




Rodrigo Bernardo Serafim^{1,2,3} , Maria Carolina Paulino⁴ , Pedro Povoas^{4,5,6} 

O que todo intensivista precisa saber sobre delirium subsindrômico na unidade de terapia intensiva

What every intensivist needs to know about subsyndromal delirium in the intensive care unit

1. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Hospital Copa D'Or - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

4. Unidade Polivalente de Terapia Intensiva, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.

5. NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa - Lisboa, Portugal.

6. Epidemiology Center and Clinical Epidemiology Research Unit, Odense University Hospital - Odense, Denmark.

Introdução

Diversos estudos descreveram os desfechos negativos que se associam ao *delirium* em curto e longo prazos,^(1,2) mas nem toda forma de *delirium* tem o mesmo prognóstico. Identificou-se que a duração e a severidade do *delirium* são os principais fatores que se associam com desfechos piores;^(3,4) na verdade, um *delirium* com duração muito curta parece ter pouco impacto nas taxas de mortalidade de pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI).⁽³⁾ Apesar dos avanços no reconhecimento do *delirium*, ainda há grande número de pacientes que apresentam disfunção cognitiva aguda durante a permanência na UTI, porém ainda sem cumprir os critérios para diagnóstico de *delirium*.⁽⁵⁾ Tais pacientes foram classificados como portadores de uma condição denominada *delirium* subsindrômico (DSS).^(6,7) O DSS tem sido comumente relatado como estágio intermediário entre o *delirium* e a condição mental normal, mas pouco se sabe a respeito de sua fisiopatologia e epidemiologia.

Como diagnosticar o *delirium* subsindrômico?

Não existe um consenso publicado referente às definições de formas subclínicas de *delirium*, assim como não há qualquer ferramenta desenvolvida para o diagnóstico de DSS. A quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais utilizou o termo “síndrome de *delirium* atenuado” para descrever uma condição muito semelhante ao DSS, porém sem critérios diagnósticos específicos, e tem sido objeto de discussão definir se a entidade DSS deveria ser acrescentada como subcategoria de *delirium*, paralelamente a outra nova categoria de distúrbio neurocognitivo leve.⁽⁸⁾ Alguns estudos avaliaram o DSS com utilização de ferramentas já existentes para diagnóstico de *delirium*. As ferramentas para triagem de *delirium* mais frequentemente utilizadas consideram o diagnóstico de DSS quando o escore segundo a *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) se encontra entre 1 - 3 de um total possível de 8, ou quando os escores com utilização do *Confusion Assessment Method* (CAM) ou CAM-ICU são positivos em um ou dois dentre quatro itens.⁽⁵⁾

Qual a prevalência do *delirium* subsindrômico na unidade de terapia intensiva?

Considerando os estudos disponíveis, a prevalência de DSS na UTI é próxima a 45%, porém, segundo estudos, pode variar entre 13%-52%.⁽⁵⁾ As diferentes formas de avaliação de DSS e as diferentes populações estudadas contribuem para essa ampla variação na prevalência descrita (Tabela 1). Na verdade, os fatores de risco para DSS são os mesmos que para *delirium*, e populações em alto risco (por exemplo, idosos, pacientes mecanicamente ventilados) têm prevalência mais elevada.⁽⁵⁾ Cremos também que a prevalência de DSS pode

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 27 de agosto de 2019

Aceito em 15 de outubro de 2019

Autor correspondente:

Rodrigo Bernardo Serafim

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino

Rua Diniz Cordeiro,30 - Botafogo

CEP: 22281-100 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

E-mail: rodrigobserafim@gmail.com

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira

Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20200004



Tabela 1 – Características dos estudos em delirium subsindrômico

Referência	Pacientes incluídos (n)	Tipo de pacientes	Ferramenta para triagem de delirium	Pacientes com delirium subsindrômico	Pacientes com delirium	Tempo de permanência na UTI no grupo com delirium subsindrômico	Tempo de permanência na UTI no grupo com delirium	Tempo de permanência na UTI no grupo sem delirium
				n (%)	n (%)	Dias (DP)	Dias (DP)	Dias (DP)
Breu et al. ⁽⁷⁾	467	Cirurgia cardíaca	ICDSC	158 (39)	54 (12)	2,0 (2,0)	3,0(3,75)* ¹	2,0 (2,0)* ¹
Brummel et al. ⁽⁹⁾	821	Clínicos/cirúrgicos	CAM-ICU	702 (86)	NA	NA	NA	NA
Al-Qadheeb et al. ⁽¹⁰⁾	763	Mecanicamente ventilados	ICDSC	481 (63)	282 (37)			
Hakim et al. ⁽¹¹⁾	177	Cirurgia cardíaca no idoso	ICDSC	101 (57)	NA	NA	NA	NA
Azuma et al. ⁽¹²⁾	70	Clínicos/cirúrgicos	ICDSC	22 (31,4)	NA	NA	NA	NA
Yamada et al. ⁽¹³⁾	380	Clínicos/cirúrgicos	ICDSC	129 (33,9)	60(15,8)	2,0 (0,5)	NA	2,0 (0,5)
Sanson et al. ⁽¹⁴⁾	199	Cirurgia cardíaca	ICDSC	66 (30)	68 (31)	NA	NA	NA
Boettger et al. ⁽¹⁵⁾	289	Clínicos/cirúrgicos	DSM-IV-TR	36 (13)	86 (30)	NA	NA	NA
Li et al. ⁽¹⁶⁾	38	Cirúrgicos	CAM	13 (34)	7 (18)	NA	NA	NA
Tan et al. ⁽¹⁷⁾	53	Cirurgia cardíaca	CAM	18 (34)	12 (23)	NA	NA	NA
Oiumet et al. ⁽¹⁸⁾	537	Clínicos/cirúrgicos	ICDSC	179 (33)	189 (35)	5,2 (4,9)* ¹	10,8 (11,3)* ²	2,5 (2,1)* ^{1,2}

UTI – unidade de terapia intensiva; DP – desvio padrão; ICDSC - *Intensive Care Delirium Screening Checklist*; CAM-UCI - *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit*; NA – dados não disponíveis; DSM-IV-TR - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition text review*. *Os valores de p são: 1,2 p < 0,01, +p = 0,49.

estar subestimada. Considerando o DSS como uma ligeira modificação da condição mental e que a avaliação de triagem é intermitente, essa condição pode ser facilmente subdiagnosticada.

Qual o impacto da ocorrência de delirium subsindrômico na unidade de terapia intensiva?

Embora estudos realizados com pacientes fora da UTI tenham mostrado que o DSS se associa com maior risco de óbito, isso não se observou em pacientes críticos. Uma revisão sistemática de pacientes mais idosos fora da UTI descreveu que o DSS se associou com maior tempo de permanência no hospital, mortalidade após a alta e declínio funcional.⁽⁶⁾ Entretanto, apesar da aparente importância do DSS nas condições fora da UTI, estudos realizados em populações de UTI não descrevem aumento consistente no risco de óbito.⁽⁵⁾ Estas diferenças podem ser explicadas pela elevada carga de fatores de risco não modificáveis para delirium que, com frequência, estão precocemente presentes na doença crítica, o que contribui para a ocorrência de delirium sem uma fase prodromica ou DSS na UTI. Isto pode também indicar que a ocorrência de DSS (uma condição de menor severidade em comparação ao delirium rapidamente reversível) pode não ser suficiente para aumentar a mortalidade.

Em recente metanálise que incluiu 6 estudos e 2.630 pacientes de UTI, o diagnóstico de DSS ocorreu em 36% dos pacientes. O DSS se associou com aumento

no tempo de permanência no hospital (*odds ratios* de 0,31; intervalo de confiança de 95% - IC95% - de 0,12 - 0,51; p = 0,002; I2 = 34%) porém não se associou com mortalidade (taxa de risco 0,97; IC95% 0,61 - 1,55; p = 0,90).⁽⁵⁾ Mais ainda, em outra recente publicação que incluiu 821 pacientes durante a permanência na UTI, o DSS foi descrito em 86% dos pacientes e mostrou ser um preditor independente de institucionalização. Os pacientes que apresentaram DSS por 5 dias ou mais tiveram chance maior de ser institucionalizados após a alta do que os que só apresentaram DSS por 1 dia e meio (*odds ratios* ajustada de 4,2; IC95% 1,8-9; p = 0,007).⁽⁹⁾

O impacto do DSS na ventilação mecânica foi também avaliado em um único estudo, que descreveu aumento não clinicamente relevante no tempo para desmame (10,0 ± 8,0 *versus* 11,0 ± 10,75 horas; p < 0,01) nos pacientes com DSS em comparação àqueles com condição mental normal.⁽¹⁰⁾

Tratamento do delirium subsindrômico e progressão para delirium

Não há evidência de que o tratamento farmacológico ou não farmacológico do DSS possa modificar sua trajetória ou desfechos. Estudos que investigaram o uso de fármacos antipsicóticos para prevenir a progressão de DSS para delirium mostraram resultados controversos.^(10,11) Em um desses estudos, o uso de haloperidol em pacientes com DSS reduziu o número de horas em que o paciente esteve agitado, porém não influenciou na proporção de

episódios de *delirium* ou na duração do *delirium*.⁽¹⁰⁾ Em outro estudo, a administração de risperidona a pacientes idosos que sofriam de DSS após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea se associou com menor incidência de *delirium*. Nenhum estudo avaliou estratégias não farmacológicas para prevenir a progressão do DSS para *delirium* na UTI.^(5,11)

Apesar de não haver benefícios claros do tratamento do DSS, acreditamos que o monitoramento do DSS é importante para identificar pacientes em risco de *delirium*, assim como para incrementar o uso de medidas complementares, como controle do sono ou revisão farmacológica. Mais ainda, o DSS pode ser o primeiro sinal de disfunção mental ou de uma doença subjacente em pacientes críticos.

Futuras orientações

Ainda não é claro se o DSS representa um estágio inicial ou completo de *delirium*, um diagnóstico independente, ou se simplesmente se trata da descrição de um conjunto de sintomas sem maiores consequências clínicas. Até aqui os estudos em DSS na UTI têm se focalizado em populações pequenas e heterogêneas. Futuros estudos precisam focalizar-se na avaliação de populações maiores de pacientes críticos, com emprego de definições padronizadas, descrição da trajetória cognitiva do DSS, ou utilização de novas escalas quantitativas, como o *CAM Short Form*⁽¹²⁾ e o *CAM-ICU-7* (uma versão do CAM na qual as respostas se baseiam em uma escala de 7 pontos),⁽¹⁹⁾ o que parece ser mais alinhado com o diagnóstico proposto de DSS ou com uma gradação da disfunção cognitiva.

Conclusão

O *delirium* subsindrômico é uma condição frequente em pacientes de unidade de terapia intensiva. A ocorrência de *delirium* subsindrômico se associa com maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital, porém não com aumento da mortalidade. O monitoramento do *delirium* subsindrômico pode ajudar os intensivistas na identificação de pacientes com risco de *delirium* ou com prognóstico pior. São necessários mais estudos para melhor compreensão da relevância do *delirium* subsindrômico para os pacientes de unidade de terapia intensiva, assim como de seu tratamento.

REFERÊNCIAS

1. 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.

2. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513-20.
3. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):658-65.
4. 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.
5. Serafim RB, Soares M, Bozza FA, Lapa e Silva JR, Dal-Pizzol F, Paulino MC, et al. Outcomes of subsyndromal delirium in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):179.
6. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Dubuc-Sarrasin M. Subsyndromal delirium in older people: a systematic review of frequency, risk factors, course and outcomes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(8):771-80.
7. Breu A, Stransky M, Metterlein T, Werner T, Trabold B. Subsyndromal delirium after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2015;49(4):207-12.
8. American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-V. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 970 p.
9. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, Pandharipande PP, Jackson JC, Hughes CG, et al. Subsyndromal delirium and institutionalization among patients with critical illness. *Am J Crit Care*. 2017;26(6):447-55.
10. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, et al. Preventing ICU subsyndromal delirium conversion to delirium with low-dose IV haloperidol: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2016;44(3):583-91.
11. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology*. 2012;116(5):987-97.
12. Azuma K, Mishima S, Shimoyama K, Ishii Y, Ueda Y, Sakurai M, et al. Validation of the prediction of delirium for intensive care model to predict subsyndromal delirium. *Acute Med Surg*. 2019;6(1):54-9.
13. Yamada C, Iwawaki Y, Harada K, Fukui M, Morimoto M, Yamanaka R. Frequency and risk factors for subsyndromal delirium in an intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*. 2018;47:15-22.
14. Sanson G, Khlopenyuk Y, Milocco S, Sartori M, Dreas L, Fabiani A. Delirium after cardiac surgery. Incidence, phenotypes, predisposing and precipitating risk factors, and effects. *Heart Lung*. 2018;47(4):408-17.
15. Boettger S, Nuñez DG, Meyer R, Richter A, Schubert M, Jenewein J. Subsyndromal delirium in the intensive care setting: Phenomenological characteristics and discrimination of subsyndromal delirium versus no and full-syndromal delirium. *Palliat Support Care*. 2018;16(1):3-13.
16. Li HC, Chen YS, Chiu MJ, Fu MC, Huang GH, Chen CC. Delirium, subsyndromal delirium, and cognitive changes in individuals undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30(4):340-5.
17. Tan MC, Felde A, Kuskowski M, Ward H, Kelly RF, Adabag AS, et al. Incidence and predictors of post-cardiotomy delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(7):575-83.
18. Quimet S, Riker R, Bergeron 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.
19. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, Hui SL, Campbell NL, Farber MO, et al. The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: a novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(5):851-7.