a curva ROC perto de 1, uma vez que, quanto mais próxima estiver a curva do canto superior esquerdo, mais verdadeiros positivos e menos falsos negativos serão obtidos. (tese regressão logística )

O resultado a prever é um número contínuo em relevância com um dado conjunto de dados de entrada. Exemplos de casos de utilização são previsões de vendas a retalho, previsão do número de funcionários necessários para cada turno, número de lugares de estacionamento necessários para uma loja de retalho, pontuação de crédito, para um cliente, etc.

Classificadores

O resultado a prever é o real ou a probabilidade de um evento/classe e o número de classes a serem previstas podem ser duas ou mais. O algoritmo deve aprender os padrões em a entrada relevante de cada classe a partir de dados históricos e ser capaz de prever a classe invisível ou evento no futuro, considerando a sua contribuição. Um exemplo de caso de utilização é a filtragem de correio eletrónico não desejado em que o resultado esperado é classificar um e-mail em "spam" ou "não spam".

A construção de modelos de aprendizagem supervisionada por máquinas tem três fases:

1. Formação: O algoritmo será fornecido com dados históricos

dados com a saída mapeada. O algoritmo aprenderá o padrões dentro dos dados de entrada para cada saída e representam que como equação estatística, que também é vulgarmente conhecida como modelo.

2. Teste ou validação: Nesta fase é avaliado o desempenho do modelo formado, geralmente aplicando-o num conjunto de dados (que não foi utilizado como parte da formação) para prever a classe ou evento.

3. Predição: Aqui aplicamos o modelo treinado a um conjunto de dados que não fazia parte nem da formação nem dos testes. A previsão será utilizada para orientar as decisões empresariais.

Árvores de decisão

Em 1986, J. R. Quinlan publicou Indução de Árvores de Decisão resumindo uma abordagem para sintetizar árvores de decisão usando a aprendizagem de máquinas com um conjunto de dados ilustrativos de exemplo, onde o objetivo é tomar uma decisão sobre se se deve jogar ao ar livre numa manhã de sábado.

Este algoritmo divide repetidamente o conjunto de dados de acordo com um critério que maximiza a separação dos dados, resultando numa estrutura em forma de árvore [7,8].

Uma outra desvantagem reside no facto de as variáveis contínuas serem implicitamente discretizadas pelo processo de divisão, perdendo informação ao longo do caminho.(Dreiseitl & Ohno-Machado, 2002)

Como o nome sugere, uma árvore de decisão é uma estrutura semelhante a uma árvore onde os nós internos representam um teste sobre um atributo, cada ramo representa o resultado de um teste, e cada nó de folha representa uma etiqueta de classe, e a decisão é tomada após o cálculo de todos os atributos. Um caminho da raiz à folha representa regras de classificação. Assim, uma árvore de decisão consiste em três tipos de nós.

- Nó radicular

- Nó de ramificação

- Nó de folha (etiqueta de classe)

Random Forest

Máquina Vectorial de Apoio (SVM)

Este modelo é constituído por implementações algorítmicas da teoria da aprendizagem estatística.

Algoritmicamente, as máquinas vectoriais de apoio constroem fronteiras de separação óptimas entre conjuntos de dados, resolvendo um problema de optimização quadrática limitada [3,4].

Vladimir N. Vapnik e Alexey Ya. Chervonenkis em 1963 propuseram a SVM. O principal objetivo da SVM é desenhar um hiperplano que separe as duas classes de forma ótima, de modo a que a margem seja máxima entre o hiperplano e as observações. A figura 3-15 ilustra que existe a possibilidade de diferentes hiperplanos. Contudo, o objetivo da SVM é encontrar aquele que nos dá uma margem elevada.

k Vizinhos mais próximos (kNN)

A classificação K do vizinho mais próximo foi desenvolvida a partir da necessidade de efetuar análises discriminantes quando estimativas paramétricas fiáveis de densidades de probabilidade são desconhecidas ou difíceis de determinar. Fix e Hodges em 1951 introduziu um método não paramétrico de classificação de padrões que desde então se tornou conhecido o k vizinho mais próximo. Como o nome sugere, o algoritmo funciona com base numa votação maioritária da sua classe k vizinha mais próxima.

Neste algoritmo, é identificado o valor de *k* vizinhos mais próximos para o ponto de dados desconhecido, sendo identificados com base na medida de distância escolhida, e o ponto desconhecido será classificado com base na classe maioritária entre as classes de pontos de dados mais próximos identificadas. A principal desvantagem do kNN é a complexidade da métrica que calcula a distancia dos vizinhos mais próximos para cada amostra. (Dreiseitl & Ohno-Machado, 2002)

Coisas a lembrar:

- Escolher um valor de k ímpar para um problema de duas classes

- k não deve ser um múltiplo do número de classes.

### Aprendizagem Não-Supervisionada

Neste tipo de aprendizagem, os algoritmos pesquisam por padrões em conjuntos de dados que não possuem etiquetas (Libbrecht & Noble, 2015). Uma vez que não há nenhum resultado esperado a categorização é feita de modo a que o algoritmo diferencia corretamente entre os conjuntos de dados. É uma tarefa de definir uma função para descrever oculta estrutura a partir de dados não rotulados. Uma vez que as amostras ou os conjuntos de formação ministrados ao aprendente não são rotulados, lá não é um erro para premiar sinal para avaliar um potencial solução. Desta forma, a aprendizagem não supervisionada difere da aprendizagem supervisionada e do reforço da aprendizagem.

Está intimamente relacionado com o problema da Densidade Estimativas e estatísticas [1].

os métodos não supervisionados encontram padrões em conjuntos de dados sem a utilização de etiquetas.

Há situações em que a classe/evento de saída desejada é desconhecida para os dados históricos. O objetivo em tais casos seria estudar os padrões no conjunto de dados de entrada para obter uma melhor compreensão e identificar padrões semelhantes que possam ser agrupados em classes ou eventos específicos. Como estes tipos de algoritmos não requerem qualquer intervenção prévia dos peritos na matéria, são chamados aprendizagem não supervisionada. Vejamos alguns exemplos de aprendizagem não supervisionada.

Clustering

O agrupamento é um problema de aprendizagem não supervisionado. O principal objetivo é identificar grupos (chamados clusters) com base em alguma noção de semelhança dentro de um dado conjunto de dados.

As origens da análise de agrupamentos podem ser rastreadas até à área da Antropologia e Psicologia na década de 193. As técnicas de agrupamento mais utilizadas são k-means (divisivo) e hierárquico (aglomerante).

Alguns exemplos são o agrupamento de artigos de notícias semelhantes, o agrupamento de clientes semelhantes com base no seu perfil, etc.

K-means

O objectivo-chave de um algoritmo k-means é organizar os dados em clusters de modo a que haja elevada semelhança intra-cluster e baixa semelhança inter-cluster. Um item só pertencerá a um agrupamento, não vários, ou seja, gera um número específico de desarticulado, não hierárquico clusters.

K-means utiliza a estratégia de dividir e conquistar, e é um exemplo clássico de um algoritmo de maximização de expectativas (EM). Os algoritmos EM são constituídos por duas etapas: a primeira etapa é conhecida como expectativa (E) e é utilizada para encontrar o ponto esperado associado a um agrupamento; e a segunda etapa é conhecida como maximização (M) e é utilizada para melhorar a estimativa do agrupamento utilizando o conhecimento da primeira etapa. As duas etapas são processadas repetidamente até se alcançar a convergência.

K-means é concebido apenas para a distância Euclidiana.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (2.3) |

Análise de Componentes Principais (PCA)

A existência de um grande número de características ou dimensões torna a análise computacionalmente intensiva e difícil para a realização de tarefas de aprendizagem de máquinas para identificação de padrões. A PCA é a técnica de transformação linear não supervisionada mais popular para a redução da dimensionalidade. A PCA encontra as direções de variância máxima em dados de alta dimensão, de tal forma que a maior parte da informação é retida e projeta-a para um subespaço dimensional mais pequeno.

### Frameworks para construção de modelos de *Machine Learning*

### Metodologia

Semma vs crisp-dm

A metodologia foi criada há pouco mais de 20 anos, pela necessidade dos profissionais de Data Mining. Apesar de existir uma série de ferramentas capazes de nortear esses profissionais, quando o assunto é Big Data e o seu grande volume de dados, elas deixam a desejar. O CRISP DM surgiu justamente para atender aos projetos que estão diretamente envolvidos com o processamento e a análise de um grande volume de dados. O DM (Data Mining) faz parte de Data Science, que utiliza estatística e matemática como base para cruzamento de dados, por meio de técnicas de indução para propor hipóteses e solucionar questões empresariais. Simplificando, é a mineração de dados que vai conseguir transformar todo o volume de dados em informações úteis para o gerenciamento e a tomada de decisões.

A metodologia CRISP DM define o ciclo de vida do projeto, dividindo-o em seis etapas:

1. **Entendimento do problema:** A primeira coisa a ser feita é entender de fato qual o problema a ser resolvido, buscando todos os detalhes sobre o impacto dele na empresa e quais os objetivos em relação ao trabalho.

2. **Compreensão dos dados:** Essa etapa consiste em organizar e documentar todos os dados que se encontram disponíveis. É aqui que começa de facto o trabalho de mineração de dados, pois o profissional deve ser capaz de identificar quais são os dados importantes para a resolução do problema.

3. **Preparação dos dados:**

4. Modelação

5. Avaliação

6.Implementação

### ML Python Packages

Existe um rico número de bibliotecas de código-fonte aberto disponíveis para facilitar a máquina prática aprendizagem. Estas são principalmente conhecidas como bibliotecas científicas Python e são geralmente postas em uso na execução de tarefas elementares de ML. A um nível elevado, podemos dividir estas bibliotecas em análise de dados e bibliotecas centrais de aprendizagem de máquinas, com base na sua utilização/fim.

Os pacotes de análise de dados são conjuntos de pacotes que fornecem pacotes matemáticos e funcionalidades científicas que são essenciais para realizar o pré-processamento e transformação de dados.

Pacotes de aprendizagem de máquinas nucleares são o conjunto de pacotes que fornecem todos os algoritmos e funcionalidades de aprendizagem de máquina necessários que podem ser aplicados em um dado conjunto de dados para extrair os padrões.

Existem quatro pacotes chave que são mais amplamente utilizados para análise de dados.

- NumPy

- SciPy

- Matplotlib

- Pandas

Pandas, NumPy, e Matplotlib desempenham um papel importante e têm o âmbito de utilização em quase todas as tarefas de análise de dados.

NumPy é a biblioteca central para a computação científica em Python. Fornece um objeto de matriz multidimensional de alto desempenho, e ferramentas para trabalhar com estas matrizes. É um sucessor do pacote Numérico. Em 2005, Travis Oliphant criou NumPy ao incorporar características do Numarray concorrente no Numeric, com extensas modificações. Penso que os conceitos e os exemplos de código em grande medida foram explicados na forma mais simples no seu livro Guide to NumPy. Aqui só vamos olhar para algumas das chaves NumPy conceitos que são obrigatórios ou bons de conhecer em relevância para a aprendizagem mecânica.

Python tem sido sempre ótimo para a mistura de dados; no entanto, não foi ótimo para análise em comparação com bases de dados que utilizam frames de dados SQL ou Excel ou R. Os Pandas são uma fonte aberta Pacote Python que fornece estruturas de dados rápidas, flexíveis e expressivas, concebidas para fazer trabalhar com dados "relacionais" ou "etiquetados", tanto fáceis como intuitivos. Os Pandas foram desenvolvidos por Wes McKinney em 2008 quando estava na AQR Capital Management por necessidade de um alto desempenho, ferramenta flexível para realizar análises quantitativas sobre dados financeiros. Antes de deixando a AQR, conseguiu convencer a gerência a permitir-lhe abrir a biblioteca. Os Pandas são bem adequados para dados tabulares com colunas datilografadas de forma heterogénea, como em um Tabela SQL ou folha de cálculo Excel.

Enquanto que SciPy suplementa a biblioteca NumPy e tem uma variedade de módulos-chave de ciência e engenharia de alto nível, a utilização destas funções, no entanto, depende em grande medida do caso de utilização a caso.



### Exploração de dados

## Delirium

### Definição

O *delirium* foi uma das primeiras doenças psiquiátricas descritas na literatura médica, há mais de 2000 anos, inicialmente descrita por Hipócrates. Contudo no último século, segundo vários autores, têm sido empregues múltiplos termos como sinónimos desde então, incluindo: síndrome confusional ou estado confusional agudo, agitação, alteração da consciência, encefalopatia, falência cerebral aguda, síndrome cerebral agudo, psicose, entre outros. (Lipowski, 1987; Morandi et al., 2008; J. E. Wilson et al., 2020) A falta de uma terminologia consistente afetou negativamente a investigação deste distúrbio (Slooter et al., 2020), assim como a falta de rotulagem formal do *delirium* casou a uma sub-representação maciça nos dados de alta hospitalar. (Casey et al., 2019) Estas questões suscitaram a necessidade de consenso sobre a nomenclatura por parte da comunidade cientifica.

Em 1980, a American Psychiatric Association publicou o DSM-III na tentativa de estabelecer uma definição clara e inequívoca do termo “*delirium*”. Tendo ficado definido como uma disfunção cerebral generalizada no contexto de doença aguda ou intoxicação por diversas substâncias. (Boustani et al., 2014; Volkmar, 2013) Posteriormente foi revisto e atualizado com o DSM-IV (1994)**32**, que tentou simplificar a definição prévia, classificando o delirium segundo a sua etiologia e destacou a alteração de consciência como elemento fundamental para o seu diagnóstico. Em 2013, foi publicado o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) que define o delirium como uma síndrome aguda ou subaguda de alteração da consciência; uma deficiência cognitiva global com capacidade reduzida de concentração, atenção (isto é, capacidade reduzida de atenção, focalização, sustentação e desvio da atenção, ou foco (orientação reduzida para o ambiente). A perturbação desenvolve-se durante um curto período de tempo (geralmente horas a alguns dias), representa uma mudança em relação à atenção de base e à consciência, e tende a flutuar em intensidade no decurso de um dia. É também descrita uma perturbação adicional na cognição (por exemplo, défice de memória, desorientação, linguagem, capacidade visio-espacial, ou percepção). (American Psychiatric Association, 2013)

Portanto, pode-se concluir que o delirium é uma síndrome neuropsiquiátrica aguda, caracterizada por um transtorno agudo da atenção e cognição, de natureza multifatorial. É uma entidade muito prevalente, sobretudo na população idosa e ocorre em diversos ambientes clínicos.

Em 2013, foi publicado o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) que reforçou as alterações da atenção, para além do estado de consciência, como principais características do delirium e atualizou os restantes critérios. Definindo o *delirium* como uma síndrome caracterizada por perturbações ao nível da consciência com défice de atenção e distúrbio da cognição ou perceção, ocorridos num curto período de tempo.

Uma síndrome aguda ou subaguda com níveis de consciência em fase de depilação e declínio; uma deficiência cognitiva global; uma capacidade reduzida de concentrar a atenção, manter a atenção, ou deslocar a atenção; e um ciclo de vigília-dormir desorganizado.

Uma perturbação na atenção (isto é, capacidade reduzida de atenção, focalização, sustentação e desvio da atenção) e na consciência (orientação reduzida para o ambiente).

Uma perturbação adicional na cognição (por exemplo, défice de memória, desorientação, linguagem, capacidade visuoespacial, ou percepção).

De acordo com a predominância dos sintomas acompanhantes do doente, o episódio clinico de *delirium* pode ser classificado em três subtipos distintos:

1) *Delirium* Hiperativo

Os pacientes diagnosticados com este subtipo apresentam um quadro de hiperatividade psicomotora e, na maioria das vezes não dormem. Manifestam um aumento de atividade motora e ansiedade e por vezes podem adotar um comportamento agressivo e ameaçador. Podendo também expor um discurso confuso e alucinações. (Lee-Archer, von Ungern-Sternberg, Reade, Law, & Long, 2021; Nagari & Suresh Babu, 2019) Esta forma de *delirium* ocorre principalmente no diagnóstico de *delirium tremens* por abstinência alcoólica, síndromes de abstinência de medicamentos e pela ação de drogas anticolinérgicas. 4,44,45

2) *Delirium* Hipoativo

No *delirium* hipoativo os doentes apresentam-se sonolentos, apáticos, movem-se lentamente, falam pouco e podem apresentar um diminuição no apetite assim como diminuição da consciência do ambiente (Nagari & Suresh Babu, 2019). Este diagnóstico pode ser confundido com o quadro de depressão ou falta de motivação. Este diagnóstico pode desenvolver-se por intoxicação de drogas hipnóticas ou sedativas, hipóxia, encefalopatia, sendo este o tipo mais comum nos idosos. 45,46

3) Misto: alternância entre os dois estados anteriores

Neste tipo de *delirium* o doente alterna entre períodos de hiperatividade e de hipoatividade podendo ocorrer durante um dia ou vários. (Nagari & Suresh Babu, 2019)

O delirium hiperativo está mais frequentemente associado a fenómenos de alucinação, enquanto o hipoativo se associa comummente a confusão e sedação, sendo frequentemente não detectado.

### Fatores de risco

Na literatura estão descritos diversos fatores de risco para o desenvolvimento de *delirium*, estando a maioria relacionados com o internamento. Além disso, está também documentado que o desenvolvimento de *delirium* em UCI é um fator preditor do aumento do tempo de internamento. (Cano-escalera, Besga, & Graña, 2021; Han et al., 2011) Segundo vários estudos realizados é possível afirmar que a incidência do *delirium* na unidade de cuidados intensivos (UCI) pode variar desde valores baixos a muito altos dependendo das diferentes populações de doentes. Pode-se realçar o *delirium* pós-operatório que tem sido a complicação mais comum em pacientes mais velhos que foram submetidos a cirurgia. (Ali et al., 2021; Robinson, Raeburn, Tran, Brenner, & Moss, 2011)

Os fatores de risco assumem diversas relevâncias dependendo das características individuais de cada doente, bem como do seu contexto patológico. A causa do *delirium* é quase sempre de origem multifatorial, dependente de determinados fatores. (Cano-escalera et al., 2021) Estes fatores podem ser divididos em predisponentes, estando relacionados com o estado basal do doente e respetivas comorbilidades, e precipitantes, referentes ao contexto hospitalar do doente, nomeadamente doença aguda e respetivo tratamento. Alguns dos fatores predisponentes não são modificáveis, como por exemplo, idade, sexo, dependência, deficiência cognitiva pré-existente, doenças cardíacas e pulmonares pré-existentes. Os fatores modificáveis podem ter origem nas condições ambientais do local onde se encontra o paciente, tais como ausência de luz do dia visível, a falta de noção temporal, impossibilidade de visitas (Ali et al., 2021; Cano-escalera et al., 2021). Ou por alteração da doença como por exemplo, sedação, aumento do tempo de internamento, febre, dor, entubação e cateteres. (Ali et al., 2021) Estudos têm demonstrado que a proporção de pacientes que desenvolve *delirium* é diretamente proporcional ao número de fatores de risco presentes à admissão. (Mittal et al., 2011) Além disso, foi evidenciada, por diversos estudos, a relação entre delirium e a mortalidade durante e após o internamento, em qualquer tipologia. (S. K. Inouye et al., 1990; Robinson, Raeburn, Tran, Brenner, & Moss, 2011; Siddiqi, House, & Holmes, 2006; Witlox et al., 2010) Perante o que foi descrito anteriormente, tem sido crucial investir na prevenção do diagnóstico de *delirium.* Pelo que a identificação precoce de doentes com risco de desenvolver *delirium* pode facilitar a prevenção desta perturbação. Neste sentido, surgiram modelos preditivos do *delirium*, que se tornaram uma vantagem na prática clinica diária. (Van Den Boogaard et al., 2012) O PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium for Intensive Care patients), foi um modelo de previsão do *delirium* criado em 2012 para uso na medicina de cuidados intensivos. Este modelo prevê o desenvolvimento de *delirium* ao longo do internamento, mediante 10 preditores (idade, grupo diagnóstico, coma ,admissão urgente, administração de morfina, ureia, infeção, sedação, acidose metabólica, pontuação APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II)) avaliáveis 24 horas após a admissão do doente. (Liang et al., 2020; Van Den Boogaard et al., 2012) Segundo Liang et al. (2020), o PRE-DELIRIC tem um elevado valor preditivo e é sugerido que este modelo seja adotado nas UCI para a deteção do *delirium* em doentes de alto risco, pois contribui para uma melhor gestão de recursos assim como uma melhoria na vida dos pacientes. Em 2015, é validado outro modelo para deteção precoce do *delirium* para cuidados intensivos, denominado por E-PRE-DELIRIC (Early PREdiction of DELIRium for Intensive Care patients). Este modelo é constituído por nove preditores (idade, histórico de alterações cognitivas, histórico de abuso de álcool, níveis de ureia no sangue, grupo diagnóstico, admissão urgente, tensão arterial média, administração de corticosteróides, insuficiência respiratória). Este estudo surgiu como necessidade de colmatar a lacuna do modelo anterior ter a limitação de exigir preditores obtidos durante as primeiras 24 h de admissão na UCI. Pelo que o modelo E-PRE-DELIRIC utiliza os dados disponíveis na admissão à UCI para prever o desenvolvimento do *delirium* durante o tempo de internamento do paciente. (Wassenaar et al., 2015)

Com o objetivo de perceber qual dos dois modelos estaria melhor preparado para o uso clinico, foi realizado o estudo “Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two *delirium* prediction models” no ano de 2017. Este estudo concluiu que o modelo PRE-DELIRIC surge como ferramenta mais fiável, no entanto, os médicos da UCI classificaram a ótica do utilizador o E-PRE-DELIRIC como superior ao PRE-DELIRIC. E ainda que em pacientes de baixo risco, a previsão do delírio melhora ainda mais após uma atualização com o modelo PRE-DELIRIC após 24 h. (Wassenaar, Van Den Boogaard, Schoonhoven, Donders, & Pickkers, 2017)

Para finalizar, sendo que o *delirium* na UCI é frequentemente de natureza multifatorial, a abordagem preventiva deve ser abrangente, no sentido de tentar minimizar os vários fatores de risco. A redução da sua incidência numa UCI deve ser considerada como um indicador de qualidade na prestação de serviços de saúde, podendo melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

### Fatores predisponentes

O *delirium* representa uma síndrome geriátrica, com um fenótipo definido e múltiplas causas, embora algumas desconhecidas, bem como uma génese patogénica não revelada. (Sharon K. Inouye et al., 2014) Partilha muitos dos seus fatores predisponentes com outras síndromes geriátricas, como as quedas e a incontinência. Isto mostra que os fatores predisponentes do *delirium* indicam a vulnerabilidade dos doentes geriátricos. (Laurila, Laakkonen, Strandberg, & Tilvis, 2008)

Os principais fatores predisponentes para *delirium*, identificados nas populações de doentes, incluem idade avançada, défice cognitivo, como atraso no desenvolvimento ou demência (Gross et al., 2012), fragilidade, comorbilidades (incluindo doença cardiovascular e renal), depressão ou outra doença psiquiátrica (K. Wilson, Broadhurst, Diver, Jackson, & Mottram, 2005), deficiência visual e auditiva (Sharon K. Inouye et al., 2014; Smith et al., 2017), consumo de álcool e estado nutricional deficiente (Velayati, Vahdat Shariatpanahi, Shahbazi, & Vahdat Shariatpanahi, 2019). Além disso, estudos de neuroimagem indicam que o risco de delirium pode ser superior em indivíduos com atrofia cerebral e/ou doença da substância branca. (Nitchingham, Kumar, Shenkin, Ferguson, & Caplan, 2018) Bem como em doentes acima dos 65 anos que estejam em situação de pós-operatório. (Hatano et al., 2013)

### Fatores precipitantes

Os fatores precipitantes do *delirium* abrangem uma gama ampla de diferentes tipos de condições médicas em doentes internados em UCI (Nagari & Suresh Babu, 2019) incluindo, entre outros, doenças médicas agudas (como sepse, hipoglicemia, acidente vascular cerebral e insuficiência hepática), trauma (como fraturas ou traumatismo craniano), cirurgia, desidratação, problemas psicológicos, stress (Sharon K. Inouye et al., 2014; J. E. Wilson et al., 2020). Para além destes assinalam-se o uso de medicação psicoativa, imobilização física, algaliação ou alterações eletrolíticas, como a hiponatremia (Sharon K. Inouye & Charpentier, 1996; Sharon K. Inouye et al., 2014; Lawlor et al., 2002)

O *delirium* está descrito como uma síndrome heterógenia, como tal, poderá estar presente mais do que um fator precipitante nos pacientes (Cirbus et al., 2019). É importante ressaltar que benzodiazepínicos, diidropiridínicos (bloqueadores dos canais de cálcio do tipo L normalmente usados ​​no tratamento da hipertensão), anti-histamínicos e opióides podem representar um incremento no risco de *delirium*. (Clegg & Young, 2011)

Segundo um estudo observacional realizado na Índia e publicado em 2019 verificou que dos 1582 pacientes da UCI a percentagem de doentes que desenvolveram *delirium*  nas primeiras 72 horas de admissão foi de 25,7% (406/1582), 52% dos doentes apresentaram o subtipo hipoativo e 48% deles tinham *delirium* hiperativo. Com este estudo concluíram que o principal fator de risco que contribuiu para o *delirium* foi o consumo de álcool. E os fatores precipitantes mais comuns que resultaram no delírio foram parâmetros metabólicos anormais. (Nagari & Suresh Babu, 2019)

Na Tabela 2 estão apresentados os fatores precipitantes de *delirium* que foram considerados como as causas mais prováveis desta doença. Os fatores de precipitação do *delirium* foram classificados em toxinas, parâmetros metabólicos anormais, infecções, causas do sistema nervoso central e parâmetros metabólicos. Segundo o estudo realizado por Nagari, em 2019, de entre os parâmetros metabólicos, a uraemia, a encefalopatia hepática e a hiponatremia contribuíram para a maioria dos casos de *delirium*.

**Além de fatores pré-mórbidos comuns, fatores específicos relacionados com o ambiente de saúde, como ventilação mecânica 54-59, são fatores de risco para *delirium* adquirido em hospital (fig. 1).**

**(esta tabela foi construída com base nos artigos: (Nagari & Suresh Babu, 2019))** (Laurila et al., 2008)

**(Tabela 2)** (Sharon K. Inouye & Charpentier, 1996; Sharon K. Inouye et al., 2014; Lawlor et al., 2002) **(Nagari & Suresh Babu, 2019)**

Tabela 2 Fatores precipitantes do delirium (Sharon K. Inouye et al., 2014) (Nagari & Suresh Babu, 2019)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Fatores Precipitantes |  |  |
| Medicamentos | Abstinência de álcool |  |
| Tramadol |  |
| Cortisona |  |
| Medicamentos para Parkinson |  |
| Medicamentos com propriedades anticolinérgicas |  |
| Condições Metabólicas | Hiponatremia |  |
| Hiperglicemia |  |
| Hipoglicémia |  |
| Hipercarbia |  |
| Uraémia |  |
| Encefalopatia hepática (hiperamonemia) |  |
| Infeções | Causas infecciosas sistémicas |  |
| Meningite/ Encefalite |  |
| Urinária |  |
| Respiratória |  |
| Causas do Sistema Nervoso Central | Estados de hipoperfusão |  |
| Encefalopatia hipertensiva |  |
| Acidente vascular cerebral (AVC) |  |
| Lesão de ocupação do espaço intracraniano (ICSOL) |  |
| Apreensões (seizures) |  |
| Doença psiquiátrica |  |
| Vícios | Consumo de álcool |  |
| Consumo de drogas |  |

A medicação é responsável em por cerca de 30% dos casos de *delirium*, estando implicado não só o tipo, mas também o número total de fármacos. (Francis, 1996) Apesar de, na sua maioria, poderem desencadear um episódio de *delirium*, algumas classes apresentam um maior risco, possivelmente por atuarem ao nível das vias patofisiológicas e dos neuromediadores, como os anticolinérgicos ou os antidopaminérgicos. (Nagari & Suresh Babu, 2019) Assim, destacam-se os: antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, opióides, corticosteroides, anticonvulsivantes e anti-histamínicos.(Clegg & Young, 2011; Gaudreau, Gagnon, Harel, Roy, & Tremblay, 2005; Sharon K. Inouye et al., 2014)

### Fisiopatologia

Pessoas idosas são mais suscetíveis a desenvolverem *delirium*  do que indivíduos jovens. Com o envelhecimento, há uma redução no fluxo sanguíneo cerebral, de cerca de 28%, além de perdas neuronais incluindo o neocótex e o hipocampo. De entre as principais hipóteses para explicar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia de *delirium* estão anormalidades na síntese, libertação e inativação de neurostransmissores, a hipótese inflamatória e resposta anormal ao stress.

Os neurotransmissores são substâncias libertadas no sistema neuronal pelo neurónio pré-sináptico em resposta a uma despolarização, que se difunde pela fenda sináptica em resposta a uma despolarização, que se difundem pela fenda sináptica, para se ligarem a um recetor pós-sináptico. Os principais sistemas neuronais e os seus respetivos neurotransmissores estão expostos na Tabela 3 (Frederick & Stanwood, 2009).

Tabela 3 - Sistema neuronal e respetivos neurotransmissores

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Sistema neuronal | Neurotransmissor | Função |
| Colinérgico | Acetilcolina | Auxilio na aprendizagem, memória e cognição; Estimulação da vasodilatação |
| Noradrenérgico | Noradrenalina | Controlo da ansiedade, humor, atenção e comportamentos alimentares |
| Dopaminérgico | Dopamina | Regulação dos sistemas: endócrino, límbico e cardiovascular |
| Serotoninérgico | Serotonina | Controla o estado de alerta, o ciclo do sono, o humor e o modo como o cérebro processa informações sensoriais e as emoções |

O principal mecanismo que se pensa estar envolvido relaciona-se com a acetilcolina e o seu papel na consciência, atenção e cognição, particularmente através dos recetores M1. Défices ao nível da estimulação colinérgica terão, então, um papel preponderante na génese da sintomatologia característica do *delirium*, nomeadamente perturbações da consciência, atenção e cognição. Assim, é de esperar que fármacos anticolinérgicos constituam fatores de risco, bem como outros fármacos que tenham também capacidade de ligação ao recetores muscarínicos, como a furosemida, digoxina, ciprofloxacina(18).

No *delirium*, tanto a qualidade como a quantidade de consciência podem estar afetadas, sendo este distúrbio resultante de uma conexão alterada entre as redes corticais e corticotalâmicas. Pensa-se que a ação inibitória seja preponderante para a redução da eficácia desta conexão, resultando no distúrbio da consciência que ocorre neste quadro clínico. O aumento da libertação de GABA parece ter um papel importante na perda de consciência que ocorre durante o sono não-REM por reduzir a conexão entre as redes supramencionadas. Para além disso, medicação GABAérgica, nomeadamente benzodiazepinas, são fatores importantes de precipitação de *delirium*, contribuindo para sustentar a hipótese de as alterações de consciência assentarem na redução da conexão entre as redes corticais e corticotalâmicas(20).

### Delirium devido a uma condição médica

Sistémica

As infeções, sobretudo infeção urinária e pneumonia mas também septicémia, são, a par dos efeitos colaterais dos fármacos, das causas mais frequentemente reportadas de delirium.[7,32,36]

A própria febre pode causar *delirium*, designadamente por infeções virais ou mesmo causas não infeciosas.[52] Traumatismo, choque e doença grave com falência orgânica são outros fatores sistémicos potencialmente implicados.[5, 7, 32, 38]

As causas mais comuns de delirium nos pacientes oncológicos são alterações metabólicas como hipercalcémia (devido a metástases ósseas) e hipoglicémia, desidratação, insuficiência hepática ou renal 21, 36]

Neurológica

A maioria das causas de *delirium* encontra-se fora do SNC, devendo estas ser primeiramente investigadas na ausência de suspeição clínica nesse sentido.[46] Porém, a afeção do SNC é, como se percebe, uma causa importante de *delirium*, quer seja por traumatismo, infeção, AVC, hemorragia, neoplasia ou epilepsia.[7] Confusão mental ou *delirium* podem ocorrer como uma consequência não específica de qualquer AVC, desaparecendo geralmente dentro de 24 a 48 horas.[54] Confusão mental ou *delirium* mais prolongados podem ocorrer em AVCs hemorrágicos ou, no caso dos AVCs isquémicos, sobretudo no território da artéria cerebral posterior no hemisfério não dominante, afetando estruturas relacionadas com a atenção e consciência, frequentemente associados a perda de campo visual e agitação.[5]

Vascular

Múltiplas causas vasculares podem causar *delirium* (tabela 5), com ou sem afeção neurológica direta.[7]

A anemia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmias cardíacas e choque podem causar *delirium* pois constituem fundamentalmente estados de hipoperfusão.[10] As vasculites com envolvimento cerebral são uma causa vascular mais rara, mas igualmente passível de afetar o SNC e causar *delirium*.[5]

Iatrogénica

O delirium pós-cirúrgico tem uma incidência que varia de 5% a 15%[25-27] e tem geralmente origem multifactorial.[26]

A fratura da anca associa-se a um risco particularmente elevado de *delirium* devido a múltiplos fatores, desde o traumatismo associado à lesão, a necessidade de internamento e cirurgia urgentes, à dor e perda de função associadas.[26]

### Clínica

As manifestações clínicas diagnósticas chave de *delirium* são, por definição (DSM-5), perturbação da consciência, com défice de atenção, e da cognição ou perceção, desenvolvidas num curto período de tempo, com curso flutuante.[7]

A alteração do nível de consciência, com défice de atenção, é a característica essencial, mais consistente, do *delirium*.[4] O paciente manifesta dificuldade em dirigir, focar, manter e desviar a atenção: apresenta dificuldade em manter um diálogo ou cumprir ordens, distraindo-se facilmente com estímulos pouco revelantes, levando à necessidade de repetição de perguntas aquando da entrevista médica, e não raramente, persevera com respostas em relação às perguntas já realizadas.[16]

Para além das manifestações clínicas diagnósticas chave de *delirium*, podem ocorrer outras alterações do estado mental, que muito embora frequentes e típicas, não são necessárias ao diagnóstico.[14] Alterações adicionais incluem perturbação do ciclo sono-vigília, alteração psicomotora (hipoatividade ou hiperactividade), inadequação do comportamento (até agressividade) e distúrbios emocionais (ansiedade, labilidade emocional).[4, 7, 11]

O comportamento psicomotor varia entre o aumento e a diminuição da atividade motora.[14] A diminuição da atividade psicomotora consiste em lentificação motora e letargia,[58] aproximando-se do estupor, caso em que em que há adicionalmente défice de resposta aos estímulos.[14] Manifestações do aumento da atividade psicomotora incluem inquietação, agitação, irritabilidade, atos como afastar as roupas de cama numa tentativa de fuga quando tal não é seguro ou é inoportuno, ou, raramente, agressividade.[58]

### Diagnóstico

O *delirium* é um quadro agudo, grave, que necessita de um diagnóstico rápido, devendo ser encarado como uma emergência médica. (Sharon K. Inouye et al., 2014) Assim, esta doença correlaciona-se com um prognóstico mais adverso, e pode ter como causa um problema médico grave potencialmente reversível.[1, 9] Evidências indicam que o diagnóstico precoce e abordagem adequada, ao permitirem a prevenção das potenciais complicações, estão associados a uma redução das taxas de morbi-mortalidade associadas ao *delirium*.[2,7] No entanto, o *delirium* é consistentemente subdiagnosticado e/ou negligenciado na prática clínica.[3, 4, 6-8, 13-15] As razões incluem a não consideração desta condição clínica ou das suas consequências, uma atitude preconceituosa de expectar um estado confusional nos idosos, a falta de conhecimento das características clínicas do *delirium*, a falta de avaliação cognitiva formal como rotina, o curso flutuante, a sobreposição com demência ou a obtenção de informações inadequadas em relação ao nível de cognição e funcional prévios do doente.[2]

O diagnóstico de *delirium* exige, para além do conhecimento da patologia, uma observação clínica perspicaz.[7] Trata-se de um diagnóstico eminentemente clínico, através de uma história clínica e exame objetivo dirigidos e completos, complementados com uma avaliação cognitiva formal perante a suspeita de alteração cognitiva, e em caso positivo, a confirmação do diagnóstico de *delirium* através de um instrumento de diagnóstico validado.[10, 12]

### Ferramentas de diagnóstico

O *delirium* pode passar facilmente despercebido aos profissionais de saúde, especialmente em doentes internados em UCI, pelo que se torna importante o uso de ferramentas de rastreio de forma a detetar mais precoce e facilmente este distúrbio. Daí ter surgido a necessidade de desenvolver e validar ferramentas de rastreio que de forma simples, rápida e confiável pudessem ser utilizadas pelos operadores sem formação especifica. Além disso, é crucial que a ferramenta seja facilmente incorporada na pratica clinica diária. (De & Wand, 2015)

Segundo Leonard et al (2014), o instrumento de diagnóstico ideal deve ter elevada sensibilidade, ser breve e fácil de aplicar com treino mínimo. Deve ainda adequar-se à tipologia de doentes em que vai ser utilizado e não deverá implicar uma sobrecarga adicional para o doente, para a família ou para os profissionais de saúde. (Leonard et al., 2014)

Para melhorar o reconhecimento de *delirium* deve-se aplicar de forma sistematizada instrumentos de rastreio observacionais, associados a testes cognitivos e de atenção. (Leonard et al., 2014) Atualmente, existem mais de 40 instrumentos com propriedades psicométricos para a avaliação do *delirium*. (Adamis, Sharma, Whelan, & MacDonald, 2010; C. L. Wong, Holroyd-Leduc, Simel, & Straus, 2010) Na Tabela 4 destacam-se alguns dos instrumentos usados no rastreio e avaliação de *delirium.*

(De & Wand, 2015)

Tabela 4 Ferramentas para diagnóstico de delirium

|  |
| --- |
| **Delirium screening tool** |
| Confusion Assessment Method (CAM) |
| Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) |
| Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) |
| Delirium Rating Scale (DRS) |
| Delirium Rating Scale, Revised (DRS-R-98) |
| Nursing Delirium Screening Checklist (NuDESC) |
| Delirium Detection Score (DDS) |
| Delirium Observation Screening Scale (DOSS) |
| Digit Span Test (DST) |
| Single Question in Delirium (SQiD) |
| Delirium Symptom Interview (DSI) |
| Brief CAM (bCAM) |
| Clinical Assessment of Confusion (CAC) |
| Delirium Diagnostic Tool-provisional (DDT-Pro) |
| Delirium triage screen (DTS) |
| Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) |
| Inter-RAI Acute Care Assessment System (four items pertaining to delirium) |
| Modified Richmond Agitation Sedation Scale (mRASS) |
| Simple Question for Easy Evaluation of Consciousness (SQUEEC) |
| Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) |
| The 4As Test (4AT) |
| Vigilance A Test |

***Confusion Assessment Method* (CAM**)

O Método de Avaliação da Confusão (CAM) constitui uma ferramenta de diagnóstico de *delirium* publicada em 1990, originalmente desenvolvida a partir de uma revisão da literatura com o consenso de especialistas e validada com base nos critérios da 3ª edição do DSM (DSM-III) (S. K. Inouye et al., 1990). Este tem sido o instrumento mais amplamente utilizado para identificar *delirium*, no entanto, é necessária formação específica para assegurar bons resultados. (De & Wand, 2015)

Esta ferramenta foi desenhada com o objetivo de melhorar a identificação de *delirium*, permitindo a realização de um diagnóstico mais rápido e eficaz através de uma breve avaliação cognitiva. Desta forma, permitiu a redução da morbilidade e mortalidade desta condição devastadora, particularmente em pacientes idosos hospitalizados de alto risco tratados em serviços médicos e cirúrgicos gerais. Além disso, a CAM apresentou-se não só como uma ferramenta de diagnóstico padronizada como também como um meio de sistematização e registo de observações clínicas. (S. K. Inouye et al., 1990)

O questionário resultante (ver Anexo I – The confusion assessment method instrument) baseou-se em observações específicas relevantes para cada uma das nove características do *delirium*. As características clínicas identificadas para o desenvolvimento do CAM, estão incluídas nos critérios de diagnóstico DSM-III, e foram as seguintes: início agudo e curso flutuante, desatenção, pensamento desorganizado, alteração do nível de consciência, desorientação, perturbações da memória, perturbações de perceção, aumento ou diminuição da atividade psicomotora, e perturbação do ciclo sono-vigília. (S. K. Inouye et al., 1990) O CAM já foi utilizado em mais de 4000 estudos publicados e traduzido em pelo menos 12 línguas, estando também adaptado para Unidades de Cuidados Intensivos (CAM-UCI) e departamentos de emergência. (Sharon K. Inouye et al., 2014)

**CAM-ICU *(Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)***

O CAM-ICU foi adaptado do Método de Avaliação da Confusão (CAM) para avaliar doentes adultos críticos para o *delirium*. (Ely et al., 2001) Embora o CAM-ICU seja um algoritmo que se baseia na presença de quatro elementos característicos do *delirium*: início súbito, flutuação dos sintomas, inatenção e pensamento desorganizado ou alteração da consciência (S. K. Inouye et al., 1990) (ver Anexo II – The Confusion Assessment Method (CAM) Diagnostic Algorithm\*), foi validado utilizando os critérios da quarta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais.

O CAM-­ICU permite identificar o *delirium* em doentes críticos, principalmente doentes em ventilação mecânica. Utiliza métodos de avaliação não-­verbal para avaliar as características importantes de delirium. 24

Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-­‐ICU).

A maioria dos questionários CAM-ICU são rapidamente realizados, não demorando geralmente mais do que alguns minutos.

Incluímos 24 estudos utilizados na ferramenta CAM-ICU na nossa análise, incluindo 15 estudos publicados desde as Directrizes do DAP da UCI (Quadro 1).25 O CAM-ICU foi testado em mais de 4000 pacientes adultos da UCI (médicos, cirúrgicos, trauma, neurológico e queimado) e foi traduzido e validado em 27 línguas.63 As características do CAM-ICU podem ser difíceis de avaliar em pacientes com lesões cerebrais, défices cognitivos ou sedação moderada a profunda.29,31,34 Nesta análise, a pontuação psicométrica ponderada para o CAM-ICU (19,6) permaneceu inalterada em relação à sua pontuação nas Directrizes do DAP da UCI (Quadro 2), demonstrando propriedades psicométricas muito boas.25

Tendo em vista as altas taxas de resultados adversos e mortalidade, qualquer suspeita ou incerteza (incluindo pacientes com letargia ou incapazes de completar uma entrevista) deve ser abordada como *delirium*, até prova em contrário.[4, 7]

O instrumento diagnóstico melhor estudado e mais amplamente utilizado é o Confusion Assessment Method (CAM). Apresenta uma sensibilidade de 43 a 90% e uma especificidade de 84 a 100%.[7, 12]

O CAM encontra-se validado para a língua portuguesa,[57] bem como adaptado para uso em UCIs (CAM-ICU, sendo esta versão a preferida igualmente em pacientes cirúrgicos[19]), serviços de urgência e lares de idosos.[7] É uma ferramenta simples, projetada a partir dos critérios do DSM-III-R[4] para facilitar o diagnóstico de *delirium* por profissionais não especializados em psiquiatria,[4] sendo recomendado treino para uma utilização ótima.[7, 14] Apesar de apresentar alta sensibilidade e especificidade, o CAM-ICU apresenta limitações, uma delas é a impossibilidade de avaliar o tipo de *delirium* ou a gravidade. Outra limitação é a dependência da cooperação do paciente, por ser uma ferramenta que utiliza a entrevista para avaliação.

Outros instrumentos foram desenvolvidos para melhorar as taxas de deteção de *delirium* e/ou para determinar a sua intensidade.[14] Os instrumentos melhor validados e mais utilizados para avaliação da gravidade do *delirium* são o Delirium Rating Scale-R-98 (DRS-R-98) e o Memorial Delirium Assessment

Scale (MDAS).[7, 31, 63]

Estudos indicam que o CAM e CAM-ICU são os dois melhores instrumentos diagnósticos de *delirium* atualmente disponíveis.[2]

São vários os estudos que destacam a elevada ocorrência de delirium na população paliativa e nos doentes em fim de vida.

**NEECHAM Confusion Scale**

A NEECHAM Confusion Scale é outra ferramenta utilizada para a detecção do *delirium* em indivíduos hospitalizados. Foi criada em 1996 por Neelon, Champagne para permitir à equipa de enfermagem a aplicação em pacientes internados nas UCI. Apesar de ser uma ferramenta bastante validada para diversas populações de pacientes hospitalizados, apresenta restrições quanto aos parâmetros fisiológicos no ambiente de cuidados intensivos impossibilitando o seu uso em pacientes entubados, sob ventilação mecânica. (Immers, Schuurmans, & Van De Bijl, 2005)

### Prognóstico

O *delirium*, engloba por definição um conjunto de sintomas mais vasto que a confusão mental,[16] sendo por isso um indicador prognóstico mais sensível, para além de se poder aplicar a um conjunto mais amplo de patologias ou condições.[45, 47, 54]

O *delirium* pode efetivamente progredir para estupor, coma, convulsões ou morte, particularmente se a causa subjacente permanecer sem tratamento.[16]

# Apresentação do caso de estudo

A.

# Modelação

A.

# Conclusões

O *delirium* é uma síndrome grave, muito prevalente no ambiente hospitalar, tendo como causa uma patologia ou condição clínica potencialmente reversível, mas altamente subdiagnosticada e negligenciada.

Os idosos são o grupo etário mais afetado, devendo ser alvo de rastreio do risco de *delirium* para permitir ações preventivas. Fatores de risco importantes incluem, sobretudo, a demência, mas também pluripatologia e outros fatores incluídos em modelos preditivos.

Mesmo na presença de sintomas associados ao *delirium* que direcionem o diagnóstico a uma patologia específica, o *delirium* implica uma abordagem especial, mais não-farmacológica do que farmacológica, tanto dirigida como global, tanto terapêutica como preventiva, dada a sua etiologia multifatorial.

# Bibliografia

Adamis, D., Sharma, N., Whelan, P. J. P., & MacDonald, A. J. D. (2010). Delirium scales: A review of current evidence. *Aging and Mental Health*, *14*(5), 543–555. https://doi.org/10.1080/13607860903421011

Ali, M. A., Hashmi, M., Ahmed, W., Raza, S. A., Khan, M. F., & Salim, B. (2021). Incidence and risk factors of delirium in surgical intensive care unit. *Trauma Surgery and Acute Care Open*, *6*(1). https://doi.org/10.1136/tsaco-2020-000564

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-5*. *Pediatria Integral* (fifth, Vol. 17).

Basu, S., Faghmous, J. H., & Doupe, P. (2020). Machine learning methods for precision medicine research designed to reduce health disparities: A structured tutorial. *Ethnicity and Disease*, *30*, 217–228. https://doi.org/10.18865/ed.30.S1.217

Boustani, M., Rudolph, J., Shaughnessy, M., Gruber-Baldini, A., Alici, Y., Arora, R. C., … MacLullich, A. (2014). The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: Inclusiveness is safer. *BMC Medicine*, *12*(1), 1–4. https://doi.org/10.1186/s12916-014-0141-2

Cano-escalera, G., Besga, A., & Graña, M. (2021). Risk factors for prediction of delirium at hospital admittance. *Expert Systems*, *e12698*(December 2020), 1–10. https://doi.org/10.1111/exsy.12698

Casey, P., Cross, W., Mart, M. W. S., Baldwin, C., Riddell, K., & Dārziņš, P. (2019). Hospital discharge data under-reports delirium occurrence: results from a point prevalence survey of delirium in a major Australian health service. *Internal Medicine Journal*, *49*(3), 338–344. https://doi.org/10.1111/imj.14066

Cirbus, J., MacLullich, A. M. J., Noel, C., Ely, E. W., Chandrasekhar, R., & Han, J. H. (2019). Delirium etiology subtypes and their effect on six-month function and cognition in older emergency department patients. *International Psychogeriatrics*, *31*(2), 267–276. https://doi.org/10.1017/S1041610218000777

Clegg, A., & Young, J. B. (2011). Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age and Ageing*, *40*(1), 23–29. https://doi.org/10.1093/ageing/afq140

Davoudi, A., Ebadi, A., Rashidi, P., Ozrazgat-Baslanti, T., Bihorac, A., & Bursian, A. C. (2017). Delirium Prediction using Machine Learning Models on Predictive Electronic Health Records Data. *Proceedings - IEEE 17th International Symposium on Bioinformatics and Bioengineering, BIBE 2017*, 568–573. https://doi.org/10.1109/BIBE.2017.00014

De, J., & Wand, A. P. F. (2015). Delirium screening: A systematic review of delirium screening tools in hospitalized patients. *Gerontologist*, *55*(6), 1079–1099. https://doi.org/10.1093/geront/gnv100

Dreiseitl, S., & Ohno-Machado, L. (2002). Logistic regression and artificial neural network classification models: A methodology review. *Journal of Biomedical Informatics*, *35*(5–6), 352–359. https://doi.org/10.1016/S1532-0464(03)00034-0

Ely, E. W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., … Inouye, S. K. (2001). Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*, *29*(7), 1370–1379. https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012

Francis, J. (1996). Drug-Induced Delirium : Diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, *5*(2), 103–114.

Frederick, A. L., & Stanwood, G. D. (2009). Drugs, biogenic amine targets and the developing brain. *Developmental Neuroscience*, *31*(1–2), 7–22. https://doi.org/10.1159/000207490

Friedman, J. H. (2002). Stochastic gradient boosting. *Computational Statistics and Data Analysis*, *38*(4), 367–378. https://doi.org/10.1016/S0167-9473(01)00065-2

Gaudreau, J. D., Gagnon, P., Harel, F., Roy, M. A., & Tremblay, A. (2005). Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(27), 6712–6718. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.140

Gross, A. L., Jones, R. N., Habtemariam, D. A., Fong, T. G., Tommet, D., Quach, L., … Inouye, S. K. (2012). Delirium and long-term cognitive trajectory among persons with dementia. *Archives of Internal Medicine*, *172*(17), 1324–1331. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3203

Han, J. H., Eden, S., Shintani, A., Morandi, A., Schnelle, J., Dittus, R. S., … Ely, E. W. (2011). Delirium in older emergency department patients is an independent predictor of hospital length of stay. *Academic Emergency Medicine*, *18*(5), 451–457. https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01065.x

Hatano, Y., Narumoto, J., Shibata, K., Matsuoka, T., Taniguchi, S., Hata, Y., … Fukui, K. (2013). White-matter hyperintensities predict delirium after cardiac surgery. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(10), 938–945. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.061

Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied Logistic Regression.* *Wiley Series in Probability and Statistics*.

Immers, H. E. M., Schuurmans, M. J., & Van De Bijl, J. J. (2005). Recognition of delirium in ICU patients: A diagnostic study of the NEECHAM confusion scale in ICU patients. *BMC Nursing*, *4*(1). https://doi.org/10.1186/1472-6955-4-7

Inouye, S. K., Van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegal, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine*, *113*(12), 941–948. https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941

Inouye, Sharon K., & Charpentier, P. A. (1996). Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Journal of the American Medical Association*, *275*(11), 852–857. https://doi.org/10.1001/jama.275.11.852

Inouye, Sharon K., Westendorp, R. G. J., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *The Lancet*, *383*(9920), 911–922. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1

Jamin, A., Abraham, P., & Humeau-Heurtier, A. (2021). Machine learning for predictive data analytics in medicine: A review illustrated by cardiovascular and nuclear medicine examples. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, *41*(2), 113–127. https://doi.org/10.1111/cpf.12686

Kareemi, H., Vaillancourt, C., Rosenberg, H., Fournier, K., & Yadav, K. (2021). Machine Learning Versus Usual Care for Diagnostic and Prognostic Prediction in the Emergency Department: A Systematic Review. *Academic Emergency Medicine*, *28*(2), 184–196. https://doi.org/10.1111/acem.14190

Laird, J. E., Newell, A., & Rosenbloom, P. S. (1987). An integrative architecture for general intelligence and. *Artificial Intelligence*, *33*(1987), 1–64.

Laurila, J. V., Laakkonen, M. L., Strandberg, T. E., & Tilvis, R. S. (2008). Predisposing and precipitating factors for delirium in a frail geriatric population. *Journal of Psychosomatic Research*, *65*(3), 249–254. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.026

Lawlor, P. G., Gagnon, B., Mancini, I. L., Pereira, J. L., Hanson, J., Suarez-Almazor, M. E., & Bruera, E. D. (2002). Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: A prospective study. *Archives of Internal Medicine*, *160*(6), 786–794. https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.786

Lee-Archer, P. F., von Ungern-Sternberg, B. S., Reade, M. C., Law, K. C., & Long, D. (2021). An observational study of hypoactive delirium in the post-anesthesia recovery unit of a pediatric hospital. *Paediatric Anaesthesia*, (September 2020), 429–435. https://doi.org/10.1111/pan.14122

Leonard, M. M., Nekolaichuk, C., Meagher, D. J., Barnes, C., Gaudreau, J. D., Watanabe, S., … Lawlor, P. G. (2014). Practical assessment of delirium in palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, *48*(2), 176–190. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.024

Liang, S., Chau, J. P. C., Lo, S. H. S., Bai, L., Yao, L., & Choi, K. C. (2020). Validation of PREdiction of DELIRium in ICu patients (PRE-DELIRIC) among patients in intensive care units: A retrospective cohort study. *Nursing in Critical Care*, (August), 1–7. https://doi.org/10.1111/nicc.12550

Libbrecht, M. W., & Noble, W. S. (2015). Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature Reviews Genetics*, *16*(6), 321–332. https://doi.org/10.1038/nrg3920

Lipowski, Z. J. (1987). Delirium (Acute Confusional State). *JAMA*, 1789–1792. https://doi.org/doi:10.1001/jama.1987.03400130103041

McCorduck, P. (2004). *Machines Who Think*. *A K Peters, Ltd.* Natick, MA: A K Peters, Ltd. https://doi.org/10.1126/science.254.5036.1291-a

McCulloch, W. S., & Pits, W. (1943). A LOGICAL CALCULUS OF THE IDEAS IMMANENT IN NERVOUS ACTIVITY. *Bullentin of Mathematical*, *5*, 115–133.

Michalski, R. S., Carbonell, J. G., & Mitchell, T. M. (1983). *Machine Learning*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-12405-5

Michaud, L., Büla, C., Berney, A., Camus, V., Voellinger, R., Stiefel, F., & Burnand, B. (2007). Delirium: Guidelines for general hospitals. *Journal of Psychosomatic Research*, *62*(3), 371–383. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.10.004

Mitchell, T. M. (1999). Machine learning and data mining. *Communications of the ACM*, *42*(11), 30–46. https://doi.org/10.1145/319382.319388

Mittal, V., Muralee, S., Williamson, D., McEnerney, N., Thomas, J., Cash, M., & Tampi, R. R. (2011). Delirium in the elderly: A comprehensive review. *American Journal of Alzheimer’s Disease and Other Dementias*, *26*(2), 97–109. https://doi.org/10.1177/1533317510397331

Morandi, A., Pandharipande, P., Trabucchi, M., Rozzini, R., Mistraletti, G., Trompeo, A. C., … Ely, E. W. (2008). Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, *34*(10), 1907–1915. https://doi.org/10.1007/s00134-008-1177-6

Murphy, K. P. (2012). *Machine learning: A Probabilistic Perspective*. *Expert Systems* (Vol. 5). The MIT Press. https://doi.org/10.1111/j.1468-0394.1988.tb00341.x

Nagari, N., & Suresh Babu, M. (2019). Assessment of risk factors and precipitating factors of delirium in patients admitted to intensive care unit of a tertiary care hospital. *British Journal of Medical Practitioners*, *12*(2).

Nitchingham, A., Kumar, V., Shenkin, S., Ferguson, K. J., & Caplan, G. A. (2018). A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(11), 1458–1478. https://doi.org/10.1002/gps.4724

Robinson, T. N., Raeburn, C. D., Tran, Z. V., Brenner, L. A., & Moss, M. (2011). Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Archives of Surgery*, *146*(3), 295–300. https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.14

Rosenblatt, F. (1958). The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*, *65*(6), 386–408. https://doi.org/10.1037/h0042519

Salluh, J. I. F., Wang, H., Schneider, E. B., Nagaraja, N., Yenokyan, G., Damluji, A., … Stevens, R. D. (2015). Outcome of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, *350*, 1–10. https://doi.org/10.1136/bmj.h2538

Samuel, A. L. (1959). Some Studies in Machine Learning. *IBM Journal of Research and Development*, *3*(3), 210–229. Retrieved from https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=5392560

Siddiqi, N., House, A. O., & Holmes, J. D. (2006). Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age and Ageing*, *35*(4), 350–364. https://doi.org/10.1093/ageing/afl005

Slooter, A. J. C., Otte, W. M., Devlin, J. W., Arora, R. C., Bleck, T. P., Claassen, J., … Stevens, R. D. (2020). Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Medicine*, *46*(5), 1020–1022. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4

Smith, T. O., Cooper, A., Peryer, G., Griffiths, R., Fox, C., & Cross, J. (2017). Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *32*(4), 386–396. https://doi.org/10.1002/gps.4655

Stewart, J., Sprivulis, P., & Dwivedi, G. (2018). Artificial intelligence and machine learning in emergency medicine. *EMA - Emergency Medicine Australasia*, *30*(6), 870–874. https://doi.org/10.1111/1742-6723.13145

Stoltzfus, J. C. (2011). Logistic regression: A brief primer. *Academic Emergency Medicine*, *18*(10), 1099–1104. https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x

Van Den Boogaard, M., Pickkers, P., Slooter, A. J. C., Kuiper, M. A., Spronk, P. E., Van Der Voort, P. H. J., … Schoonhoven, L. (2012). Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. *BMJ (Online)*, *344*(7845), 17. https://doi.org/10.1136/bmj.e420

Van Eijk, M. M. J., Van Marum, R. J., Klijn, I. A. M., De Wit, N., Kesecioglu, J., & Slooter, A. J. C. (2009). Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical Care Medicine*, *37*(6), 1881–1885. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00118

Velayati, A., Vahdat Shariatpanahi, M., Shahbazi, E., & Vahdat Shariatpanahi, Z. (2019). Association between preoperative nutritional status and postoperative delirium in individuals with coronary artery bypass graft surgery: A prospective cohort study. *Nutrition*, *66*, 227–232. https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.006

Vellido, A. (2020). The importance of interpretability and visualization in machine learning for applications in medicine and health care. *Neural Computing and Applications*, *32*(24), 18069–18083. https://doi.org/10.1007/s00521-019-04051-w

Volkmar, F. R. (2013). *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders - DSM-III*. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3

Wassenaar, A., Van Den Boogaard, M., Schoonhoven, L., Donders, R., & Pickkers, P. (2017). Delirium prediction in the intensive care unit: Head to head comparison of two delirium prediction models. *Intensive Care Medicine Experimental*, *5*(2), 1–9. Retrieved from http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619043579%0Ahttp://dx.doi.org/10.1186/s40635-017-0151-4%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=2197425X&id=doi:10.1186%2Fs40635-017-0151-4&atitle=Delirium+prediction+in+

Wassenaar, A., van den Boogaard, M., van Achterberg, T., Slooter, A. J. C., Kuiper, M. A., Hoogendoorn, M. E., … Pickkers, P. (2015). Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Medicine*, *41*(6), 1048–1056. https://doi.org/10.1007/s00134-015-3777-2

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

Wilson, K., Broadhurst, C., Diver, M., Jackson, M., & Mottram, P. (2005). Plasma insulin growth factor - 1 and incident delirium in older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(2), 154–159. https://doi.org/10.1002/gps.1265

Witlox, J., Eurelings, L. S. M., De Jonghe, J. F. M., Kalisvaart, K. J., Eikelenboom, P., & Van Gool, W. A. (2010). Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *304*(4), 443–451. https://doi.org/10.1001/jama.2010.1013

Wong, A., Young, A. T., Liang, A. S., Gonzales, R., Douglas, V. C., & Hadley, D. (2018). Development and Validation of an Electronic Health Record-Based Machine Learning Model to Estimate Delirium Risk in Newly Hospitalized Patients Without Known Cognitive Impairment. *JAMA Network Open*, *1*(4), e181018. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1018

Wong, C. L., Holroyd-Leduc, J., Simel, D. L., & Straus, S. E. (2010). Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *Jama*, *304*(7), 779–786.

Xia, H., Wang, C., Yan, L., Dong, X., & Wang, Y. (2019). Machine Learning Based Medicine Distribution System. In *Proceedings of the 2019 10th IEEE International Conference on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications, IDAACS 2019* (Vol. 2, pp. 912–915). IEEE. https://doi.org/10.1109/IDAACS.2019.8924236

# Apêndice I – Título do Apêndice

# Anexo I – The confusion assessment method instrument

**Acute onset**

1. Is there evidence of an acute change in mental status from the patient's baseline?

**Inattention\***

2. A. Did the patient have difficulty focusing attention, for example, being easily distractible, or having difficulty keeping track of what was being said?

Not present at any time during interview.

Present at some time during interview, but in mild form.

Present at some time during interview, in marked form.

Uncertain.

B. (If present or abnormal) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes.

No.

Uncertain

Not applicable.

C. (If present or abnormal) Please describe this behavior:

**Disorganized thinking**

3. Was the patient's thinking disorganized or incoherent, such as rambling or irrelevant conversation, unclear or illogical flow of ideas, or unpredictable switching from subject to subject?

**Altered level of consciousness**

4. Overall, how would you rate this patient's level of consciousness?

Alert (normal).

Vigilant (hyperalert, overly sensitive to environmental stimuli, startled very easily).

Lethargic (drowsy, easily aroused).

Stupor (difficult to arouse).

Coma (unarousable).

Uncertain.

**Disorientation**

5. Was the patient disoriented at any time during the interview, such as thinking that he or she was somewhere other than the hospital, using the wrong bed, or misjudging the time of day?

**Memory impairment**

6. Did the patient demonstrate any memory problems during the interview, such as inability to remember events in the hospital or difficulty remembering instructions?

**Perceptual disturbances**

7. Did the patient have any evidence of perceptual disturbances, for example, hallucinations, illusions, or misinterpretations (such as thinking something was moving when it was not)?

**Psychomotor agitation**

8. Part 1. At any time during the interview, did the patient have an unusually increased level of motor activity, such as restlessness, picking at bedclothes, tapping fingers, or making frequent sudden changes of position?

**Psychomotor retardation**

8. Part 2. At any time during the interview, did the patient have an unusually decreased level of motor activity, such as sluggishness, staring into space, staying in one position for a long time, or moving very slowly?

**Altered sleep-wake cycle**

9. Did the patient have evidence of disturbance of the sleep-wake cycle, such as excessive daytime sleepiness with insomnia at night?

\* The questions listed under this topic were repeated for each topic where applicable.

# Anexo II – The Confusion Assessment Method (CAM) Diagnostic Algorithm\*

Feature 1. Acute Onset and Fluctuating Course

This feature is usually obtained from a family member or nurse and is shown by positive responses to the following questions: Is there evidence of an acute change in mental status from the patient's baseline? Did the (abnormal) behavior fluctuate during the day, that is, tend to come and go, or increase and decrease in severity?

Feature 2. Inattention

This feature is shown by a positive response to the following question: Did the patient have difficulty focusing attention, for example, being easily distractible, or having difficulty keeping track of what was being said?

Feature 3. Disorganized Thinking

This feature is shown by a positive response to the following question: Was the patient's thinking disorganized or incoherent, such as rambling or irrelevant conversation, unclear or illogical flow of ideas, or unpredictable switching from subject to subject?

Feature 4. Altered Level of Consciousness

This feature is shown by any answer other than "alert" to the following question: Overall, how would you rate this patient's level of consciousness? (alert [normal], vigilant [hyperalert], lethargic [drowsy, easily aroused], stupor [difficult to arouse], or coma [unarousable])

\* The diagnosis of delirium by CAM requires the presence of features 1 and 2 and either 3 or 4.