

Célia Natália Lemos Figueiredo

**Título da Dissertação**

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

**Título do Trabalho**

# Abstract

Na extensão máxima de uma página.

Keywords: 3 a 5 palavras, escritas por ordem alfabética

Índice

[Agradecimentos iii](#_Toc61364862)

[Resumo v](#_Toc61364863)

[Abstract vi](#_Toc61364864)

[Lista de Abreviaturas e Siglas ix](#_Toc61364865)

[Lista de Figuras [se aplicável] x](#_Toc61364866)

[Lista de Tabelas xi](#_Toc61364867)

[1. Introdução 1](#_Toc61364868)

[1.1 Enquadramento 1](#_Toc61364869)

[1.2 Objetivos 2](#_Toc61364870)

[1.3 Metodologia 2](#_Toc61364871)

[1.4 Estrutura da dissertação 2](#_Toc61364872)

[2. Revisão da literatura 3](#_Toc61364873)

[2.1 Machine Learning 3](#_Toc61364874)

[2.1.1 História e Evolução 3](#_Toc61364875)

[2.1.2 Categorias 3](#_Toc61364876)

[2.1.3 Frameworks para construção de modelos de *Machine Learning* 3](#_Toc61364877)

[2.1.4 ML Python Packages 3](#_Toc61364878)

[2.1.5 Exploração de dados 3](#_Toc61364879)

[2.2 Delirium 3](#_Toc61364880)

[2.2.1 Definição 4](#_Toc61364881)

[2.2.2 Fatores predisponentes 4](#_Toc61364882)

[2.2.3 Fatores precipitantes 4](#_Toc61364883)

[2.2.4 Delirium devido a uma condição médica 5](#_Toc61364884)

[2.2.5 Clínica 6](#_Toc61364885)

[2.2.6 Subtipos clínicos de delirium 7](#_Toc61364886)

[2.2.7 Diagnóstico 7](#_Toc61364887)

[2.2.8 Critérios de diagnóstico 8](#_Toc61364888)

[2.2.9 Prognóstico 9](#_Toc61364889)

[3. Apresentação do caso de estudo 10](#_Toc61364890)

[4. Modelação 11](#_Toc61364891)

[5. Conclusões 12](#_Toc61364892)

[Bibliografia 13](#_Toc61364893)

[Apêndice I – Título do Apêndice 14](#_Toc61364894)

[Anexo I – Título do Anexo 15](#_Toc61364895)

# Lista de Abreviaturas e Siglas

AA –

BB –

CC –

CAM –

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

DD –

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

SU – Serviço de urgência

# 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](#_Toc34679723)

# 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 (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

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

A Aprendizagem Automática é uma área de investigação que utiliza conceitos de inteligência artificial e

estatística. É uma disciplina extensa usando diversos métodos de aprendizagem, como por exemplo as

redes neuronais, e, tendo como pontos de aplicação a robótica, entre outras.

Aprendizagem Automática considera métodos e os respetivos programas de *software* para extrair conhecimento útil (padrões, modelos, relações) de grandes bases de dados que frequentemente contem informação caótica e redundante. A maior utilidade e impacto do conhecimento extraído a partir de dados e eventos históricos é na previsão de eventos e alterações similares no futuro.

### História e Evolução

Machine Learning é um subcampo da informática que evoluiu do estudo do reconhecimento de padrões e da teoria da aprendizagem computacional em Inteligência Artificial (IA).

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)

*Machine learning* é um campo da ciência da computação que envolve a utilização de métodos estatísticos para criar programas que ou melhoram o desempenho ao longo do tempo, ou detectam padrões em enormes quantidades de dados que os humanos dificilmente encontrariam.

A aprendizagem automática explora o estudo e construção de algoritmos que podem aprender e fazer previsões sobre os dados. Tais algoritmos funcionam através da construção de um modelo a partir de exemplos de entradas, a fim de fazer previsões ou decisões orientadas por dados, em vez de seguir instruções de programas estritamente estáticos.

Todas as definições acima são corretas; em suma, "Aprendizagem por Máquina é uma coleção de algoritmos e técnicas utilizadas para criar sistemas computacionais que aprendem com os dados a fim de fazer previsões e inferências".

A área de aplicação da aprendizagem de máquinas é abundante. Vejamos algumas das aplicações quotidianas mais comuns da Aprendizagem Automática que acontece à nossa volta.

Sistema de Recomendação: O YouTube traz vídeos para cada um dos seus utilizadores, com base num sistema de recomendação que acredita que o utilizador individual estará interessado. Da mesma forma, a Amazon e outros retalhistas electrónicos sugerem produtos nos quais o cliente estará interessado e com probabilidade de comprar, analisando o histórico de compras de um cliente e um grande inventário de produtos. Um outro exemplo são os fornecedores de serviços de e-mail que utilizam um modelo de *machine learning* que pode detectar e mover automaticamente as mensagens não solicitadas para a pasta de spam.

Prospeção da identificação do cliente: Bancos, companhias de seguros e organizações financeiras têm modelos de *machine learning* que desencadeiam alertas para que as organizações comecem a intervir na altura certa para se envolverem com as ofertas certas para o cliente e persuadi-los a converterem-se mais cedo. Estes modelos observam o padrão de comportamento de um utilizador durante o período inicial e mapeiam-no para os comportamentos passados de todos os utilizadores para identificar aqueles que irão comprar o produto e aqueles que não irão.

Em 1950, Alan Turing, um conhecido cientista informático, propôs um teste conhecido como Turing no seu famoso artigo "Computing Machinery and Intelligence". O teste foi concebido para fornecer uma definição operacional satisfatória de inteligência, o que exigia que um ser humano não fosse capaz de distinguir a máquina de outro ser humano, utilizando as respostas às perguntas colocadas a ambos.

Para poder passar no teste de Turing, o computador deve possuir as seguintes capacidades:

- Processamento de linguagem natural, para ser capaz de comunicar com sucesso numa língua escolhida

- Representação de conhecimentos, para armazenar a informação fornecida antes ou durante o interrogatório que pode ajudar a encontrar informação, a tomar decisões e a planear. Isto é também conhecido como 'Expert System'.

- Raciocínio automatizado (discurso), para utilizar a informação do mapa de conhecimento armazenada para responder a perguntas e para tirar novas conclusões, quando necessário

- Aprendizagem da máquina, para analisar dados para detetar e extrapolar padrões que ajudarão a adaptar-se a novas circunstâncias

- Visão por computador para perceber objetos ou a análise de imagens para encontrar características das imagens

- Dispositivos robóticos que podem manipular e interagir com o seu ambiente. Isso significa movimentar os objetos com base nas circunstâncias

- Planeamento, programação e otimização, o que significa descobrir formas de tomar planos de decisão ou alcançar objetivos especificados, bem como analisar o desempenho dos planos e desenhos.

As sete áreas de capacidade de IA acima mencionadas têm assistido a uma grande quantidade de investigação e crescimento ao longo dos anos. Embora muitos dos termos nestas áreas sejam utilizados de forma intercambiável, podemos ver pela descrição que os seus objetivos são diferentes. Em particular, a aprendizagem mecânica tem visto um âmbito de atuação transversal a todas as sete áreas da IA.

![Diagram

Description automatically generated]()

Figura 2 - Areas do machine learning

O estudioso alemão Gottfried Achenwall introduziu a palavra "Statistics" em meados do século XVIII (1749). A utilização desta palavra durante este período significou que ela estava relacionada com o funcionamento administrativo de um Estado, fornecendo os números que refliam a atualidade periódica relativamente às suas várias áreas de administração. A origem da palavra estatística pode ser atribuída à palavra latina "Estado" ("conselho de estado") ou à palavra italiana "Statista" ("estadista" ou "político"); ou seja, o significado destas palavras é "Estado político" ou um Governo. Shakespeare usou uma palavra Statist no seu drama Hamlet (1602). No passado, as estatísticas foram utilizadas por governantes que designaram a análise de dados sobre o estado, significando a "ciência de estado".

No início do século XIX, as estatísticas atingiram o significado da recolha e classificação dos dados. O político escocês, Sir John Sinclair, apresentou-a aos ingleses em 1791 no seu livro Statistical Account of Scotland. Por conseguinte, o objetivo fundamental da o nascimento das estatísticas foi em torno de dados a serem utilizados pelo governo e pela administração centralizada organizações para recolher dados de recenseamento da população para estados e localidades.

### Aprendizagem Supervisionada

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.

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)

Máquina Vectorial de Apoio (SVM)

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 governar. Como o nome sugere, o algoritmo funciona com base numa votação maioritária da sua classe k vizinha mais próxima. Na Figura 3-16, k = 5 vizinhos mais próximos para o ponto de dados desconhecido são 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 da kNN é a complexidade na pesquisa dos vizinhos mais próximos para cada amostra.

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

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

### 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, pois por exemplo, a literatura atual sobre *delirium* e encefalopatia aguda é altamente segregada. (Slooter et al., 2020) Além disso, a comunicação clínica e a codificação foram negativamente afetadas, com uma falta de rotulagem formal do *delirium* o que 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. Esta declaração defende o uso do termo ‘*’delirium*” para definir o estado clínico caracterizado por uma combinação de características definidas por sistemas de diagnóstico padrão. (American Psychiatric Association, 2013)

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 os sintomas acompanhantes do doente, o *delirium*  pode ser dividido em três subtipos distintos:

1) *Delirium* Hiperativo: agitação, inquietação, paranoia;

Os pacientes apresentam um quadro de hiperatividade psicomotora e, na maioria das vezes não dormem. São inquietos e ansiosos e por vezes podem adotar um comportamento agressivo e ameaçador. Podem ter ilusões e alucinações e podem apresentar um discurso confuso. 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) Hipoativo: introversão, intenção;

3) Misto: alternância entre os dois estados anteriores

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

Estão descritos numerosos fatores de risco para o desenvolvimento de *delirium*, estando praticamente todos relacionados o internamento. dependendo das características individuais de cada doente, bem como do seu contexto patológico, os fatores de risco assumem diferentes relevâncias. Estes podem ser divididos em fatores de predisposição para o *delirium* (relacionados com o estado basal do doente e respetivas comorbilidades) e fatores precipitantes de *delirium* (relacionados com o contexto hospitalar do doente, nomeadamente doença aguda e seu tratamento).

### Fatores predisponentes

### No contexto de internamento hospitalar, pode-se afirmar, de uma forma genérica, que os fatores predisponentes correspondem aos fatores presentes à admissão e, os fatores precipitantes, aos fatores instalados durante o internamento.[7, 43]

A proporção de pacientes que desenvolve *delirium* é diretamente proporcional ao número de fatores de risco presentes à admissão.[2]

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 (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)

A associação entre delirium e a mortalidade foi evidenciada por diversos estudos, durante e após o internamento, em qualquer tipologia.(Siddiqi, House, & Holmes, 2006; Witlox et al., 2010)

Nomeadamente, verificou-se que o desenvolvimento de *delirium* no Serviço de Urgência é um fator preditor do aumento do tempo de internamento. (Han et al., 2011)

### Fatores precipitantes

Os fatores precipitantes do *delirium* abrangem uma gama ampla de diferentes tipos de condições médicas 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 (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 electrolíticas, como a hiponatremia (Inouye & Charpentier, 1996; 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)

(Tabela 2) (Inouye & Charpentier, 1996; Inouye et al., 2014; Lawlor et al., 2002)

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).

Por aqui a tabela

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.101 Assim, destacam-se os: antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, opióides, corticosteroides, anticonvulsivantes e anti-histamínicos.(Clegg & Young, 2011; Gaudreau, Gagnon, Harel, Roy, & Tremblay, 2005; 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 hipotese 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 2 (Frederick & Stanwood, 2009).

Tabela 2 - 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]

### Subtipos clínicos de delirium

De acordo com a predominância dos sintomas acima descritos, o episódio de delirium pode ser classificado em: hiperativo (caracterizado por hipervigilância, inquietação, agitação, sintomas psicóticos); hipoativo (caracterizado por lentificação, apatia, sonolência excessiva) ou misto (com características de ambos os subtipos anteriores).[4, 7, 14]

### Diagnóstico

O *delirium* é um quadro agudo, grave, que necessita de um diagnóstico rápido, devendo ser encarado como uma emergência médica.[4, 7] Com efeito, esta síndrome 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]

### Critérios de diagnóstico

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, devendo esta versão ser 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]

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]

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)

O instrumento mais usado, quer no âmbito clínico, quer no de investigação, é o CAM. Este é um algoritmo que se baseia na presença dos 4 elementos característicos do delirium: início súbito, flutuação dos sintomas, inatenção e pensamento desorganizado ou alteração da consciência.

Seguidamente, destacam-se alguns dos instrumentos usados no rastreio e avaliação de delirium (Tabela 3):

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

### 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

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

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

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

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

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

Inouye, S. 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, S. 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

# Apêndice I – Título do Apêndice

# Anexo I – Título do Anexo