

Patricia Mesa¹, Ignacio José Previgliano²,
Sonia Altez¹, Silvina Favretto¹, María Orellano¹,
Cinthya Lecor³, Ana Soca¹, E Wesley Ely^{4,5}

***Delirium* em uma unidade de terapia intensiva latino-americana. Estudo prospectivo em coorte em pacientes em ventilação mecânica**

Delirium in a Latin American intensive care unit. A prospective cohort study of mechanically ventilated patients

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Pasteur - Montevídeu, Uruguai.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Juan A. Fernández, Universidad Maimónides - Buenos Aires, Argentina.
3. Hospital Britânico - Montevídeu, Uruguai.
4. Veteran's Affairs Geriatric Research Education and Clinical Center of the Tennessee Valley - Nashville, TN, Estados Unidos.
5. Vanderbilt University Medical Center - Nashville, TN, Estados Unidos.

RESUMO

Objetivo: Estabelecer a prevalência do *delirium* em uma unidade de terapia intensiva geral e identificar os fatores associados, sua expressão clínica e sua influência no desfecho.

Métodos: Trata-se de um estudo prospectivo de coorte em uma unidade de terapia intensiva clínico-cirúrgica. Avaliamos os pacientes diariamente, com a *Richmond Agitation-Sedation Scale* e a *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*, com o objetivo de identificar *delirium* nos pacientes mecanicamente ventilados.

Resultados: Nesta série de casos, a prevalência de *delirium* foi de 184 pacientes com *delirium* em um total de 230 pacientes. O subtipo de *delirium* psicomotor foi hiperativo em 11 pacientes (6%), hipoativo em 9 (5%) e misto em 160 (89%). Uma modelagem de regressão logística múltipla, com *delirium* como a variável de desfecho dependente (para avaliar os fatores de risco para *delirium*), revelou que idade acima de 65 anos, histórico de consumo de álcool

e dias em uso de ventilação mecânica foram variáveis que se associaram independentemente com o desenvolvimento de *delirium*. Um modelo de regressão logística múltipla, que utilizou mortalidade hospitalar como variável de desfecho dependente (para estudar os fatores de risco para óbito), mostrou que o índice de severidade da doença, como o aferido segundo o escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, o uso de ventilação mecânica por mais de 7 dias e o número de dias de sedação foram as dependentes preditoras de mortalidade hospitalar mais elevada.

Conclusão: Este estudo latino-americano de coorte confirmou os fatores específicos importantes para *delirium* e o desfecho óbito entre pacientes admitidos a uma unidade de terapia intensiva geral. Em ambas as análises, identificamos que a duração da ventilação mecânica é um preditor de desfechos desfavoráveis.

Descritores: Delírio; Respiração artificial; Mortalidade; Analgesia; Sedação consciente

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 4 de novembro de 2016

Aceito em 3 de maio de 2017

Autor correspondente:

Ignacio José Previgliano
Hospital Juan A. Fernández
Virrey Loreto 2676 7
1426 Buenos Aires - Argentina
E-mail: iprevi@gmail.com

Editor responsável: Felipe Dal Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20170058

INTRODUÇÃO

O *delirium* é uma forma de disfunção orgânica do cérebro, que se associa com mortalidade significativamente mais elevada, tempos mais prolongados de ventilação mecânica e maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital, assim como com comprometimento cognitivo dentro do primeiro ano após a alta hospitalar.⁽¹⁻³⁾ Levantamentos realizados na América Latina,⁽⁴⁾ no Brasil⁽⁵⁾ e no Uruguai⁽⁶⁾ revelaram que a maior parte dos intensivistas que responderam aos questionários não utilizam em sua prática diária uma ferramenta para avaliação do *delirium*.

Por outro lado, a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) está conduzindo o *ICU Liberation Collaborative* e o *ABCDEF Care Bundle*, utilizados para implantar as diretrizes *Pain, Agitation, and Delirium* (www.icudelirium.org and www.iculiberation.org).

Estes mecanismos de incremento da qualidade podem ser adaptados para uso em países da América Latina, porém são necessários dados prospectivos, para que se possa compreender a epidemiologia desta área dos cuidados na UTI. Consideramos também dados clínicos na avaliação basal e desfechos para conduzir uma modelagem estatística e para analisar duas questões principais: Quais os fatores de risco para *delirium*? Quais os fatores de risco para mortalidade hospitalar?

O objetivo deste estudo foi estabelecer a prevalência de *delirium* em uma UTI geral do Uruguai e identificar os preditores de *delirium* e mortalidade.

MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido entre 20 de abril de 2014 e 20 de abril de 2015 em uma UTI geral com 25 leitos, do *Hospital Pasteur*, em Montevideu, Uruguai. Nesta UTI geral eram aceitos pacientes clínicos, coronarianos, cirúrgicos e de trauma.

O *Hospital Pasteur* era uma instituição não universitária, embora tivesse programas universitários de residência médica. O delineamento desta pesquisa foi de um estudo prospectivo de coorte, em centro único. Os critérios de inclusão foram pacientes admitidos à UTI com idade de 18 anos ou mais, que necessitaram de ventilação mecânica (VM) por mais do que 48 horas. Os critérios de exclusão foram: uso de ventilação mecânica não invasiva, admissão a partir de outra instituição médica, transferência para outra instituição que tenha impedido o seguimento adequado, readmissão à UTI em menos de 48 horas após a alta, e lesões neurológicas graves e patologia neuropsiquiátrica.

Pacientes com grave patologia neurológica e neuropsiquiátrica foram definidos como aqueles com incapacidades que tornavam impossível a comunicação entre o paciente e a equipe médica, e não permitiam a utilização do questionário *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU).

O Comitê de Ética do Hospital Pasteur, Administração dos Serviços de Saúde do Estado (ASSE) em Montevideu, Uruguai, aprovou o estudo (Ata 29-006-3-650-2016) e dispensou a necessidade de se obter a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Educação e treinamento nos instrumentos de monitoramento de *delirium*

Entre 1º de janeiro e 31 de março de 2014 ocorreram sessões de treinamento com as ferramentas *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS)^(7,8) e CAM-ICU,⁽⁹⁻¹¹⁾ que envolveram médicos, residentes e enfermagem em todos os turnos.

Definição e diagnóstico de *delirium*

Utilizamos o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V)⁽¹²⁾ e uma versão validada em espanhol do CAM-ICU^(10,11,13) como ferramentas diagnósticas com as quais seguiríamos uma coorte prospectiva de pacientes da UTI. O diagnóstico de *delirium* foi determinado quando o CAM-ICU era considerado positivo.

Definimos *delirium* como um distúrbio ou flutuação da condição mental em relação ao basal, acompanhada de falta de atenção ou alteração dos níveis de consciência ou pensamento desorganizado.^(11,12)

Deveria haver evidência, a partir da história, do exame físico ou dos achados laboratoriais, de que o distúrbio era uma consequência fisiológica de outra condição clínica, intoxicação por substâncias ou abstinência.

A Figura 1 apresenta o fluxograma que utilizamos em nossa investigação para o diagnóstico. Por exemplo, o primeiro passo foi avaliar a condição de consciência com a ferramenta RASS. Se o paciente estivesse desperto, a condição seria RASS ≥ -3 e só então o CAM-ICU era aplicado. Coerentemente, uma alteração aguda da condição mental em relação ao basal, ou uma condição mental flutuante durante as últimas 24 horas era avaliada, assim como falta de atenção. Se estes parâmetros estivessem alterados, e o paciente tivesse um score RASS diferente de zero, era confirmado o diagnóstico de *delirium* (segundo o algoritmo do CAM-ICU -http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_flowsheet_Spanish.pdf).

A avaliação pela escala RASS era realizada pela manhã, antes que fossem coletados os dados do CAM-ICU e durante os períodos de hiperatividade, assim como quando fossem registrados períodos de agitação pela equipe de enfermagem.

A avaliação pelo CAM-ICU foi realizada diariamente no turno da manhã e, em caso de agitação, durante outros turnos.

O *delirium* foi caracterizado como segue: hiperativo, quando os pacientes eram CAM-ICU positivos e agitados,

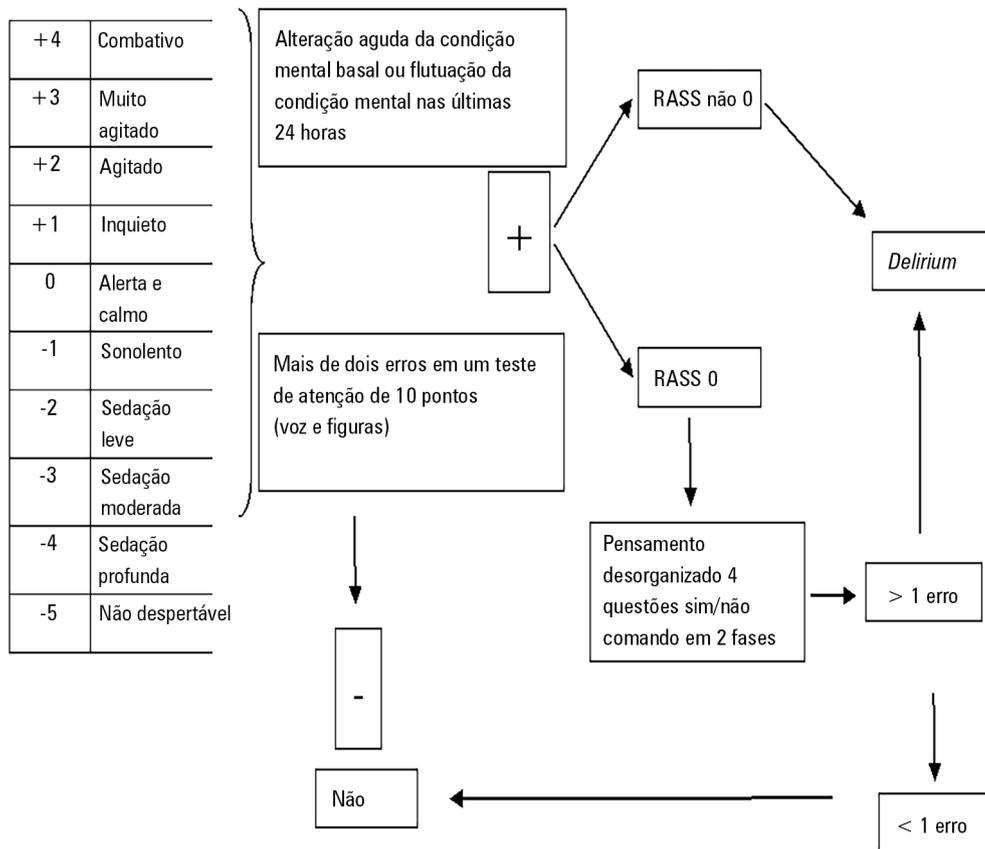


Figura 1 - Fluxograma para o diagnóstico de delirium segundo as ferramentas *Richmond Agitation-Sedation Scale* e *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*. Qualquer escore *Richmond Agitation-Sedation* de -4 ou -5 é considerado coma e impede a avaliação de delirium. A modificação na condição mental é avaliada com a família do paciente ou a enfermagem.

RASS - *Richmond Agitation-Sedation Scale*; CAM-ICU - *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*.

inquietos ou com labilidade emocional (isto é, RASS +1 a +4). *Delirium* hipoativo foi caracterizado quando os pacientes eram CAM-ICU positivos e o RASS estava entre zero e -3. Estes pacientes tinham responsividade diminuída, apatia, letargia, diminuição da atividade motora, fala incoerente e falta de interesse em interação em razão de falta de atenção. Se o paciente apresentasse uma combinação de ambos os tipos, diagnosticava-se *delirium* misto. Alucinações e ilusões são comuns em ambas as formas, porém não são critério diagnóstico para *delirium*.

Qualquer positividade observada dentro de um período de 24 horas era considerada um dia positivo para *delirium*.

Registramos de forma prospectiva idade, sexo, diagnóstico, história clínica (ingestão de álcool, abuso de drogas ilícitas, tabagismo, doenças psiquiátricas e neurológicas não graves), tempo de permanência na UTI e no

hospital, escore segundo o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), total de dias em uso de VM antes do primeiro episódio de *delirium*, RASS, escala Glasgow de coma, CAM-ICU, fármacos e dias de sedação e analgesia, uso de fármacos neurolépticos e uso de esteroides endovenosos.

Os pacientes foram também classificados segundo o diagnóstico de admissão à UTI: (1) pacientes clínicos ou cirúrgicos e (2) segundo os códigos de admissão à UTI, que incluíram 27 doenças.

O monitoramento das escalas RASS e CAM-ICU foi realizado enquanto os pacientes se encontravam em uso de ventilação mecânica invasiva.

Todas as variáveis do estudo foram registradas até a alta da UTI, incluindo o desfecho (óbito ou vivo).

Na alta hospitalar, só se registrou o desfecho e o tempo de permanência no hospital.

Análise estatística

As variáveis demográficas e clínicas foram resumidas com uso de estatística descritiva. As variáveis contínuas foram descritas com uso de média e desvio padrão (DP), ou mediana com variações interquartis, dependendo da distribuição dos dados. A normalidade da distribuição foi avaliada com o teste de Kolmogórov-Smirnov. A comparação entre os grupos *delirium* e não *delirium*, quanto às variáveis contínuas, foi realizada com o teste *t* de Student para amostras independentes com distribuição normal, ou com o teste de Mann-Whitney, caso a distribuição não atendesse à condição de normalidade, e o teste qui quadrado ou o teste de Fischer para variáveis qualitativas. Valores de *p* abaixo de 0,05 foram considerados significantes.

Para estabelecer os fatores de risco associados com o desenvolvimento de *delirium* e óbito até a alta da UTI, foi realizada uma análise de regressão logística.

Variáveis que mostraram um valor de $p < 0,20$ na análise univariada, e aquelas consideradas clinicamente relevantes foram escolhidas para compor a análise multivariada. Os resultados da análise multivariada foram expressos como razões de propensão (*odds ratios*) com intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Todos os cálculos foram realizados com utilização do programa State Software (State Corp LP, versão 13).

RESULTADOS

Entre 20 de abril de 2014 e 20 de abril de 2015 foram admitidos à UTI 1.104 pacientes. Destes, 290 cumpriram os critérios para inclusão, e 230 pacientes foram incluídos (Figura 2). Na tabela 1, são apresentadas as características basais da coorte para todos os pacientes e segundo a condição de *delirium* (nunca *delirium* versus algum *delirium*).

A prevalência de *delirium* foi de 80% (N = 184); o tempo médio para seu início foi de 3,6 dias (DP 3,7) e a duração média foi de 4 dias (DP 2 - 6,75). Os subtipos de *delirium* psicomotor foram: hiperativo em 11 pacientes (6%), hipoativo em 9 (5%) e misto e 160 (89%).

Identificamos diferenças significantes entre o grupo *delirium* e o grupo não *delirium* com relação aos dias de analgesia e sedação que se fizeram notar nos desfechos clínicos, incluindo tempo de permanência na UTI ($p = 0,01$) e no hospital ($p = 0,01$), assim como na mortalidade hospitalar ($p = 0,01$) (Tabela 1).

Foram desenvolvidos dois modelos de regressão logística. O primeiro utilizou *delirium* como uma variável dependente, e o segundo usou mortalidade como variável dependente.



Figura 2 - Fluxograma. UTI - unidade de terapia intensiva; CAM-ICU - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit.

Com relação ao primeiro modelo, que utilizou *delirium* como variável dependente, as variáveis incluídas foram: idade acima de 65 anos, histórico de consumo de álcool, distúrbios psiquiátricos, patologia pós-cirúrgica, sexo e dias de ventilação mecânica antes do primeiro episódio de *delirium* (Tabela 2). A análise multivariada revelou que idade acima dos 65 anos, histórico de consumo de álcool, patologia cirúrgica e dias de ventilação antes do primeiro episódio de *delirium* foram variáveis independentes associadas com o desenvolvimento de *delirium* (Tabela 2).

Para o segundo modelo, que utilizou mortalidade na UTI como variável dependente, as variáveis incluíram *delirium*, dias de analgesia, dias de sedação, dias de VM, uso de esteroides endovenosos, APACHE II, síndromes

Tabela 1 - Características basais e desfechos clínicos por condição de *delirium*

Variável	Todos os pacientes (N = 230)	Sem <i>delirium</i> (N = 46)	<i>Delirium</i> (N = 184)	Valor de p
Idade	60,6 (17,7)	55,91 (17,88)	61,77 (17,57)	0,04*
> 65	115 (50,0)	19 (41,3)	104 (56,5%)	0,06 [†]
Sexo				
Masculino	140 (60,9)	23 (50,0)	117 (63,6)	0,09 [†]
História clínica				
Consumo de álcool	64 (28,6)	7 (16,3)	57 (31,5)	0,04 [†]
Tabagismo	116 (53,7)	19 (45,2)	97 (55,7)	0,2 [†]
Abuso de drogas	24 (10,4)	6 (13)	18 (9,8)	0,5 [†]
HIV	5 (2,2)	0 (0)	5 (2,7)	0,25 [†]
Distúrbio psiquiátrico	43 (18,7)	5 (10,9)	38 (20,7)	0,13 [†]
AVC	29 (12,6)	5 (10,9)	24 (13)	0,6 [†]
Severidade da doença				
Escore APACHE II	24,21 (9,07)	22,39 (8,38)	24,66 (9,20)	0,17*
Estratificação da doença				
Clínica	172 (74,8)	34 (73,9)	138 (75)	0,8 [†]
Cirúrgica	88 (25,2)	12 (26,1)	46 (25)	
Tempo de permanência no hospital	21,11 (19,11)	17,26 (15,65)	22,56 (20,84)	0,01 [†]
Ventilação mecânica (dias)	6 (3 - 11)	3,5	7	0,001 [†]
Analgesia (dias)	2 (1 - 3)	1	2	0,001 [†]
Sedação (dias)	2 (1 - 3)	1	2	0,0001 [†]
Mortalidade				
Na UTI	46 (20)	5 (10,9)	41 (22,3)	0,08 [†]
No hospital	106 (46)	15 (32)	95 (51)	0,01 [†]

HIV - vírus da imunodeficiência humana; AVC - acidente vascular cerebral; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos como N (%), média (desvio padrão), ou mediana com variação interquartil. * Teste de Student para amostras independentes; [†] qui quadrado; [†] teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

Tabela 2 - Modelo de regressão logística múltipla utilizando *delirium* como variável dependente

Variáveis	Análise multivariada		
	OR	Valor de p	IC95%
Idade > 65	1,02	0,03	1,003 - 1,048
Consumo de álcool	2,90	0,03	1,11 - 7,89
Pacientes cirúrgicos	0,26	0,04	0,07 - 0,96
Dias prévios de ventilação (ref. 0-1 dia)	1	0,001	
2	0,09	0,001	0,02 - 0,38
3	0,18	0,024	0,04 - 0,79
4+	0,17	0,008	0,04 - 0,63

OR - *odds ratio*; IC95% - intervalo de confiança de 95%. Com inclusão apenas de variáveis com p < 0,2.

coronarianas agudas, choque e sepse. A análise multivariada revelou que os valores do APACHE II, VM por mais de 7 dias, síndromes coronarianas agudas e dias de sedação foram variáveis independentes associadas com mortalidade na UTI (Tabela 3).

Tabela 3 - Modelo de regressão logística múltipla utilizando mortalidade na unidade de terapia intensiva como variável de desfecho

Variáveis	Multivariáveis		
	OR	Valor de p	IC95%
Dias de sedação	1,26	0,008	1,07 - 1,48
Total com ventilação mecânica > 7 dias	3,58	0,001	1,59 - 8,08
APACHE II	1,07	0,029	1,02 - 1,13
Síndrome coronariana aguda	11,79	0,029	1,34 - 103,2

OR - *odds ratio*; IC95% - intervalo de confiança de 95%; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. Com inclusão apenas das variáveis com p < 0,2.

DISCUSSÃO

Avaliamos de forma prospectiva a incidência, os desfechos e os preditores do *delirium* em pacientes críticos mecanicamente ventilados em uma UTI geral (clínica, coronária, cirúrgica e de trauma) com utilização do CAM-ICU como ferramenta diagnóstica. Nesta coorte, a prevalência de *delirium* foi de 80% (N = 184). Idade mais elevada, consumo de álcool, longa permanência no hospital, VM

por mais de 7 dias, uso de analgesia e sedação, e mortalidade no hospital se associaram com o desenvolvimento de *delirium*. O modelo de regressão multivariada com utilização de *delirium* como variável dependente identificou idade acima dos 65 anos, histórico de consumo de álcool, período pós-operatório e VM por mais de 3 dias como variáveis independentes.

O outro modelo de regressão multivariada, que utilizou mortalidade na UTI como variável dependente, reconheceu dias de sedação, ventilação mecânica por mais de 7 dias, APACHE II e síndromes coronarianas agudas como variáveis independentes.

A prevalência de *delirium* foi avaliada na literatura prévia.^(2,14,15) Segundo metanálise conduzida por Salluh et al., que revisaram 44 artigos (N = 16.595 pacientes), apenas oito trabalhos descreveram prevalência de *delirium* acima dos 60%.⁽¹⁾

Cruz et al.⁽¹⁶⁾ relataram em seu artigo que existe uma grande variação na incidência do *delirium*, que pode mudar segundo o tipo de pacientes estudados, a interpretação dos achados clínicos e as ferramentas de triagem diagnóstica.

Caso confirmada em outras UTI regionais, esta elevada incidência de *delirium* é um chamamento ao esforço para melhoria da qualidade na América Latina, tendo como objetivo reduzir a carga de disfunção cerebral aguda para estes pacientes de UTI.

Esta coorte também identificou que a duração da ventilação mecânica foi o preditor independente mais sólido, tanto para *delirium* quanto para mortalidade mais elevada. Isto oferece um alvo para trabalho futuro, como a implantação de um guia de conduta ABCDEF e *ICU Liberation Collaborative*, já que estas abordagens baseadas em evidência demonstraram melhorar os desfechos, inclusive levando a reduções da duração da ventilação mecânica, do *delirium* e da mortalidade.⁽¹⁷⁻²⁹⁾

Diversos estudos de coorte^(1,28) mostraram que, em períodos de 6 meses e 1 ano, o risco de mortalidade aumenta em 10% para cada dia em que o paciente está em *delirium*. Mais ainda, sabe-se que a duração do *delirium* é um preditor independente de comprometimento cognitivo.

Mehta et al.⁽³⁰⁾ relataram um período de 3,6 dias para o início do *delirium*, com duração de 2 dias, enquanto Klein Klouwenberg et al.⁽³¹⁾ relataram duração de 3 dias e Shehabi⁽¹⁵⁾ de 4 dias. Este último identificou um aumento da mortalidade no estilo “resposta à dose”, à medida do aumento da duração de zero a 1, 2 e 3 dias de *delirium*. Utilizamos um intervalo similar, de 1 a 3 dias ou mais de 4 dias, e chegamos a achados concordantes.

O comportamento no *delirium* psicomotor foi hiperativo em 11 pacientes (6%), hipoativo em 9 (5%) e misto em 160 (89%). No estudo de Peterson et al.,⁽³²⁾ ocorreram achados similares, sendo que o tipo misto foi o mais comum (54,9%). Assim, a maior parte dos casos de *delirium* observados na UTI são do tipo hipoativo ou misto, o que demanda monitoramento rotineiro para viabilizar a detecção, uma vez que 75% dos casos de *delirium* hipoativo não são detectados.⁽³³⁻³⁵⁾

Hiperatividade e agitação são frequentes em pacientes de UTI. Almeida et al.⁽³³⁾ identificaram que o *delirium* foi um fator independente de risco para agitação nos primeiros 7 dias após admissão à UTI.

Os fatores de risco para *delirium* podem ser predisponentes ou precipitantes. Idade mais avançada é um conhecido fator predisponente, amplamente reconhecido e intimamente relacionado com outros fatores predisponentes, como múltiplas comorbidades, inclusive comprometimento cognitivo subjacente. Nossos achados de que a idade acima de 65 anos é um fator independente para *delirium* estão em conformidade com os dados prévios. McNicoll et al.⁽³⁶⁾ encontraram quatro fatores predisponentes para *delirium* em pacientes mais velhos admitidos a UTI clínicas (demência, administração de benzodiazepínicos antes da admissão à UTI, níveis elevados de creatinina e baixo pH arterial). A população mais idosa vem crescendo no Uruguai e, conseqüentemente, também ocorre um aumento na taxa de admissão de pacientes mais velhos à UTI. Em razão deste envelhecimento populacional, o número de pacientes em risco de desenvolver *delirium* e distúrbios neuropsiquiátricos é grande, o que deve servir para estimular melhoria da qualidade tanto quanto for possível.

Conforme explicado pelo estudo de Pitrowsky et al.,⁽³⁷⁾ o consumo de álcool e o sexo são dois fatores não modificáveis. Na análise univariada em nosso estudo, tanto o sexo masculino quanto o consumo de álcool foram aspectos significantes para a ocorrência de *delirium*. O álcool se associa com *delirium*, o que concorda com a maior parte dos achados incluídos na literatura, que o identifica como fator de risco predisponente para *delirium*. Em nossa análise univariada, o sexo masculino se associou com alcoolismo.

O desenvolvimento de *delirium* na UTI foi um preditor importante de aumento da mortalidade,⁽²⁾ e as diretrizes de prática clínica concluem que ele está associado a aumento da mortalidade em pacientes adultos. As diretrizes também relatam, com evidência de alta qualidade, que, nas UTI para adultos, o *delirium* se associa com maior permanência na UTI e no hospital. Nossos resultados

concordam com estes achados. Com relação aos nossos desfechos, nossos dados demonstraram que o *delirium* se associou com significantes aumentos na permanência tanto na UTI quanto no hospital. Na metanálise de Salluh et al.,⁽¹⁾ 28 estudos relataram tempos de permanência na UTI que foram significativamente mais longos nos pacientes com *delirium*. Com relação ao tempo de permanência no hospital, 22 estudos relataram que foi significativamente mais longo nos pacientes com *delirium*.

Salluh et al.⁽¹⁾ ainda tratam de dez estudos que relataram que a duração da VM foi um preditor para o desenvolvimento de *delirium*. Em nossa série, o número de dias sob VM no grupo *delirium* foi de 3,5 dias, enquanto no grupo não *delirium* o total foi de 7 dias, números muito próximos aos relatados por van den Boogaard et al.,⁽³⁸⁾ porém distintos da diferença média de 1,79 dia relatada na metanálise de Salluh et al.⁽¹⁾ O modelo de regressão logística, com utilização tanto de *delirium* quanto de mortalidade como variáveis dependentes, exibiu dias de VM como preditor independente de desfechos desfavoráveis. Evidentemente que é verdadeiro que mais dias de VM poderiam simplesmente indicar pacientes mais gravemente enfermos, e a taxa de mortalidade mais elevada poderia intuitivamente refletir esta maior severidade. Entretanto, numerosos outros investigadores ajustaram para a severidade da doença e encontraram que o *delirium* é um preditor independente de mortalidade, de forma semelhante aos nossos achados. Assim, parece que estes dados complementam os trabalhos prévios e proporcionam, apenas pela segunda vez, dados da América Latina relativos ao que acontece com *delirium* e ventilação mecânica, e a mortalidade.

Nós não encontramos uma associação entre o número de dias de analgesia e sedação, e o início de *delirium*. Múltiplas publicações demonstraram que os benzodiazepínicos se associam com taxas mais elevadas de *delirium*^(39,40) e que quando se reduz o uso de benzodiazepínicos, a prevalência de *delirium* também diminui.^(16-20,22) Embora tenham sido encontradas diferenças significantes entre pacientes com e sem *delirium* com relação ao número de dias em uso de analgesia e sedação antes do início do *delirium*, modelos de regressão logística múltipla que utilizaram *delirium* como variável dependente não revelaram uma associação significativa. É digno de nota que a política de nossa UTI, quanto à analgesia e à sedação, é restritiva e, conseqüentemente, nossa diferença no número médio de dias (1 dia *versus* 2 dias) é muito menor do que o relatado na literatura. Estudos randomizados prévios, que compararam a interrupção diária da sedação com estratégias de controle, ajudaram a formar a base dos atuais programas

ABCDEF Care Bundle e ICU Liberation Collaborative.⁽⁴¹⁾ É claro que são possíveis diferentes abordagens para redução da sedação, e estas devem ser apoiadas em nível local, para melhorar a adesão e o sucesso em geral. Afinal, entretanto, este é provavelmente um elemento fundamental nas futuras tentativas clínicas e investigações para reduzir a duração da ventilação mecânica na América Latina, com o alvo adicional de melhorar a epidemiologia do *delirium* e a mortalidade hospitalar.

Esta investigação tem importantes limitações que devem ser discutidas. Primeiramente, a UTI do estudo se encontra em uma região de uma importante cidade do Uruguai, o que é fundamental do ponto de vista metodológico, já que estes dados podem não ser generalizáveis para outras regiões da América Latina. Em segundo lugar, o modelamento utilizado foi a abordagem univariada/multivariada em vez de um estabelecimento *a priori* de covariáveis clinicamente importantes, o que é preferível segundo muitos bioestatísticos. Acrescente-se que muitas variáveis foram tratadas com limites dicotomizados (por exemplo, *delirium* algum/nunca, idade acima de 65 anos) em vez de covariáveis contínuas ou variáveis com o tempo. No entanto, mesmo quando se levam estas limitações em conta, os resultados foram muito coerentes com as publicações prévias e, portanto, têm uma validade considerável. Ainda, algumas variáveis não atingiram significância em razão do tamanho pequeno da amostra. É bem conhecido que estudos com amostras pequenas estão sujeitos a viés, mesmo quando o número atinge significância estatística, e o tamanho da amostra é adequadamente calculado.

Os principais achados nesta coorte serão provavelmente utilizados para estimular melhorias da qualidade em UTI latino-americanas, onde muitos médicos têm estado bastante satisfeitos com o *status quo*. Com pouquíssimos dados do continente como um todo, exceto do Brasil, tem sido fácil assumir que não existe um problema, enquanto tais taxas de 80% de *delirium* não podem ser ignoradas. Um dos pontos fortes de nosso estudo foi o treinamento da equipe com as ferramentas RASS e CAM-ICU, já que estas não eram rotineiramente utilizadas antes da implantação do protocolo. O uso rotineiro das ferramentas RASS e CAM-ICU, recomendado (mas pouco implantado) pelas diretrizes *Pain, Agitation, and Delirium* como cuidados de rotina, permitiu identificar que 80% destes pacientes uruguaios ventilados na UTI sofrem de *delirium*, o que é equivalente a outras coortes, mas certamente maior que o desejável. Os achados são complementares aos de outras regiões do mundo, e representam apenas a segunda base de dados prospectivos da América Latina nesta área.

Por último, um trabalho futuro deve expandir o tamanho e as regiões estudadas, assim como utilizar intervenções, e avaliar desfechos cognitivos e físicos em longo prazo, pois nenhum deles foi avaliado nesta investigação.

CONCLUSÃO

Esta investigação prospectiva de coorte oferece novos dados da América Latina para uma melhor compreensão da epidemiologia do *delirium* e da mortalidade nos pacientes das unidades de terapia intensiva desta região. O uso rotineiro das ferramentas RASS e CAM-ICU permitiu identificar 80% de pacientes com *delirium*, nos quais os fatores de risco para desenvolver *delirium* foram: idade acima dos 65 anos, consumo de álcool, período

pós-operatório e dias de ventilação mecânica. O *delirium* se associou com períodos mais longos de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital, assim como com maior mortalidade hospitalar.

Os fatores de risco para mortalidade hospitalar foram dias de sedação, severidade da doença avaliada segundo o APACHE II e a presença de síndromes coronarianas agudas.

AGRADECIMENTOS

À equipe da unidade de terapia intensiva do *Hospital Pasteur*, pois, sem seu apoio, este estudo não poderia ser realizado. Ao Engenheiro Rafael Alonso, Professor Associado de Métodos Quantitativos da Escola de Medicina da *Universidad da Republica*.

ABSTRACT

Objective: To establish the prevalence of *delirium* in a general intensive care unit and to identify associated factors, clinical expression and the influence on outcomes.

Methods: This was a prospective cohort study in a medical surgical intensive care unit. The Richmond Agitation-Sedation Scale and Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit were used daily to identify *delirium* in mechanically ventilated patients.

Results: In this series, *delirium* prevalence was 80% (N = 184 delirious patients out of 230 patients). The number of patients according to *delirium* psychomotor subtypes was as follows: 11 hyperactive patients (6%), 9 hypoactive patients (5%) and 160 mixed patients (89%). Multiple logistic regression modeling using *delirium* as the dependent outcome variable (to study the risk factors for *delirium*) revealed that age > 65 years, history of alcohol consumption, and number of mechanical

ventilation days were independent variables associated with the development of *delirium*. The multiple logistic regression model using hospital mortality as the dependent outcome variable (to study the risk factors for death) showed that severity of illness, according to the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, mechanical ventilation for more than 7 days, and sedation days were all independent predictors for excess hospital mortality.

Conclusion: This Latin American prospective cohort investigation confirmed specific factors important for the development of *delirium* and the outcome of death among general intensive care unit patients. In both analyses, we found that the duration of mechanical ventilation was a predictor of untoward outcomes.

Keywords: Delirium; Respiration, artificial; Mortality; Brain organ dysfunction; Analgesia; Conscious sedation

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, 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.
- Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1892-900.
- Ceraso DH, Dueñas-Castel C, Raimondi N, Celis E, Carrillo R, Ugarte Ubierno S, et al. [Latin American survey on delirium in critical patients]. *Med Intensiva*. 2010;34(8):495-505. Spanish.
- 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.
- Echavarría E, Mesa P, Galusso F, Cancela M, Otero M. El delirio en el paciente críticamente enfermo: aspectos de su conocimiento entre las unidades de salud en Uruguay (abstract). *Med Intensiva*. 2007;Supp 1:52.
- Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289(22):2983-91.

8. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338-44.
9. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370-9.
10. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Lira MT, et al. [Confusion Assessment Method for diagnosing delirium in ICU patients (CAM-ICU): cultural adaptation and validation of the Spanish version]. *Med Intensiva.* 2010;34(1):4-13. Spanish.
11. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941-8.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
13. 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.
14. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, North L, et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1898-905.
15. Shehabi Y, Riker RR., Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW, SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2311-8.
16. Cruz JN, Tomasi CD, Alves SC, Macedo RC, Giombelli V, Cruz JG, et al. The incidence of delirium in patients pretreated with statins who remain in an intensive care unit after heart surgery. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(1):52-7.
17. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, Schmid KK, Shostrom V, Cohen MZ, et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1024-36.
18. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med.* 2017;45(2):171-8.
19. Trogrlic Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der Voort PH, et al. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care.* 2015;19:157.
20. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, Deem SA, Goldberg J, Hudson L, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2527-34.
21. Khan BA, Fadel WF, Tricker JL, Carlos WG, Farber MO, Hui SL, et al. Effectiveness of implementing a wake up and breathe program on sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med.* 2014;42(12):e791-5.
22. Klompas M, Anderson D, Trick W, Babcock H, Kerlin MP, Li L, Sinkowitz-Cochran R, Ely EW, Jernigan J, Magill S, Lyles R, O'Neil C, Kitch BT, Arrington E, Balas MC, Kleinman K, Bruce C, Lankiewicz J, Murphy MV, E Cox C, Lautenbach E, Sexton D, Fraser V, Weinstein RA, Platt R; CDC Prevention Epicenters. The preventability of ventilator-associated events. The CDC Prevention Epicenters Wake Up and Breathe Collaborative. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):292-301.
23. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, Pradhan P, Colantuoni E, Palmer JB, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(4):536-42.
24. Liu V, Herbert D, Foss-Durant A, Marelich GP, Patel A, Whippy A, et al. Evaluation Following Staggered Implementation of the "Rethinking Critical Care" ICU Care Bundle in a Multicenter Community Setting. *Crit Care Med.* 2016;44(3):460-7.
25. Kamdar BB, King LM, Collop NA, Sakamuri S, Colantuoni E, Neufeld KJ, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med.* 2013;41(3):800-9.
26. Kamdar BB, Combs MP, Colantuoni E, King LM, Niessen T, Neufeld KJ, et al. The association of sleep quality, delirium, and sedation status with daily participation in physical therapy in the ICU. *Crit Care.* 2016;19:261.
27. Miller MA, Govindan S, Watson SR, Hyzy RC, Iwashyna TJ. ABCDE, but in that order? A cross-sectional survey of Michigan intensive care unit sedation, delirium, and early mobility practices. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(7):1066-71.
28. Bassett R, Adams KM, Danesh V, Groat PM, Haugen A, Kiewel A, et al. Rethinking critical care: decreasing sedation, increasing delirium monitoring, and increasing patient mobility. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2015;41(2):62-74.
29. 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.
30. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, Herridge M, Steinberg M, Granton J, Ferguson N, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Mallick R, Reynolds S, Keenan S, Burry L; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med.* 2015;43(3):557-66.
31. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooij AW, Bonten MJ, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6652.
32. 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.
33. Almeida TM, Azevedo LC, Nosé PM, Freitas FG, Machado FR. Risk factors for agitation in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(4):413-9.
34. Spronk PE, Riekerk B, Hoffhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med.* 2009;35(7):1276-80.
35. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1881-5.
36. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5):591-8.
37. Pitrowsky MT, Shinotsuka CR, Soares M, Lima MA, Salluh JI. The importance of delirium monitoring in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010;22(3):274-9.
38. 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.
39. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104(1):21-6.
40. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41(9 Suppl 1):S30-8.
41. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9607):126-34.

ERRATA

No artigo *Delirium em uma unidade de terapia intensiva latino-americana. Estudo prospectivo em coorte em pacientes em ventilação mecânica*, DOI número 10.5935/0103-507X.20170058, publicado na Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(3):337-45, houve um erro de ortografia no sobrenome de um dos autores. O nome do autor foi corrigido de: **Ely Wesley** para: **E Wesley Ely**.