

Rita da Silva Baptista Faria¹, Rui Paulo Moreno²

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

Delirium in intensive care: an under-diagnosed reality

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

RESUMO

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

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

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

INTRODUÇÃO

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

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 27 de fevereiro de 2013

Aceito em 8 de maio de 2013

Autor correspondente:

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

Rua das Olhalvas - Pousos
2410-197 - Leiria, Portugal
E-mail: faria.rita.fr@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130025

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

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

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

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

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

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

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

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

Classificação

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fatores de risco

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

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

Quadro 2 - Fatores de risco para o *delirium*

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

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

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

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

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

Impacto e consequências

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

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

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

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

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

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

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

Importância da monitorização

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prevenção

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

Método de avaliação da confusão mental na UTI (Confusion Assessment Method in the ICU – CAM-ICU)

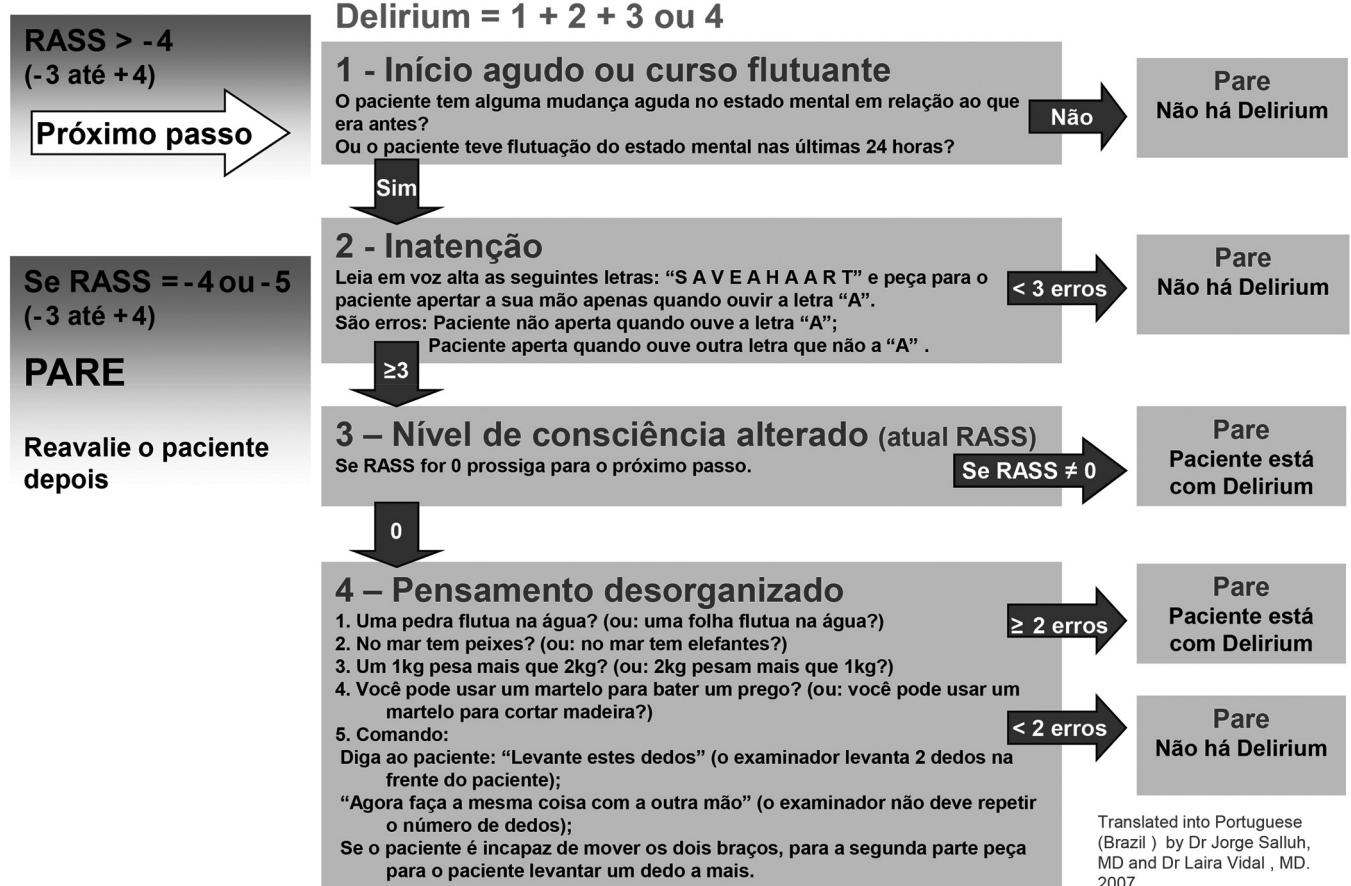


Figura 1 - Método de avaliação da confusão mental na UTI (Confusion Assessment in the ICU - CAM-ICU). (Disponível em: http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flowsheet_Portuguese_B.pdf). UTI - unidade de terapia intensiva.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamento

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

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

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

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

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

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

CONCLUSÕES

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Jeste D, Blacker D, Blazer D, Ganguli M, Grant I, Paulsen J, et al. Neurocognitive disorders: a proposal from the DSM-5 Neurocognitive Disorders Work Group. Neurocognitive Criteria Draft, American Psychiatric Association; 2010.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-64.
- Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno JV, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Arias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care*. 2010;14(6):R210.
- Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn Care Res*. 2010;31(5):706-15.
- Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1297-304.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62.
- Quimet S, Kavanagh BP, Gotfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
- Quimet S, Riker R, Bergeon N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):1007-13. Erratum in *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1677. Bergeon, Nicolas [corrected to Bergeron, Nicolas].
- van der Boogard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2012;49(7):775-83.
- Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):538-44.
- Angus D, Musthafa AA, Clermonte G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1389-94.
- Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32(4):955-62.
- Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2254-9.
- Jackson JC, Gordon SM, Girard TD, Thomason JWW, Pun BT, Dunn J, et al. Delirium as a risk factor for long term cognitive impairment in mechanically ventilated ICU survivors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:A22.
- MacLulich AM, Beaglehole A, Hall RJ, Meagher DJ. Delirium and long-term cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):30-42.
- Hopkins RO, Jackson JC. Short- and long-term cognitive outcomes in intensive care unit survivors. *Clin Chest Med*. 2009;30(1):143-53, ix.
- Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraretti G, Trompeo AC, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1907-15.

20. Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network. *Delirium* recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care*. 2009;24(4):556-62.
21. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1092-7.
22. O'Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(2):174-8.
23. Manos PJ, Wu R. The duration of delirium in medical and postoperative patients referred for psychiatric consultation. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9(4):219-26.
24. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. *Delirium*. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1992;152(2):334-40.
25. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry*. 1992;161:843-5.
26. Lipowski ZJ. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *Am J Psychiatry*. 1983;140(11):1426-36.
27. Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: a 3-year retrospective study of occurrence, costs, and utilization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(6):748-53.
28. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):929-40. Review.
29. Macdonald A, Adams D, Treloar A, Martin F. C-Reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing*. 2007;36(2):222-5.
30. Lemstra AW, Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, van Gool WA, Eikelenboom PE. Pre-operative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(9):943-8.
31. Tsuruta R, Nakahara T, Miyauchi T, Kutsuna S, Ogino Y, Yamamoto T, et al. Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(6):607-11.
32. Ringdal M, Johansson L, Lundberg D, Bergbom I. Delusional memories from the intensive care unit-experienced by patients with physical trauma. *Intensive Care Nurs*. 2006;22(6):346-54.
33. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, Reynolds P. Factual memories of ICU: recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission-a multicentre cohort study. *J Clin Nurs*. 2007;16(9):1669-77.
34. Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(2):105-11.
35. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513-20.
36. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med*. 2012;40(1):112-8.
37. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer HP. The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):90-6.
38. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicenter study. *BMJ*. 2012;344:e420.
39. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(2):115-26.
40. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
41. Pitrowsky MT, Shinotsuka CR, Soares M, Lima MA, Salluh JI. Importância da monitorização do delirium na unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):274-9.
42. Lundström M, Edlund A, Karlsson S, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):622-8.
43. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):360-8.
44. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, Lima MA, et al. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose *delirium* in critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(11):1917-22.
45. Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(4):215-9.
46. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. Comparison of The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for *delirium* in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med*. 2008;34(3):431-6.
47. Neto AS, Nassar AP Jr, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, et al. Delirium screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1946-51. Review.
48. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, et al. Diagnosing *delirium* in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2011;39(1):150-7.
49. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010;111(2):451-63. Erratum in *Anesth Analg*. 2012;115(1):169.
50. Awissi DK, Bégin C, Moisan J, Lachaine J, Skrobik Y. I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and *delirium* protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann Pharmacother*. 2012;46(1):21-8.
51. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med*. 2009;37(3):825-32.
52. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness-crossing the quality chasm. *Chest*. 2010;138(5):1224-33.
53. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874-82.
54. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644-53.
55. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW; MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R38. Erratum in: *Crit Care*. 2011;15(1):402.
56. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-99.

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