


Lúcia Fabiane da Silva Luz<sup>1</sup>, Moreno Calcagnotto dos Santos<sup>2</sup>, Tiago Almeida Ramos<sup>2</sup>, Clarissa Balbão de Almeida<sup>3</sup>, Márcia Cristina Rover<sup>3</sup>, Claudia Pellizzer Dal'Pizzol<sup>3</sup>, Cristiane Letícia da Silva Pohren<sup>3</sup>, Aline Vanessa da Silva Martins<sup>3</sup>, Márcio Manozzo Boniatti<sup>4</sup> 

1. Faculdades Integradas de Taquara - Taquara (RS), Brasil.
2. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Montenegro - Montenegro (RS), Brasil.
4. Universidade La Salle - Canoas (RS), Brasil.

# *Delirium* e qualidade de vida em pacientes críticos: um estudo de coorte prospectivo

*Delirium and quality of life in critically ill patients: a prospective cohort study*

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre a incidência de *delirium* na unidade de terapia intensiva e qualidade de vida 1 mês após a alta hospitalar

**Métodos:** Trata-se de estudo de coorte prospectivo desenvolvido em unidades de terapia intensiva de dois hospitais de média complexidade durante o período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016. *Delirium* foi identificado por meio da escala *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*. No momento da alta hospitalar, foram avaliadas capacidade funcional e cognição por meio do índice de Barthel e da escala de Mini Exame do Estado Mental, respectivamente. Após 30 dias da alta hospitalar do paciente, por meio de contato telefônico, aplicou-se o questionário *World Health Organization Quality of Life-Bref*.

**Resultados:** Foram incluídos 216 pacientes. *Delirium* foi identificado

em 127 (58,8%) deles. Os pacientes com *delirium* apresentaram maior dependência funcional (mediana do índice de Barthel 50,0 [21,2 - 70,0] *versus* 80,0 [60,0 - 95,0];  $p < 0,001$ ) e menor cognição (escore do Mini Exame do Estado Mental  $12,9 \pm 7,5$  *versus*  $20,7 \pm 9,8$ ;  $p < 0,001$ ) na alta hospitalar. Com relação à qualidade de vida, avaliada 1 mês após alta hospitalar, não houve diferença, em nenhum dos domínios, entre os pacientes com e sem *delirium*.

**Conclusão:** Nossos achados sugerem que os pacientes com *delirium* na unidade de terapia intensiva não apresentam piora da qualidade de vida 1 mês após a alta hospitalar, apesar de apresentarem maior prejuízo cognitivo e incapacidade funcional no momento da alta hospitalar.

**Descritores:** *Delirium*; Qualidade de vida; Alta do paciente; Desempenho físico funcional; Cognição; Unidades de terapia intensiva

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 8 de janeiro de 2020  
Aceito em 23 de março de 2020

**Autor correspondente:**

Márcio Manozzo Boniatti  
Universidade La Salle  
Avenida Victor Barreto, 2.288  
CEP: 92010-000 - Canoas (RS), Brasil  
E-mail: marcio.boniatti@unilasalle.edu.br

**Editor responsável:** Antonio Paulo Nassar Jr.

DOI: 10.5935/0103-507X.20200072

## INTRODUÇÃO

O *delirium* é caracterizado como um distúrbio agudo da atenção, com alteração cognitiva e curso flutuante, com ou sem sintomas hiperativos, que ocorre frequentemente em pacientes críticos. De acordo com metanálise com mais de 16 mil pacientes, a incidência de *delirium* é quase um terço.<sup>(1)</sup> Alguns estudos, entretanto, reportaram taxas superiores a 80% em pacientes com necessidade de ventilação mecânica (VM).<sup>(2,3)</sup>

Além de maior tempo de internação e de maior mortalidade, pacientes com *delirium* apresentam a longo prazo maior prejuízo cognitivo e incapacidade funcional.<sup>(4,5)</sup> A associação com qualidade de vida, no entanto, ainda é controversa. Dois estudos sugerem que *delirium* é fator de risco para menor



qualidade de vida,<sup>(6,7)</sup> enquanto outros quatro estudos sugerem que não há associação.<sup>(8-11)</sup>

O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre a incidência de *delirium* na unidade de terapia intensiva (UTI) e qualidade de vida 1 mês após a alta hospitalar.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo. O estudo foi desenvolvido nas UTIs do Hospital de Aeronáutica de Canoas (HACO), no Rio Grande do Sul, hospital privado de média complexidade, e no Hospital de Montenegro, também no Rio Grande do Sul, hospital público de média complexidade. A UTI do HACO possuía cinco leitos clínico-cirúrgicos separados por cortinas, em quarto compartilhado, com janelas que permitem a entrada de luz natural. A UTI do Hospital de Montenegro possuía dez leitos clínico-cirúrgicos, sendo dois individuais e oito separados por cortinas, em quarto compartilhado, com janelas que permitem a entrada de luz natural. Em nenhuma das duas UTIs havia política de visitação estendida de familiares durante a coleta de dados. A visitação em ambas era permitida por 1 hora, em três períodos do dia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade La Salle, em Canoas, com CAAE 49738715.4.0000.5307.

Foram avaliados para elegibilidade todos os pacientes que internaram nas UTIs dos dois hospitais no período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016. Foram excluídos os pacientes aos quais não foi possível aplicar a escala *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) durante a internação na UTI ou com menos de 24 horas de internação na UTI.

Na admissão do paciente na UTI, foram coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, capacidade funcional prévia pelo índice de Barthel (respondida pelo familiar), origem da admissão, tipo de admissão e *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3). Durante a evolução na UTI, foram registrados necessidade de VM, sedação contínua, uso de vasopressor e traqueostomia. *Delirium* foi identificado por meio da CAM-ICU, validada para português,<sup>(12)</sup> que era aplicada duas vezes ao dia durante toda a internação do paciente na UTI, após avaliação do nível de sedação do paciente por meio da Escala de Agitação e Sedação de Richmond (RASS). O paciente deveria apresentar RASS entre -3 e +4 para aplicação do CAM-ICU. No momento da alta hospitalar, foram aplicados o índice de Barthel<sup>(13)</sup> e a escala de Mini Exame do Estado Mental (MEEM).<sup>(14)</sup> Após 30 dias da alta hospitalar do paciente, por meio de

contato telefônico, aplicou-se o questionário *World Health Organization Quality of Life-Bref* (WHOQOL-bref).<sup>(15)</sup>

A avaliação da capacidade funcional foi realizada por meio do índice de Barthel. Esse índice mensura o nível de independência em dez atividades de autocuidado: alimentação, banho, higiene pessoal, vestir-se, controle da bexiga e do intestino, uso do banheiro, deambulação, subir escadas e transferência da cadeira para cama. A pontuação varia de zero a cem. Os pacientes foram considerados dependentes se apresentassem índice de Barthel < 60.<sup>(16)</sup>

A avaliação de cognição foi realizada por meio do MEEM do estado mental. O escore varia de zero a 30. Os pacientes foram classificados como cognição normal (escore  $\geq$  24), prejuízo cognitivo leve (escore entre 19 e 23) e prejuízo cognitivo grave (escore entre 0 e 18).<sup>(17)</sup>

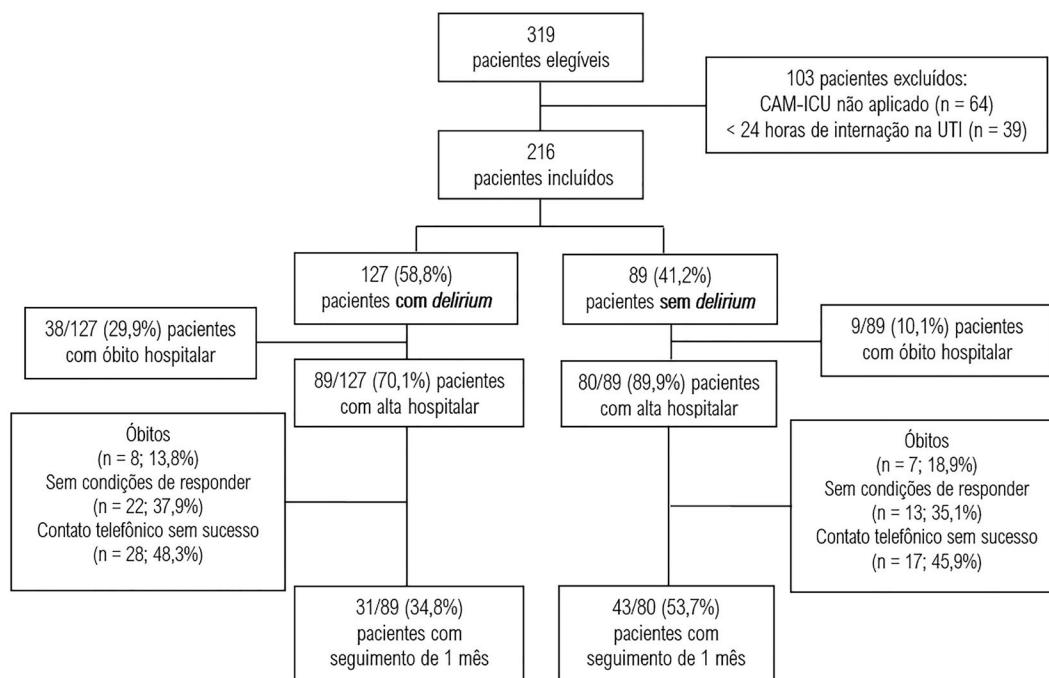
A qualidade de vida dos pacientes foi avaliada pelo questionário WHOQOL-bref. O questionário contém 26 questões, que englobam quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente.

## Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas com média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQ). As variáveis categóricas são apresentadas em número absoluto e percentual. Teste *t* de student ou teste de Mann-Whitney foram utilizados para variáveis contínuas, e teste do qui-quadrado foi utilizado para variáveis categóricas. Para ajustar para potenciais confundidores, foram selecionadas covariáveis *a priori* baseadas em plausibilidade clínica para ocorrência do desfecho. Essas covariáveis incluíram idade, tempo de internação na UTI, SAPS 3, Barthel na admissão e necessidade de VM. Tais variáveis, além do diagnóstico de *delirium*, foram incluídas nos modelos de regressão linear múltipla, utilizando seleção *forward*. Para cada domínio do WHOQOL-bref, uma análise de regressão linear múltipla separada foi realizada. O nível de significância foi estabelecido em 0,05. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico comercialmente disponível, o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, 319 pacientes foram avaliados para elegibilidade. Foram excluídos 103 pacientes, resultando em 216 pacientes incluídos no estudo. *Delirium* foi identificado em 127 (58,8%) pacientes. Dos pacientes incluídos no estudo, 169 tiveram alta hospitalar. Destes, 74 pacientes responderam ao questionário de qualidade de vida 1 mês após a alta hospitalar (Figura 1).



**Figura 1** - Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo. CAM-ICU - *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*; UTI - unidade de terapia intensiva.

A tabela 1 mostra uma análise descritiva das características dos pacientes. Os pacientes com *delirium* eram mais velhos, com escore de gravidade maior e com menor capacidade funcional prévia à admissão. Além disso, durante a evolução na UTI, esses pacientes necessitaram mais frequentemente de VM e apresentaram mais tempos de internação na UTI e hospitalar. Por fim, os pacientes com *delirium* tiveram maior mortalidade hospitalar.

Quanto à duração do *delirium*, 49 (38,6%) pacientes apresentaram apenas 1 dia de *delirium*, e 78 (61,4%) pacientes apresentaram *delirium* por mais de 1 dia.

Com relação à capacidade funcional, em análise univariada, os pacientes com *delirium* apresentaram maior dependência funcional em relação aos pacientes sem *delirium*. A mediana do índice de Barthel na alta hospitalar foi 50,0 (21,2 - 70,0) e 80,0 (60,0 - 95,0) para os pacientes com e sem *delirium*, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Entre os pacientes com *delirium*, 30 (57,7%) deles foram considerados dependentes. Para os pacientes sem *delirium*, apenas 14 (21,2%) foram considerados dependentes. Além disso, 44 (84,6%) pacientes com *delirium* apresentaram redução no escore de Barthel em relação ao escore prévio à admissão hospitalar. Entre os pacientes sem *delirium*, 28 (42,4%) apresentaram redução ( $p < 0,001$ ). No modelo de regressão linear múltipla, *delirium* manteve associação independente com capacidade funcional (Tabela 2).

Os pacientes com *delirium* também apresentaram pior cognição na alta hospitalar em relação aos pacientes sem *delirium*. Na análise univariada, o escore do MEEM dos pacientes com *delirium* foi, em média,  $12,9 \pm 7,5$ . Para os pacientes sem *delirium*, o resultado do escore foi  $20,7 \pm 9,8$  ( $p < 0,001$ ). Dos 53 pacientes com *delirium* avaliados pelo escore de cognição na alta hospitalar, apenas dois (3,8%) pacientes tinham cognição normal e 40 (75,5%) apresentaram déficit cognitivo grave. Entre os 65 pacientes sem *delirium* avaliados pelo escore, a prevalência de cognição normal e o déficit cognitivo grave foram 41,5% ( $n = 27$ ) e 36,9% ( $n = 24$ ), respectivamente. *Delirium* manteve associação independente com cognição na regressão linear múltipla (Tabela 3).

Com relação à qualidade de vida, avaliada 1 mês após a alta hospitalar, não houve diferença na análise univariada, em nenhum dos domínios, entre os pacientes com e sem *delirium* (Tabela 4). A presença de *delirium* na UTI permaneceu sem relação com qualidade de vida após ajuste para confundidores no modelo de regressão linear múltipla (Material suplementar). Os motivos para a perda de seguimento 1 mês após a alta hospitalar foram óbito (7; 18,9% e 8; 13,8%; com  $p = 0,80$ ), incapacidade cognitiva e/ou funcional de responder o questionário por telefone (13; 35,1% e 22; 37,9%; com  $p = 0,80$ ) e impossibilidade de contato telefônico (17; 45,9% e 28; 48,3%; com  $p = 0,63$ ) para os pacientes sem e com *delirium*, respectivamente.

**Tabela 1** - Comparação univariada das características gerais dos pacientes de acordo com a incidência ou não de *delirium* durante internação na unidade de terapia intensiva

	Com <i>delirium</i> (n = 127)	Sem <i>delirium</i> (n = 89)	Valor de p
Idade (anos)	67,4 ± 14,9	62,2 ± 15,7	0,014
Sexo, masculino	65 (51,2)	55 (61,8)	0,122
Origem			0,021
Emergência	65 (51,2)	55 (61,8)	
Enfermaria	29 (22,8)	20 (22,5)	
Bloco cirúrgico	6 (4,7)	8 (9,0)	
Outro hospital	27 (21,3)	6 (6,7)	
Tipo de admissão			0,125
Clínica	121 (95,3)	79 (88,8)	
Cirurgia eletiva	1 (0,8)	4 (4,5)	
Cirurgia de urgência	5 (3,9)	6 (6,7)	
Barthel na admissão	80,0 (60,0 - 100,0)	90,0 (70,0 - 100,0)	0,043
SAPS 3	66,4 ± 15,2	51,1 ± 15,5	< 0,001
VM	107 (84,3)	24 (27,0)	< 0,001
Traqueostomia	16 (12,6)	1 (1,1)	0,001
Sedação contínua	78 (61,4)	18 (20,2)	< 0,001
Benzodiazepínico	33 (26,0)	3 (3,4)	< 0,001
Vasopressor	110 (86,6)	26 (29,2)	< 0,001
Tempo de internação na UTI (dias)	6,0 (4,0 - 10,0)	3,0 (2,0 - 4,0)	< 0,001
Tempo de internação hospitalar	16,0 (9,0 - 26,0)	9,0 (6,0 - 14,0)	< 0,001
Óbito na UTI	15 (11,8)	6 (6,7)	0,216
Óbito no hospital	38 (29,9)	9 (10,1)	0,001

SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; VM - ventilação mecânica; UTI - unidade de terapia intensiva.

**Tabela 2** - Regressão linear múltipla para capacidade funcional

	Coefficiente B	Erro padrão	Valor de p
Barthel na admissão	0,77	0,07	< 0,001
<i>Delirium</i>	-13,34	3,88	0,001
VM	-12,29	3,85	0,002

VM - ventilação mecânica. Modelo ajustado para idade, tempo de unidade de terapia intensiva e *Simplified Acute Physiology Score 3*.

**Tabela 3** - Regressão linear múltipla para cognição

	Coefficiente B	Erro padrão	Valor de p
Barthel na admissão	0,12	0,02	< 0,001
<i>Delirium</i>	-5,69	1,14	< 0,001
SAPS 3	-0,09	0,04	0,03

SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*. Modelo ajustado para idade, ventilação mecânica e tempo de unidade de terapia intensiva.

**Tabela 4** - Comparação dos domínios do *World Health Organization Quality of Life-Bref* entre os pacientes com e sem *delirium*

	Com <i>delirium</i> (n = 31)	Sem <i>delirium</i> (n = 43)	Valor de p
Físico	46,8 ± 23,6	50,8 ± 23,7	0,47
Psicológico	53,4 ± 24,1	62,7 ± 20,0	0,08
Relações sociais	48,9 ± 15,8	56,4 ± 18,8	0,08
Meio ambiente	56,4 ± 13,5	62,1 ± 16,2	0,12

## DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte prospectivo envolvendo uma população geral de pacientes críticos, nós encontramos uma associação de *delirium* com diminuição da capacidade funcional e da cognição, mesmo após ajuste para variáveis confundidoras. No entanto, não houve associação de *delirium* com qualidade de vida em 1 mês após a alta hospitalar.

Há poucos estudos que avaliaram o impacto da incidência de *delirium* durante internação na UTI na qualidade de vida dos sobreviventes após a alta hospitalar. Dois estudos sugerem que *delirium* é um fator de risco para menor qualidade de vida,<sup>(6,7)</sup> enquanto outros quatro estudos sugerem que não há associação.<sup>(8-11)</sup> Nessa análise, não consideramos o estudo de Jackson et al.,<sup>(18)</sup> pois avaliou apenas dois dos oito domínios do escore *Medical Outcomes Short-Form Health Survey* (SF-36). Van Rompaey et al.<sup>(6)</sup> não realizaram correção para gravidade da doença. No estudo de Abelha et al.,<sup>(7)</sup> apenas pacientes cirúrgicos foram incluídos, o que dificulta a generalização dos resultados. Em três dos quatro estudos que não verificaram associação entre *delirium* e qualidade de vida, a maioria dos pacientes incluídos era cirúrgica.<sup>(8-10)</sup> Além disso, dois desses estudos

eram unicêntricos.<sup>(8,10)</sup> Nosso estudo reforça os achados em pacientes clínicos, além de ter sido realizado em dois centros.

Nos estudos prévios, a avaliação de qualidade de vida foi feita entre o segundo e o 18º mês após a alta da UTI.<sup>(6-11)</sup> Provavelmente, a diferença entre pacientes com e sem *delirium* na UTI seja mais pronunciada no início do processo de recuperação.<sup>(8)</sup> Nós escolhemos fazer uma avaliação mais precoce para investigar um aspecto ainda não abordado nos estudos anteriores e pela hipótese de que o primeiro mês após a alta hospitalar seria, possivelmente, o período de maior impacto do *delirium* apresentado na UTI. Porém, mesmo com essa avaliação precoce no curso da recuperação, não encontramos associação de *delirium* com nenhum dos domínios avaliados no escore de qualidade de vida.

Muitos pacientes, após internação na UTI, apresentam diminuição da capacidade funcional, mesmo sendo funcionalmente independentes antes da internação.<sup>(19,20)</sup> Esse prejuízo é geralmente visto na habilidade em realizar atividades básicas da vida diária, como tomar banho, vestir-se, alimentar-se e ter continência fecal e urinária. Esse prejuízo possivelmente seja ainda maior quando o paciente apresenta *delirium* na UTI. Brummel et al. verificaram associação independente entre *delirium* e diminuição da capacidade funcional 1 ano após a internação na UTI.<sup>(4)</sup> Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo, que incluiu apenas pacientes cirúrgicos.<sup>(7)</sup> No entanto, o estudo que avaliou esse desfecho com o maior número de pacientes incluídos não observou tal associação.<sup>(18)</sup> No nosso estudo, os pacientes com *delirium* apresentaram maior prejuízo na capacidade funcional avaliada no momento da alta hospitalar, mesmo após ajuste para variáveis confundidoras, incluindo a capacidade funcional prévia à internação. Novamente, essas discrepâncias possivelmente estejam relacionadas às características da população e ao tempo de seguimento. A avaliação mais precoce no curso da recuperação, como realizada no nosso estudo, provavelmente tenha favorecido nosso achado.<sup>(21)</sup>

Os mecanismos responsáveis pela possível relação entre *delirium* e incapacidade funcional ainda não estão esclarecidos. Um mecanismo potencial é que a redução na atividade física espontânea é uma das características do *delirium* hipoativo, que é o subtipo de *delirium* mais comum entre os pacientes críticos.<sup>(22,23)</sup> Essa redução da atividade física espontânea pode levar à atrofia muscular por desuso e, subsequentemente, à incapacidade funcional percebida nos meses após a doença crítica.<sup>(4,24,25)</sup> Outro

mecanismo sugerido é que a inflamação, geralmente presente em pacientes críticos com *delirium*, possa ser uma explicação para a perda de massa muscular nesses pacientes.<sup>(26)</sup>

A associação entre *delirium* e prejuízo cognitivo é mais consistentemente demonstrada. Diversos estudos prospectivos multicêntricos<sup>(5,8,10,17)</sup> e metanálise<sup>(1)</sup> confirmaram essa associação. No nosso estudo, a maioria dos pacientes com *delirium* apresentou déficit cognitivo grave no momento da alta hospitalar. Embora esse momento possa ser bastante precoce para realizar avaliação de cognição, um estudo prévio verificou que a função cognitiva no momento da alta hospitalar foi um preditor significativo de função cognitiva a longo prazo.<sup>(27)</sup>

Os mecanismos responsáveis pela associação entre *delirium* e prejuízo da cognição também não são claros. O *delirium* está associado com redução da integridade da substância branca do sistema nervoso central, que está associada com prejuízo da cognição.<sup>(28)</sup> Além disso, o *delirium* já foi associado com atrofia cerebral, possivelmente por meio de inflamação e apoptose neuronal.<sup>(29,30)</sup>

Interessantemente, não houve impacto do prejuízo cognitivo na percepção de qualidade de vida dessa população. Embora uma associação entre problemas cognitivos e piora da qualidade de vida fosse esperada, nossos resultados são consistentes com estudos prévios que não verificaram essa associação.<sup>(8,10)</sup>

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O pequeno número de pacientes incluídos, especialmente o de pacientes que completaram o seguimento de 1 mês, é uma limitação importante. Embora as razões para perda de seguimento não tenham sido diferentes entre os pacientes com e sem *delirium*, a perda de seguimento pode ter acrescentado um viés aos resultados. A maioria das perdas foi devida à falta de seguimento telefônico, sendo que esses pacientes podem ter uma pior qualidade de vida, com menos suporte social que os que foram contactados. Outra limitação foi a perda de pacientes por não terem realizado o CAM-ICU. Esses pacientes, em sua maioria, permaneceram sedados até o óbito, o que impossibilitou a aplicação da ferramenta. Além disso, a avaliação da capacidade funcional prévia à internação foi baseada no relato de familiar, embora esta seja uma limitação de quase todos os estudos com paciente crítico. A avaliação da qualidade de vida prévia à internação não foi realizada, sendo outra limitação do estudo. Finalmente, nós não avaliamos o impacto do *delirium* a longo prazo. Apesar de ser uma limitação, a avaliação mais precoce adiciona alguns achados não investigados pelos outros estudos.

## CONCLUSÃO

Nossos achados sugerem que os pacientes que apresentam *delirium* na unidade de terapia intensiva

não apresentam piora da qualidade de vida 1 mês após a alta hospitalar, apesar de apresentarem maior prejuízo cognitivo e incapacidade funcional no momento da alta hospitalar.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association between the incidence of *delirium* in the intensive care unit and quality of life 1 month after hospital discharge.

**Methods:** This was a prospective cohort study conducted in the intensive care units of two medium-complexity hospitals from December 2015 to December 2016. *Delirium* was identified using the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit scale. At the time of hospital discharge, functional capacity and cognition were assessed with the Barthel index and the Mini Mental State Examination, respectively. Thirty days after patient discharge, the World Health Organization Quality of Life-BREF questionnaire was administered by telephone.

**Results:** A total of 216 patients were included. *Delirium* was identified in 127 (58.8%) of

them. Patients with *delirium* exhibited greater functional dependence (median Barthel index 50.0 [21.2 - 70.0] versus 80.0 [60.0 - 95.0];  $p < 0.001$ ) and lower cognition (Mini Mental State Examination score  $12.9 \pm 7.5$  versus  $20.7 \pm 9.8$ ;  $p < 0.001$ ) at hospital discharge. There was no difference in any of the quality-of-life domains evaluated 1 month after hospital discharge between patients with and without *delirium*.

**Conclusion:** Our findings suggest that patients with *delirium* in the intensive care unit do not have worse quality of life 1 month after hospital discharge, despite presenting greater cognitive impairment and functional disability at the time of hospital discharge.

**Keywords:** *Delirium*; Quality of life; Patient discharge; Physical functional performance; Cognition; Intensive care units

## REFERÊNCIAS

- Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h2538.
- 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.
- 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.
- Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Dittus RS, et al. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2014;42(2):369-77.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1306-16.
- Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijien S, Elseviers M, Bossaert L. Long term outcome after delirium in the intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2009;18(23):3349-57.
- Abelha FJ, Luís C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, et al. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care*. 2013;17(5):R257.
- 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.
- Svenningsen H, Tønnesen EK, Videbech P, Frydenberg M, Christensen D, Egerod I. Intensive care delirium - effect on memories and health-related quality of life - a follow-up study. *J Clin Nurs*. 2014;23(5-6):634-44.
- Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, et al. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18(3):R125.
- Busico M, Intile D, Sivori M, Irastorza N, Alvarez AL, Quintana J, et al. Risk factors for worsened quality of life in patients on mechanical ventilation. A prospective multicenter study. *Med Intensiva*. 2016;40(7):422-30.
- 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 (São Paulo)*. 2011;66(11):1917-22.
- Guimarães RB, Guimarães RB. Validação e adaptação cultural para a língua portuguesa de escalas de avaliação funcional em doenças cerebrovasculares: uma tentativa de padronização e melhora da qualidade de vida. *Rev Bras Neurol*. 2004;40(3):5-13.
- Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1-7.
- Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saúde Pública*. 2000;34(2):178-83.

16. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
17. Sakuramoto H, Subrina J, Unoki T, Mizutani T, Komatsu H. Severity of delirium in the ICU is associated with short term cognitive impairment. A prospective cohort study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2015;31(4):250-7.
18. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, Pun BT, Vasilevskis EE, Morandi A, Shintani AK, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; Bringing to light the Risk Factors And Incidence of Neuropsychological dysfunction in ICU survivors (BRAIN-ICU) study investigators. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):369-79.
19. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94.
20. Barnato AE, Albert SM, Angus DC, Lave JR, Degenholtz HB. Disability among elderly survivors of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(8):1037-42.
21. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):643-9.
22. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(3):479-84.
23. 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.
24. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2010;38(3):779-87.
25. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10(10):931-41.
26. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):941-50.
27. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344(6):395-402.
28. Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, Merkle K, Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, Thompson J, Shintani AK, Geevarghese S, Miller RR 3rd, Canonico A, Cannistraci CJ, Gore JC, Ely EW, Hopkins RO; VISIONS Investigation, VISualizing Icu SurvivOrs Neuroradiological Sequelae. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2182-9.
29. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*. 2010;375(9716):773-5.
30. Cunningham C. Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(4):945-53.