

**Avaliação dos fatores de risco para delirium em  
pacientes críticos com câncer: uma análise  
retrospectiva**

**ANNE FLÁVIA SILVA GALINDO SANTANA**

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente  
para obtenção do título de Doutor em Ciências**

**Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr. Pedro Caruso**

**Coorientadores: Dra. Leticia Zumpano Cardenas**

**Dr. Diogo Ferreira Costa Patrão**

**São Paulo**

**2022**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Santana, Anne Flávia Silva Galindo

**Avaliação dos fatores de risco para delirium em pacientes críticos com câncer: uma análise retrospectiva/ Anne Flávia Silva Galindo Santana – São Paulo 2022.**

51p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientador: Pedro Caruso

Descritores: 1. DELIRIUM. 2. FATORES DE RISCO. 3. CUIDADOS CRÍTICOS

# FOLHA DE APROVAÇÃO

**Nome:** Anne Flávia Silva Galindo Santana

**Título:** Avaliação dos fatores de risco para delirium em pacientes críticos com câncer: uma análise retrospectiva.

Aprovado em: 07/11/2022

## Banca Examinadora

Orientador: Dr. Pedro Caruso

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A. C. Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dr. Antonio Paulo Nassar Junior

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A. C. Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dra. Indira Soares Oliveira

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A. C. Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dr. Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen

Instituição: Universidade de São Paulo - USP

Membro da banca: Dr. Sérgio Martins Pereira

Instituição: Universidade de Toronto - Canadá

## **DEDICATÓRIA**

Com amor para minha filha Mariah, por tudo que ela significa para mim. Ao meu marido, por seu incentivo, paciência e compressão perante as exigências deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Pedro Caruso, pela oportunidade, confiança em mim depositada, por sua expertise e, principalmente, pela paciência. Enfrentar um doutorado em meio as intempéries de uma pandemia e junto com uma gestação não foi nada fácil, mas sua imensa generosidade tornou essa caminhada mais leve. Minha eterna gratidão.

À minha querida coorientadora, Dra. Letícia, que com sua doçura, paciência, acolhimento e por estar sempre disposta a compartilhar seus conhecimentos e ajudar, tornou-se mais que uma orientadora, uma amiga.

Ao Diogo, pela paciência de me ensinar a linguagem de programação e tentar me fazer aprender a linguagem Phyton em um menor tempo possível. E por aguentar minhas mensagens e dúvidas diárias.

À minha família por estarem sempre ao meu lado nas minhas decisões e vibrarem com minhas conquistas. À minha filha, por ser mais um presente da vida em meio a tudo. E ao meu marido, meu maior incentivador, por fazer meu papel nos meus momentos de falta.

Aos amigos queridos que torcem e vibram junto comigo, principalmente, Vinícius por me ajudar com as estatísticas.

À Deus, por me abris os melhores caminhos e presentear meu caminhar com pessoas do bem.

## RESUMO

Santana AFSG. **Avaliação dos fatores de risco para delirium em pacientes críticos com câncer**. São Paulo; 2022. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Delirium é uma complexa desordem neurocognitiva caracterizada pela diminuição da atenção, consciência, comprometimento visual-espacial e função executiva, podendo afetar a memória, a cognição, a linguagem, orientação e percepção. Em unidades de cuidados intensivos o delirium tem uma incidência que pode variar entre 5% a 92% e sua incidência está associada ao aumento do tempo de internação e aumento da mortalidade. Em pacientes com câncer, essa incidência pode chegar a 80% em estágios mais avançados da doença. No entanto, é frequentemente subnotificado e não reconhecido da mesma forma que outras disfunções de órgãos (GOUVEIA et al., 2019; NEEFJES et al., 2019). Tratou-se de um estudo retrospectivo observacional baseado em registros de prontuários de pacientes internados com câncer em unidade de terapia intensiva do A.C. Camargo Cancer Center com o objetivo de avaliar os fatores de risco para delirium em pacientes críticos com câncer. O estudo teve como base os dados das unidades de terapia intensiva do A. C. Camargo Cancer Center de pacientes que deram entrada na UTI de 2009 até 2019. Para encontrar a capacidade de classificar delirium e não delirium, utilizamos testes de sensibilidade e especificidade para diferentes valores do SAPS 3, idade e dias de internação construindo-se curva ROC. Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Foram realizadas análises de regressão logística simples, para avaliação dos valores prognósticos de cada variável para delirium e regressão logística múltipla para predição da razão de chances dos fatores de risco para delirium. A amostra contou com 19.599 admissões após análises dos critérios de inclusão e exclusão. A incidência de delirium foi de 15% nessa amostra de pacientes críticos com câncer. A ocorrência de delirium foi associada a maior tempo de permanência (8,6 vs 2,7;  $p < 0,01$ ) e mortalidade na UTI. Idade superior a 64 anos, internação não planejada, usuário do sistema único de saúde (SUS), internação em UTI aberta com múltiplos leitos, presença de tumor hematológico ou sólido metastático, infecção, sepse e maior gravidade clínica (SPAS3) na internação na UTI foram

associados a maior incidência de delirium. Durante a permanência na UTI, internações superiores a quatro dias, uso de sedativos (benzodiazepínicos ou não), analgésicos (opioides ou não opioides), porcentagem de dias em uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas também foram associados a maior incidência de delirium. Considerando que o delirium tem um grande impacto nos desfechos clínicos e qualidade de vida dos pacientes, sobretudo com câncer, a identificação dos fatores de risco para delirium pode ser a forma mais eficaz de prevenir, monitorar e tratar.

**Palavras-chave:** Delirium, Fatores de risco, cuidados críticos

## ABSTRACT

Santana AFSG. **Assessment of risk factors for delirium in critically ill cancer patients**. São Paulo; 2022. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Delirium is a complex neurocognitive disorder characterized by decreased attention, awareness, visual-spatial impairment and executive function, which can affect memory, cognition, language, orientation and perception. In intensive care units, delirium has an incidence that can vary between 5% and 92% and its incidence is associated with increased length of stay and increased mortality. In cancer patients, this incidence can reach 80% in more advanced stages of the disease. However, it is often underreported and unrecognized in the same way as other organ dysfunctions (GOUVEIA et al., 2019; NEEFJES et al., 2019). This was a retrospective observational study based on medical records of patients hospitalized with cancer in the intensive care unit of A.C. Camargo Cancer Center with the aim of assessing risk factors for delirium in critically ill cancer patients. The study was based on data from the intensive care units of the A. C. Camargo Cancer Center of patients admitted to the ICU from 2009 to 2019. To find the ability to classify delirium and non-delirium, we used sensitivity and specificity tests for different values of the SAPS 3, age and days of hospitalization building ROC curve. To assess the association between qualitative variables, the chi-square test or Fisher's exact test were used. Simple logistic regression analyzes were performed to assess the prognostic values of each variable for delirium and multiple logistic regression to predict the odds ratio of risk factors for delirium. The sample had 19,599 admissions after analysis of the inclusion and exclusion criteria. The incidence of delirium was 15% in this sample of critically ill cancer patients. The occurrence of delirium was associated with longer length of stay (8.6 vs 2.7;  $p < 0.01$ ) and ICU mortality. Age over 64 years, unplanned hospitalization, user of the unified health system (SUS), hospitalization in an open ICU with multiple beds, presence of hematological tumor or metastatic solid, infection, sepsis and greater clinical severity (SPAS3) at ICU admission were associated with a higher incidence of delirium. During ICU stay, hospitalizations

longer than four days, use of sedatives (benzodiazepines or not), analgesics (opioids or non-opioids), percentage of days on mechanical ventilation and vasoactive drugs were also associated with a higher incidence of delirium. Considering that delirium has a great impact on clinical outcomes and quality of life of patients, especially with cancer, identifying risk factors for delirium may be the most effective way to prevent, monitor and treat it.

**Keywords:** Delirium, Risk factors, critical care

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Fluxograma do estudo.....	13
<b>Figura 2</b>	Histograma dos dias em delirium.....	14
<b>Figura 3</b>	Histograma dos dias de internação na UTI.....	17
<b>Figura 4</b>	Curvas ROC para idade, tempo de internação e SAPS-3 na predição do delirium.....	18
<b>Figura 5</b>	Mortalidade na UTI de pacientes com e sem delirium.....	20
<b>Figura 6</b>	Tempo de permanência na UTI de pacientes com e sem delirium.....	20
<b>Figura 7</b>	Nomograma para predição de delirium para pacientes internados em unidade de terapia intensiva.....	22
<b>Figura 8</b>	Análise de correspondência entre as variáveis e a porcentagem de tempo em delirium na UTI.....	23

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Caracterização da amostra de acordo com as variáveis demográficas e clínicas .....14
<b>Tabela 2</b>	Ocorrência de delirium de acordo com as características clínicas e demográficas .....16
<b>Tabela 3</b>	Ocorrência de delirium para as características clínicas com maior especificidade .....18
<b>Tabela 4</b>	Ocorrência de delirium em pacientes em ventilação mecânica e em uso de drogas vasoativas .....19
<b>Tabela 5</b>	Razão de chances odds ration (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC) dos fatores de risco associados e não associados a delirium .....21

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**CAM – ICU:** Confusion Assessment Method for the ICU

**CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa

**DSM – V:** Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais V

**ICDSC:** Intensive Care Delirium Screening Checklist

**RASS:** Richmond Agitation Sedation Scale

**ROC:** Receiver Operating Characteristic

**SAPS 3:** Simplified Acute Physiology Score 3

**STROBE:** Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

**UTI:** Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>6</b>
2.1	Objetivo Geral .....	6
2.2	Objetivos Específicos .....	6
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>7</b>
3.1	Casuística e tamanho da amostra .....	7
3.1.1	Critérios de Inclusão .....	7
3.1.2	Critérios de exclusão .....	7
3.2	Aspectos éticos .....	7
3.3	Métodos .....	8
3.4	Análise dos dados .....	11
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Delirium é uma complexa desordem neurocognitiva caracterizada pela diminuição da atenção, consciência e função cognitiva, podendo afetar a memória, cognição, linguagem, orientação e percepção. É a complicação neuropsiquiátrica mais comum em pacientes idosos, frágeis e com câncer avançado, especialmente durante a hospitalização (INOUYE et al., 1990; AMGARTH-DUFF et al., 2020).

Em unidades de tratamento intensivo (UTI) o delirium tem uma incidência que varia entre 5% e 92%. Em unidades com pacientes com câncer, essa incidência pode chegar a 80% em pacientes com estágios mais avançados do câncer. Atualmente já existem evidências de que o delirium em pacientes críticos está associado com a piora dos desfechos, como o aumento no tempo de uso de ventilação mecânica, aumento no tempo de internação hospitalar e aumento da mortalidade. No entanto, apenas 30% a 60% dos pacientes com delirium são corretamente diagnosticados e tratados (SALLUH et al., 2010; GOUVEIA et al., 2019; NEEFJES et al., 2019).

Segundo a Associação Americana de Psiquiatria através do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM V), com base na apresentação clínica o delirium pode ser classificado em: a) delirium hiperativo, caracterizado por um aumento da atividade psicomotora e agitação. Geralmente, associados a delírios e alucinações, comportamento perturbador e, geralmente, piora à noite; b) delirium hipoativo, onde há diminuição ou lentidão da atividade psicomotora, apatia, letargia e diminuição de respostas aos estímulos externos. Os pacientes mostram um estado sonolento e podem ser confundidos com depressão; e c) o delirium misto, onde há flutuação entre os sintomas do delirium hiperativo e hipoativo (MORANDI et al., 2008, HAMANO et al., 2021).

O delirium pode ter muitas causas e um modelo multifatorial explica melhor sua fisiopatologia pela combinação de condições predisponentes e fatores nocivos incidentes. Portanto, a ocorrência do delirium depende de fatores predisponentes e fatores precipitantes. Tais fatores predisponentes incluem, por exemplo, envelhecimento e deficiência cognitiva. Nos pacientes com câncer, o delirium tem relação com a própria doença e, muitas vezes, pela ação medicamentosa como opióides e corticosteroides, frequentemente utilizados no tratamento do câncer (NEEFJES et

al., 2017; MATSUDA et al., 2020). Outras condições fisiopatológicas relacionadas ao câncer como hipercalemia e metástases cerebrais também estão relacionadas ao aparecimento de delirium nesses pacientes. Desidratação, hipoalbuminemia, infecções e encefalopatia hipóxica também são relatadas. Sagawa (2009), observou que fatores como idade avançada, deficiência cognitiva, baixo nível de albumina e metástases ósseas tiveram associação com desenvolvimento de delirium em pacientes com câncer.

O próprio ambiente de cuidados intensivos representa um fator de risco para delirium pela ausência de iluminação natural, perturbações dos padrões de sono e vigília, e pelo isolamento do doente (AMGARTH-DUFF et al., 2020). De acordo com o estudo de Caraceni (2013), o ambiente de terapia intensiva por si só produz uma série de fatores de risco para o desenvolvimento de delirium que incluem idade do paciente, condições preexistentes e número de dias em ventilação mecânica, uso de drenos, cateteres, sedação. Este último, segundo alguns autores, torna-se muito importante, não somente pela exposição à sedação, mas também, o tipo de sedativo utilizado.

Os fatores de risco para ocorrência de delirium podem ser classificados em não modificáveis (idade, sexo, gravidade da doença aguda, função cognitiva prévia, uso prévio de álcool) e modificáveis (uso de sedativos, analgésicos, luz ambiente, visita de familiares) (Rompae et al., 2009). Em pacientes internados em UTI, fatores de risco modificáveis e não modificáveis são extensamente avaliados em populações gerais sem câncer. No entanto, apesar dos pacientes com câncer terem maior risco de delirium, a avaliação dos fatores de risco para delirium foram menos exploradas, especialmente os fatores de risco associados ao câncer (Gouveia et al., 2019).

A fisiopatologia do delirium e sua progressão ainda não são bem compreendidas. As hipóteses mais atuais incluem envelhecimento neuronal, neuroinflamação, estresse oxidativo, desregulação neuroendócrina, desregulação do ritmo circadiano e desequilíbrio em alguns neurotransmissores. Entre as hipóteses mais atuais, estão os mecanismos relacionados às alterações nas concentrações de neurotransmissores, pois são eles que modulam a função cognitiva, comportamento e humor. Entre os neurotransmissores que provavelmente tem maior associação com a sintomatologia característica do delirium estão acetilcolina, dopamina, serotonina e ácido gama aminobutírico. Acredita-se que a transmissão colinérgica prejudicada no

tronco cerebral e o aumento do tônus dopaminérgico, tenham ligação com causa do delirium, pois, todos os medicamentos com atividade anticolinérgica podem causar delirium. A hipótese colinérgica também pode explicar o aumento da susceptibilidade ao delirium de idosos e de pacientes com déficit cognitivo ou demência, visto que todas essas situações são caracterizadas por uma função reduzida do sistema ativador central colinérgico (KARLSSON, 1999; AMGARTH-DUFF et al., 2020).

Estudos recentes procuram biomarcadores para o diagnóstico precoce e quantificação de delirium. Um desafio para a pesquisa do delirium é que pode existir correlação entre os biomarcadores do delirium e biomarcadores da doença de base do paciente. Em sua revisão sistemática de biomarcadores comuns para câncer avançado e delirium, Amgarth-duff (2020), os mais comumente estudados foram a proteína C reativa (PCR), interleucina e o fator de necrose tumoral. Esses achados indicariam a relevância de diferenciar biomarcadores que se apresentam antes do aparecimento do delirium e que podem ajudar a identificar os pacientes em maior risco de delirium. (FUJII et al., 2012; GOUVEIA et al., 2019; AMGARTH-DUFF et al., 2020).

Em pacientes em UTI, o delirium pode ser diagnosticado utilizando instrumentos padronizados como o Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) e o Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). O CAM-ICU foi criado com o objetivo de facilitar o diagnóstico de delirium em UTI e permitir a avaliação de pacientes não verbais, em de uso de ventilação mecânica. Neste instrumento, o delirium é diagnosticado quando os pacientes demonstram alteração aguda ou flutuante no estado mental, desatenção (medida através de teste auditivo ou visual), pensamento desorganizado ou nível alterado de consciência (GROVER e KATE, 2012; CHEN et al., 2021). Já o ICDSC é positivo para delirium quando quatro (ou mais) sintomas de delirium estão presentes, tais como, nível alterado de consciência, desatenção, desorientação, alucinações ou delírios, atividade psicomotora, fala inadequada ou humor, distúrbios do sono ou flutuação dos sintomas (KREWULAK et al., 2020).

Em pacientes ambulatoriais, delirium é diagnosticado usando-se os critérios descritos no Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM IV). Os critérios para o diagnóstico de delirium são multidimensionais e podem variar segundo

a fonte. Segundo Caraceni (2013) e Trzepacz (1998), conhecer as características gerais do delirium como síndrome e suas implicações clínicas são ainda mais importantes.

Muitos estudos já apontam as consequências negativas do delirium a curto e a longo prazo. A maioria relata consequências clínicas a curto prazo relacionadas ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade, aumento no tempo de internação hospitalar e dias de ventilação mecânica e necessidade de suporte emocional pós alta hospitalar. A longo prazo as consequências mais frequentes são os prejuízos cognitivos, envolvendo memória, função executiva e atenção nos pacientes pós-delirium. Um problema que pode comprometer as atividades de vida diária e profissional desses pacientes (JANZ, et al.,2010).

Apesar de conhecermos alguns fatores de risco para os pacientes desenvolverem delirium, o subdiagnóstico ainda é frequente e influência no prognóstico do paciente. Considerando que o delirium tem um grande impacto nos desfechos clínicos e qualidade de vida dos pacientes, sobretudo com câncer, a identificação dos fatores de risco para delirium pode ser a forma mais eficaz de prevenir, monitorar e tratar (KANG et al., 2013).

Em um estudo pioneiro em 2009, Pisani et al. demonstraram em pacientes internados em UTI que a quantidade de dias em delirium tinha relação direta com a mortalidade, ou seja, quanto maior o número de dias em delirium, maior a mortalidade. Esse estudo foi muito importante para os futuros estudos e cuidado clínico do paciente com delirium, porque mostrou pela primeira vez, que a persistência do delirium é mais associada com desfechos negativos que a ocorrência de um curto período de delirium. Posteriormente, em 2014, Klouwenberg et al. confirmou a relação direta entre tempo de delirium e aumento do tempo de permanência na UTI.

Em pacientes críticos com câncer, o conhecimento dos fatores de risco modificáveis e não modificáveis para delirium ainda não foram suficientemente avaliados, especialmente os fatores de risco associados ao câncer. Principalmente, os estudos prévios que avaliaram os fatores de risco para câncer, avaliaram os fatores para ocorrência quantitativa do delirium (ter ou não ter delirium) e não para a ocorrência quantitativa de delirium (dias em delirium), que atualmente sabemos estar mais relacionada a desfechos desfavoráveis.

O conhecimento dos fatores de risco não modificáveis em pacientes críticos com câncer nos permitirá prever o risco de delirium, enquanto o conhecimento dos fatores modificáveis nos permitirá evitá-los e assim diminuir o risco de delirium.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os fatores de risco para delirium em pacientes críticos com câncer internados em unidades de terapia intensiva.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a incidência de delirium em pacientes críticos com câncer internados em UTI.
- Comparar a mortalidade na UTI entre pacientes com e sem delirium.
- Comparar o tempo de permanência na UTI entre pacientes com e sem delirium.
- Explorar os fatores de risco associados a ocorrência qualitativa e quantitativa de delirium em pacientes críticos com câncer.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 CASUÍSTICA E TAMANHO DA AMOSTRA**

Tratou-se de um estudo retrospectivo observacional baseado em registros de prontuários de pacientes internados com câncer nas cinco UTIs do A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo-SP, Brasil).

O período do estudo foi de setembro de 2009 a maio de 2019. Esse período foi escolhido porque durante ele, todos os pacientes internados nas UTIs tiveram sua internação na UTI e todas suas evoluções diárias descritas no prontuário eletrônico (MV 2000i, Pernambuco - Brasil) em formulário padrão e estruturado com campos obrigatórias.

O Departamento de Informática do AC Camargo Cancer Center fez a extração de todos os dados e os forneceu de maneira anonimizada aos pesquisadores.

##### **3.1.1 Critérios de inclusão**

Todos os pacientes adultos (> 18 anos) com câncer em atividade internados por mais de 24 horas na UTI foram incluídos.

##### **3.1.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de disfunções neurológicas e/ou psiquiátricas e comportamentais prévias que impedissem o diagnóstico de delirium (ex: demência, esquizofrenia, psicose); pacientes admitidos na UTI para tratamento de delirium.

No caso de pacientes readmitidos na UTI, apenas a primeira admissão incluída nesse estudo.

#### **3.2 ASPECTOS ÉTICOS**

Projeto afiliado ao projeto temático “Epidemiologia e Prognóstico dos Pacientes com Câncer Admitidos em Unidade de Terapia Intensiva”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center sob número no CAAE 86761718.0.0000.5432.

Pelo seu caráter retrospectivo e observacional, o CEP permitiu que o estudo fosse realizado sem a necessidade do preenchimento de informe de consentimento.

### 3.3 MÉTODOS

Os dados extraídos automaticamente constavam de uma planilha com dados da admissão na UTI e outra planilha com dados das evoluções diárias. Finalmente, havia uma terceira planilha com os dados do desfecho na UTI. Todos os pacientes são registrados nas planilhas pelo número de Registro Geral Hospitalar (RGH) e um número de MASTER ID, que interligava o mesmo paciente em todas as tabelas, a cada internação na UTI.

As tabelas foram inseridas dentro Jupyter Notebook, que é um caderno de notas que, de forma prática, compila trechos de códigos de diversas linguagens de programação. Dentro do Jupyter, utilizamos a linguagem Python (Python Software Foundation. Python Language Reference, version 2.7. Disponível em <http://www.python.org>). Python é uma linguagem *open-source* de programação de alto nível usado principalmente em *data science*, *machine learning*, desenvolvimento de web, desenvolvimento de aplicativos e automação de *scripts* para unificar e organizar os dados.

Ao final havia uma planilha única com todas as admissões de pacientes na UTI e os dados de cada paciente calculados durante suas internações na UTI.

Da internação do paciente na UTI foram registradas as seguintes variáveis:

1. Idade em anos;
2. Sexo: masculino e feminino;

3. Tipo de admissão na UTI: planejada e não planejada. Internações planejadas são internados para monitorização de cirurgias eletivas ou planejadas para tratamentos como dessensibilização de quimioterapia ou aplicação de bioquimioterapia. As outras causas de internação são não planejadas;
4. Pontos do escore de gravidade clínica SAPS 3 (Moreno et al., 2005);
5. Tipo de câncer: hematológico, sólido não metastático e sólido metastático;
6. Infecção na internação na UTI: ausente, infecção comunitária, infecção hospitalar;
7. Desenho arquitetônico da UTI: quartos privativos ou salão com múltiplos leitos (Caruso et al. 2014);
8. Origem da cobertura do tratamento: sistema único de saúde (SUS) ou convênio/seguradora privada;
9. Ritmo cardíaco: sinusal, fibrilação atrial aguda, fibrilação atrial crônica, outros ritmos;
10. Dor como um dos problemas na internação na UTI;
11. Febre como um dos problemas na internação na UTI;
12. Acometimento pulmonar como um dos problemas na internação na UTI;
13. Sepses como um dos problemas na internação na UTI.

As variáveis descritas nos itens 1 a 9 foram extraídas de campos estruturados com resposta obrigatória, enquanto as variáveis 10 a 13 foram extraídas de campo livre de maneira automatizada utilizando procura por palavras usando o programa Python.

Durante a internação na UTI foram registradas as seguintes variáveis:

14. Avaliação diária da ocorrência de delirium. A avaliação era feita diariamente pela equipe médica usando o método “Confusion Assessment Method (CAM-ICU) (Ely et al., 2001). Para essa variável foram calculados o número absoluto de dias em delirium e a porcentagem de dias em delirium em relação ao total da internação na UTI (0%, 0.1 a 50%; > de 50%). Para pacientes sedados, nos dias em que o nível de sedação medido pelo RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) foi -4 ou -5, o paciente foi considerado sem delirium, porque pela definição como

não era possível avaliar a ocorrência de delirium (Curtis et al. 2002). Não utilizamos nenhum método para diagnosticar delirium sub-sindrômico;

15. Uso de antipsicóticos (haloperidol, quetiapina, olanzapina, risperidona ou clorpromazina). Qualquer quantidade de uso oral ou endovenoso foi considerada como positivo para uso;
16. Uso de benzodiazepínicos. Qualquer quantidade de uso oral ou endovenoso foi considerada como positivo para uso;
17. Uso de sedativos não benzodiazepínicos (Propofol, cetamina ou dexmedetomidina). Qualquer quantidade de uso oral ou endovenoso foi considerada como positivo para uso;
18. Uso de analgésicos não-opioides (Dipirona, Acetaminofen, anti-inflamatório hormonal para dor). Qualquer quantidade de uso oral ou endovenoso foi considerada como positivo para uso;
19. Uso de opioides. Qualquer quantidade de uso oral ou endovenoso foi considerada como positivo para uso;
20. Uso de antibióticos: aminoglicosídeos (Amicacina, Gentamicina), polipeptídicos (Polimixina B), sulfazalazina com trimetropin, carbapenêmicos (Meropenem, Imipenem, Ertapenem), cefalosporinas (Cefalotina, Cefazolina, Cefalexina, Cefoxitina, Cefuroxima, Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidima ou Cefepime), macrolídeos (Eritromicina, Azitromicina, Claritromicina), metronidazol, penicilinas (Penicilina, Piperacilina com Tazobactam, Amoxicilina com Clavulonato), quinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina) e vancomicina. Qualquer quantidade de uso oral ou endovenoso foi considerada como positivo para uso;
21. Médias das maiores glicemias capilares (dextro);
22. Dor relatada como um problema surgido durante na internação na UTI;
23. Avaliação diária do uso de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva. O registro do uso era feito diariamente pela equipe médica em campo estruturado do prontuário eletrônico. Para essa variável foi calculada a porcentagem de dias em ventilação em relação ao total da internação na UTI (0%, 0.1 a 50%; > de 50%);
24. Avaliação diária do uso de drogas vasoativas (qualquer dose de noradrenalina, vasopressina, dobutamina ou dopamina). O registro do uso era feito diariamente

pela equipe médica em campo estruturado do prontuário eletrônico. Para essa variável foi calculada a porcentagem de dias em uso de drogas vasoativas em relação ao total da internação na UTI (0%, 0.1 a 50%; > de 50%);

25. Foram calculados os números de dias que os pacientes permaneceram na UTI;
26. Foi registrado o desfecho na UTI: óbito ou alta da UTI.

Todas as variáveis foram extraídas de campos estruturados com resposta obrigatória. Apenas a variável do item 22 (dor) foi extraída de campo livre de maneira automatizada utilizando procura por palavras usando o programa Python.

### 3.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados demográficos foram expressos como média ou como frequência e percentual. Para encontrar o ponto de corte e testarmos a discriminação (capacidade de classificar delirium e não delirium) utilizamos testes de sensibilidade e especificidade para diferentes valores do escore Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), idade e dias de internação construindo curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) com a respectiva área calculada. O valor que melhor discriminou foi encontrado por meio da máxima sensibilidade e especificidade. Intervalos de confiança de 95% foram computados para as taxas de verdadeiros e falso-positivos e para a taxa de correta classificação do desfecho.

Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

Por se tratar de um desfecho conhecido (delirium) e como o nosso objetivo é estimar a chance da ocorrência e o comportamento desse desfecho em função das suas variáveis, optamos por uma análise supervisionada utilizando como modelo estatístico regressão logística simples e múltipla. A associação entre os fatores de risco e a ocorrência de delirium foi avaliada por meio de dados logísticos através de regressão logística simples e regressão logística múltipla, expressas em termos de *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC). Na regressão logística múltipla utilizamos o método *stepwise* para seleção de variáveis. O método *stepwise* é uma técnica de ajuste de modelos de regressão logística em que a escolha das variáveis preditivas é realizada por um procedimento automático (LEBART et al., 1984).

A significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ . Todos os testes estatísticos foram bicaudais e o nível de significância de 0,05 foi utilizado. O método estatístico empregado para variáveis categóricas foi o teste de Qui-quadrado.

Através do modelo de regressão logística múltipla construímos um nomograma para os fatores de risco para delirium, onde as variáveis clínicas foram utilizadas para atribuição de pontos. Os valores prognósticos de cada variável para delirium foram avaliados através de uma regressão logística simples, seguida da análise logística múltipla. Antes de construir o modelo multivariado, a colinearidade foi avaliada e a associação entre as variáveis foram calculadas, usando o teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas.

A única variável com dados faltantes (9,7% da amostra) foi o SAPS3. Os dados faltantes foram imputados por média.

Para analisar os fatores de risco mais associadas à porcentagem de dias em delirium em relação ao total da internação na UTI (0%, 0.1 a 50%; > de 50%) usamos o método de análise de correspondência, que é indicado para descrever matrizes com grande volume de dados categóricos e sem uma estrutura definida *a priori*. Os resultados são apresentados na forma de gráficos em que se pode observar as relações entre as variáveis (CARVALHO et al., 1992 e LEBART et al., 1984).

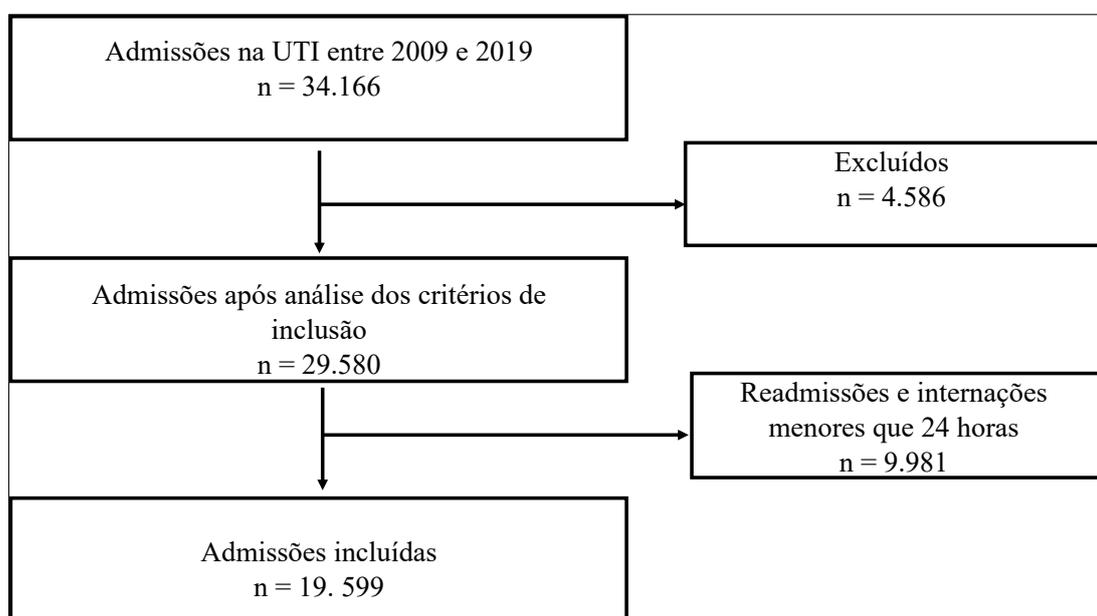
Os dados foram analisados por meio do programa estatístico, SPSS 28.0 para Windows (IBM - Chicago, IL, USA) e o software livre R versão 4.1.3.

Os resultados desta tese foram relatados segundo as normas do Strobe (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*) (VON ELM et al., 2008).

#### 4 RESULTADOS

O número de admissões na UTI do A.C Camargo Cancer Center no período de setembro de 2009 até maio de 2019 foi de 34.166. Foram excluídas as admissões que não se aplicavam aos critérios de inclusão, ou seja, as admissões em que apresentavam pacientes com diagnóstico de disfunções neurológicas e/ou psiquiátricas e comportamentais prévias (ex: demência, esquizofrenia, psicose), pacientes já admitidos na UTI com o diagnóstico de delirium, pacientes sem câncer, pacientes com permanência menor que 24 horas na UTI e pacientes readmitidos na UTI.

Ao final, nossa amostra contou com 19.599 pacientes (Figura 1).



**Figura 1** – Fluxograma do estudo.

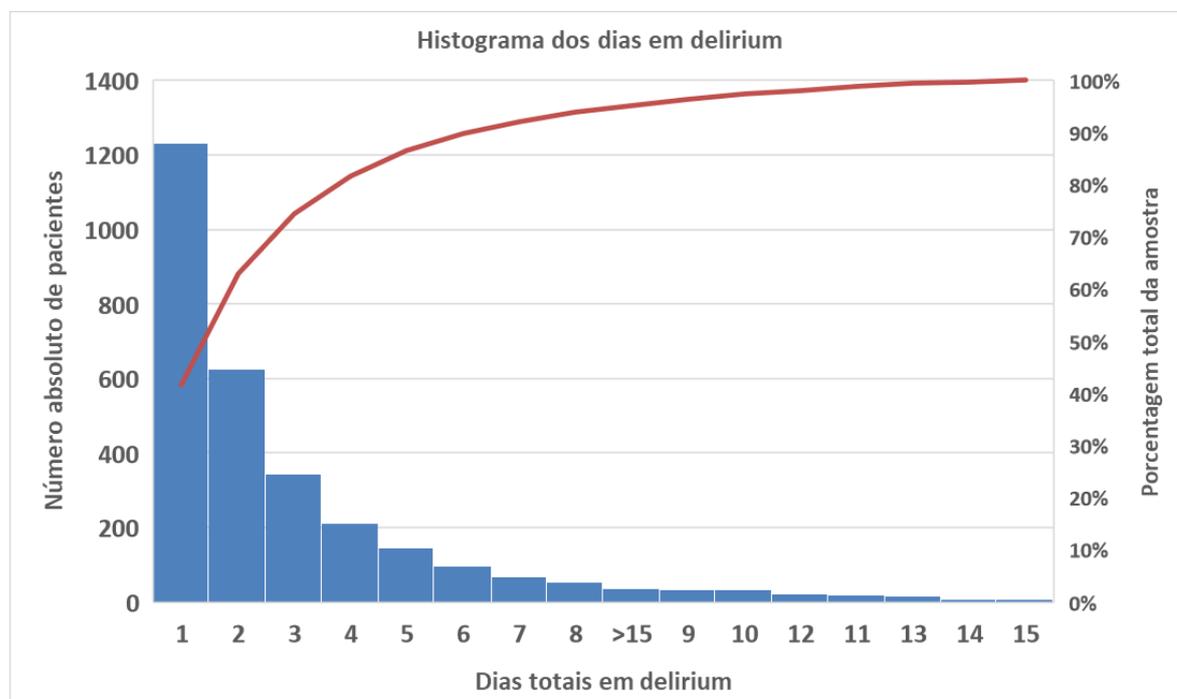
O sexo masculino (51,1%) e o desenho arquitetônico da UTI com salão de múltiplos leitos (67,7%) foram predominantes na amostra (Tabela 1). A idade média dos pacientes foi  $61 \pm 15$  anos e o tempo médio de internação na UTI foi de  $3,6 \pm 4,8$  dias (Tabela 1).

**Tabela 1.** Caracterização da amostra de acordo com as variáveis demográficas e clínicas.

Variável	Categoria	N (%)
Sexo	Masculino	10.012 (51,1)
	Feminino	9.587 (48,9)
Idade	Até 64 anos	11.218 (57,2)
	Mais de 64 anos	8.381 (42,8)
Desenho arquitetônico UTI	Salão múltiplos leitos	13.264 (67,7)
	Quartos privativos	6.335 (32,3)
Dias Internado UTI	Até 4 dias	15.654 (79,8)
	Mais de 4 dias	3.945 (20,2)

N = número de pacientes. UTI = Unidade de Terapia Intensiva

O número de pacientes que apresentou delirium durante a internação na UTI foi de 2.952, resultando numa incidência de delirium de 15,1%. O maior número de pacientes ficou apenas um dia em delirium e 86,6% dos pacientes tiveram até 5 dias de delirium (Figura 2).



**Figura 2.** Histograma dos dias em delirium.

Exceto sexo, ritmo cardíaco, ocorrência de febre ou dor na admissão na UTI e uso de antibióticos específicos durante a permanência na UTI, todas as variáveis coletadas foram estatisticamente diferentes entre os pacientes com e sem delirium (Tabela 2, 3 e 4).

A tabela 2 mostra a ocorrência de delirium de acordo com as características clínicas e demográfica da população estudada. Em relação ao sexo, observamos que não houve diferença estatística significativa entre essa categoria e o delirium. A tabela, também, mostra uma associação significativa entre o tipo de internação e delirium. Nesse caso, conseguimos observar que os pacientes internados pelo SUS apresentam um percentual mais elevado de pacientes que sofreram delirium (31%) em relação aos pacientes convênio, com  $p < 0.01$ . O mesmo acontece para o tipo de UTI, a maior parte dos pacientes que apresentaram delirium durante o período de internação estavam em UTI de múltiplos leitos.

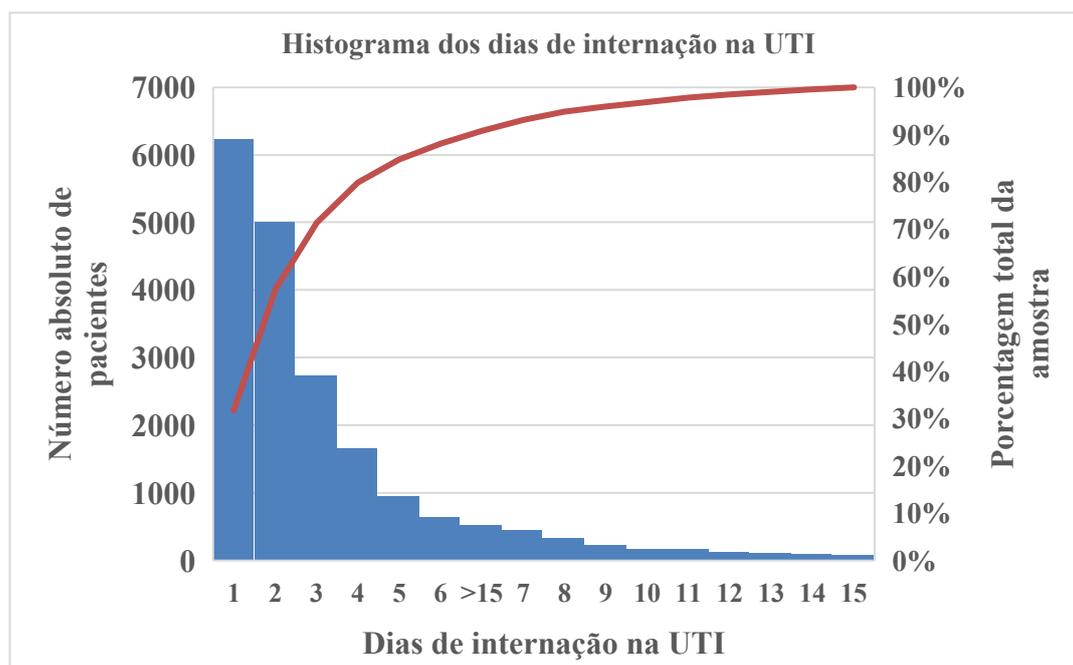
Dor na admissão não teve associação significativa com delirium ( $p = 0,91$ ), enquanto 10% dos pacientes que relataram dor durante a internação apresentaram delirium. Com relação à febre, também não houve relação significativa entre ela e o delirium (Tabela 2).

**Tabela 2.** Ocorrência de delirium de acordo com as características clínicas e demográficas (n=19.599).

Variáveis		Delirium		p
		Não (%) (n=16.647)	Sim (%) (n=2.952)	
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	8.462 (51)	1.550 (52)	0,10
	<b>Feminino</b>	8.185 (49)	1.402 (48)	
<b>Desenho arquitetônico UTI</b>	<b>Salão múltiplos leitos</b>	11.137 (67)	2.127 (72)	<0,01
	<b>Quartos privativos</b>	5.510 (33)	825 (28)	
<b>Tipo de internação</b>	<b>Convênio</b>	12.830 (77)	2.026 (69)	<0,01
	<b>SUS</b>	3.817 (23)	926 (31)	
<b>Desfecho</b>	<b>Vivo</b>	15.253 (91)	1.946 (66)	<0,01
	<b>Óbito</b>	1.394 (9)	1.006 (34)	
<b>Tipo de Admissão</b>	<b>Planejada</b>	10.193 (61)	893 (30)	<0,01
	<b>Não-planejada</b>	6.454 (39)	2.059 (70)	
<b>Tipo de câncer</b>	<b>Sólido</b>	9.372 (56)	1.148 (39)	<0,01
	<b>Sólido Metastático</b>	6.415 (39)	1.507 (51)	
	<b>Hematológico</b>	860 (5)	297 (10)	
<b>Antipsicóticos</b>	<b>Não</b>	13.600 (82)	1.205 (41)	<0,01
	<b>Sim</b>	3.047 (18)	1.747 (59)	
<b>Benzodiazepínicos</b>	<b>Não</b>	14.400 (86)	2.122 (72)	<0,01
	<b>Sim</b>	2.247 (14)	830 (28)	
<b>Sedativos não-benzodiazepínicos</b>	<b>Não</b>	15.722 (94)	2.259 (77)	<0,01
	<b>Sim</b>	925 (6)	693 (23)	
<b>Analgésicos não-opioides</b>	<b>Não</b>	2.651(16)	322 (11)	<0,01
	<b>Sim</b>	13.996 (84)	2.630 (89)	
<b>Opioides</b>	<b>Não</b>	5.608 (34)	620 (21)	<0,01
	<b>Sim</b>	11.039 (66)	2.332 (79)	
<b>Febre</b>	<b>Não</b>	15.521 (93)	2.732 (93)	0,19
	<b>Sim</b>	1.126 (7)	220 (7)	
<b>Dor na admissão</b>	<b>Não</b>	1.5036 (90)	2.669 (90)	0,91
	<b>Sim</b>	1.611 (10)	283 (10)	
<b>Dor durante a internação</b>	<b>Não</b>	15.559 (93)	2.653 (90)	<0,01
	<b>Sim</b>	1.088 (7)	299 (10)	
<b>Sepse na admissão</b>	<b>Não</b>	15.621 (94)	2.509 (85)	<0,01
	<b>Sim</b>	1.026 (6)	443 (15)	

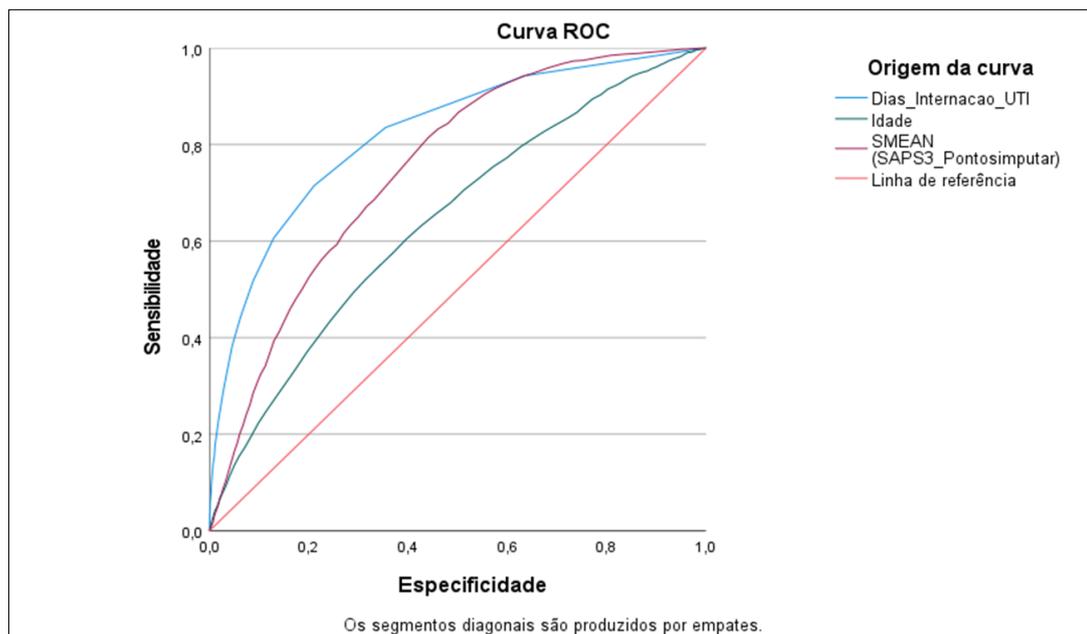
p < 0,05 foi considerado estatisticamente significante. UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

Para uma melhor interpretação dos dados, categorizamos a idade e a quantidade de dias internado na UTI usando curvas ROC. A partir das curvas ROC obtivemos o valor da variável (ponto de corte) que tinha o melhor compromisso de sensibilidade e especificidade. Para dias de internação na UTI, o ponto de corte foi 4 dias e, para idade, o ponto de corte foi de 64 anos (Tabela 1). Em relação ao número dia dias de internação em UTI, a maioria dos pacientes (79.9%) ficou até 4 dias na UTI (Figura 3).



**Figura 3.** Histograma dos dias de internação na UTI.

A figura 4 nos mostra a curva ROC para idade, SAPS 3 e dias de internação, que são as características clínicas que apresentaram maior sensibilidade e especificidade em relação ao delirium. Com 4 dias de internação tivemos melhor sensibilidade (71%) e especificidade (78%) para delirium, com área sob a curva de 0,82 ( $p < 0,01$ ; IC95% 0,81 - 0,83). Para idade, tivemos maior sensibilidade para maior que 64 anos com melhor sensibilidade (60%) e especificidade (60%) para delirium com área sob curva de 0,64 ( $p < 0,01$ ; IC95% 0,63 - 0,65). O valor do índice SAPS 3 de 52,5 apresentou maior sensibilidade (81%) e especificidade (55%) para delirium, com área sob curva de 0,75 ( $p < 0,01$ ; IC95% 0,74 - 0,76).



**Figura 4**— Curva ROC para a idade, tempo de internação e SAPS 3 na predição de delirium.

Comparado com os pacientes sem delirium, os pacientes com delirium eram mais idosos (66,6 vs 59,8 anos;  $p < 0,01$ ), tiveram maior tempo de permanência na UTI (8,6 vs 2,7 dias;  $p < 0,01$ ) e tinham maior gravidade na internação na UTI, medida pelo SAPS3 (64,8 vs 51,3 dias;  $p < 0,01$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Ocorrência de delirium para as características clínicas com maior especificidade.

	<b>Delirium</b>	<b>Média</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Idade</b>	<b>Não</b>	59,8 (anos)	<0,01
	<b>Sim</b>	66,6 (anos)	
<b>SAPS 3</b>	<b>Não</b>	51,3	<0,01
	<b>Sim</b>	64,8	
<b>Dias de internação UTI</b>	<b>Não</b>	2,7	<0,01
	<b>Sim</b>	8,6	

$p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significante; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3; UTI: unidade de terapia intensiva.

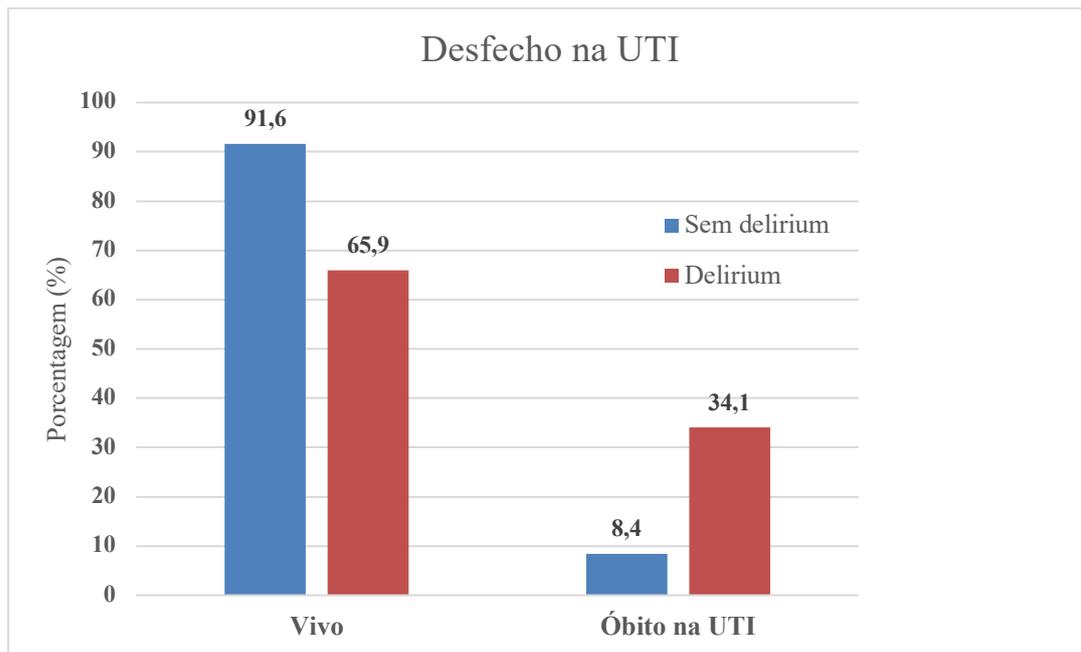
Comparado com os pacientes sem delirium, os pacientes com delirium tiveram maior uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas (Tabela 4).

**Tabela 4.** Ocorrência de delirium em pacientes em ventilação mecânica e em uso de drogas vasoativas.

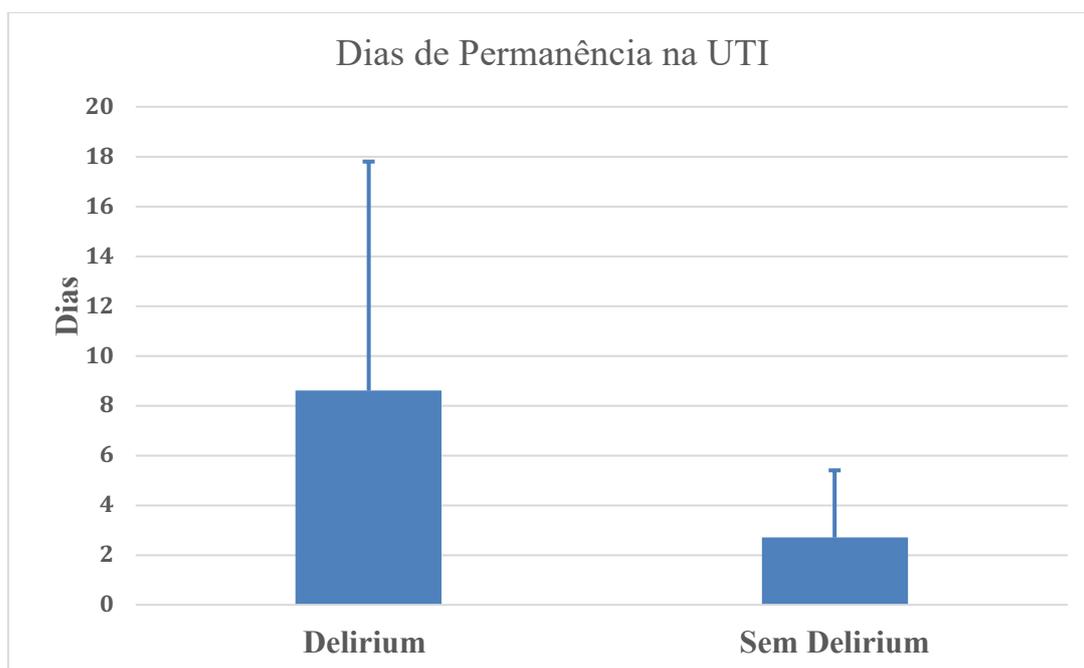
Variáveis		Delirium		<i>p</i>
		Não (%) (n=16.647)	Sim (%) (n=2.952)	
Uso ventilação mecânica	Não	13.954 (83,8)	1500 (50,8)	<0,01
	Até 50%	1.427 (8,6)	805 (27,2)	
	50 a 100%	1.266 ((7,6)	647 (21,9)	
Uso de drogas vasoativas	Não	13.465 (80,9)	1.350 (45,7)	<0,01
	Até 50%	1.984 (11,9)	1.096 (37,1)	
	50 a 100%	1.198 (7,2)	506 (17,2)	

*p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significante. Ventilação mecânica = ventilação mecânica invasiva ou não invasiva.; Drogas vasoativa = qualquer dose de noradrenalina, vasopressina, dopamina ou dobutamina.

Um total de 2.400 pacientes morreram na UTI, levando a uma mortalidade na UTI de 12,2%. A mortalidade na UTI foi significativamente maior nos pacientes com delirium ( $p < 0,01$ ) (Figura 5). O tempo de permanência na UTI também foi maior nos pacientes com delirium (8,6 vs 2,7 dias;  $p < 0,01$ ) (Figura 6).



**Figura 5.** Mortalidade na UTI de pacientes com e sem delirium.  
UTI: unidade de terapia intensiva.



**Figura 6.** Tempo de permanência na UTI de pacientes com e sem delirium. As barras verticais representam o desvio padrão.  
UTI: unidade de terapia intensiva.

Após as análises de regressão simples realizadas para avaliar os valores prognósticos de cada variável (tabelas 2, 3 e 4) foi realizada uma análise de regressão

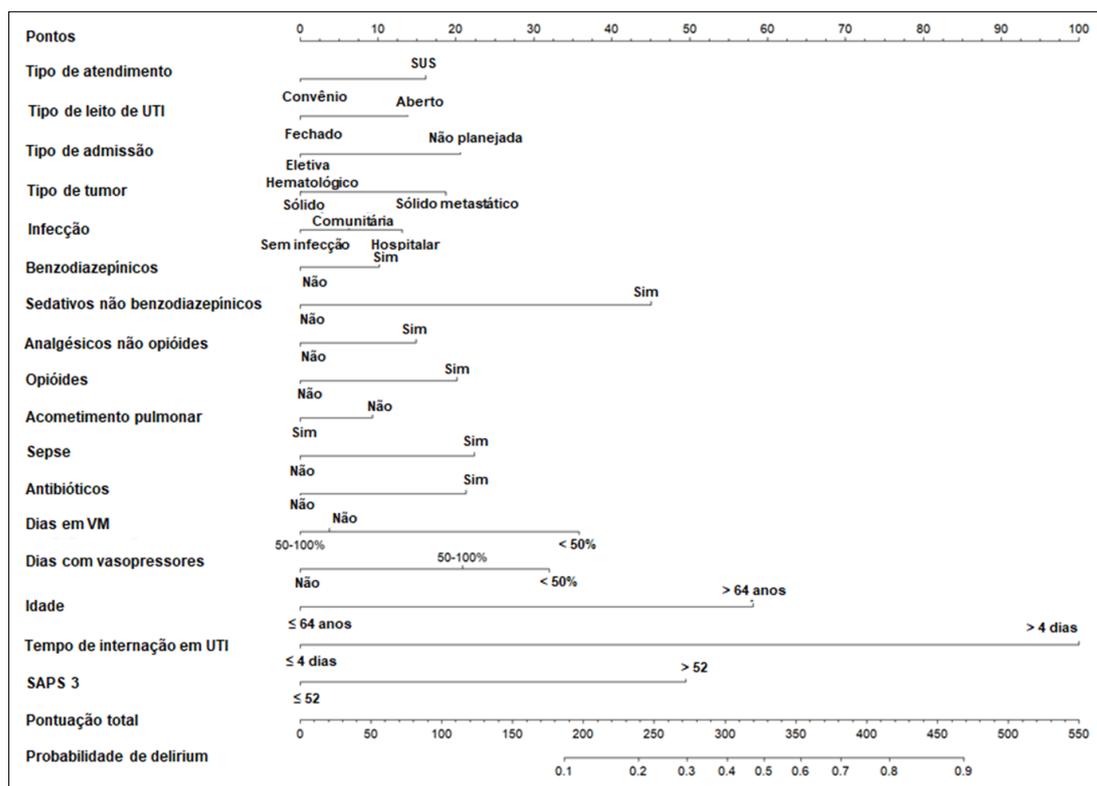
logística múltipla. Nessa regressão a variável dependente foi a ocorrência de delirium na UTI quantitativa (Tabela 5).

**Tabela 5** -Razão de chances *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança 95% (IC) dos fatores de risco associados e não associados a delirium.

<b>Variável</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% IC</b>
<b>Sexo</b>	1.06	0.98 - 1.15
<b>Tipo de atendimento</b>	1.53	1.41 - 1,67
<b>Desenho arquitetônico UTI</b>	0.78	0.79 - 0.85
<b>Tipo de Admissão</b>	3.64	3.46 - 3.96
<b>Tipo de tumor</b>	1.91	1.76 - 2.08
<b>Infecção</b>	3.81	3.47 - 4.19
<b>Benzodiazepínicos</b>	2.50	2.28 - 2.74
<b>Sedativos não-benzodiazepínicos</b>	5.21	4.68 - 5.80
<b>Opioides</b>	1.91	1.73 - 2.10
<b>Acometimento pulmonar</b>	1.64	1.45 - 1.85
<b>Sepse</b>	2.68	2.38 - 3.02
<b>Antibióticos</b>	2,11	1.78 - 5.50
<b>Dias em VM</b>	5.25	4.74 - 5.80
<b>Dias com vasoativos</b>	5.51	5.02 - 6.04
<b>Idade</b>	1.038	1.03 - 1.04
<b>Tempo de internação em UTI</b>	1.30	1.29 - 1.32
<b>SAPS 3</b>	1.05	1.05 - 1.055
<b>Dextro</b>	1.00	0.99 - 1.00
<b>Febre</b>	1.11	0.95 - 1.29

VM: ventilação mecânica invasiva ou não invasiva.; Vasoativos: qualquer dose de noradrenalina, vasopressina, dopamina ou dobutamina; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3; Dextro: glicemia capilar.

Através do modelo de regressão logística múltipla construímos um nomograma (Figura 6) para a visualização da razão de chance dos fatores de risco avaliados para delirium.



**Figura 7** – Nomograma para predição de delirium para pacientes internados em terapia intensiva.

VM: ventilação mecânica invasiva ou não invasiva.; Vasopressores: qualquer dose de noradrenalina, vasopressina, dopamina ou dobutamina; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3; Dextro: glicemia capilar.

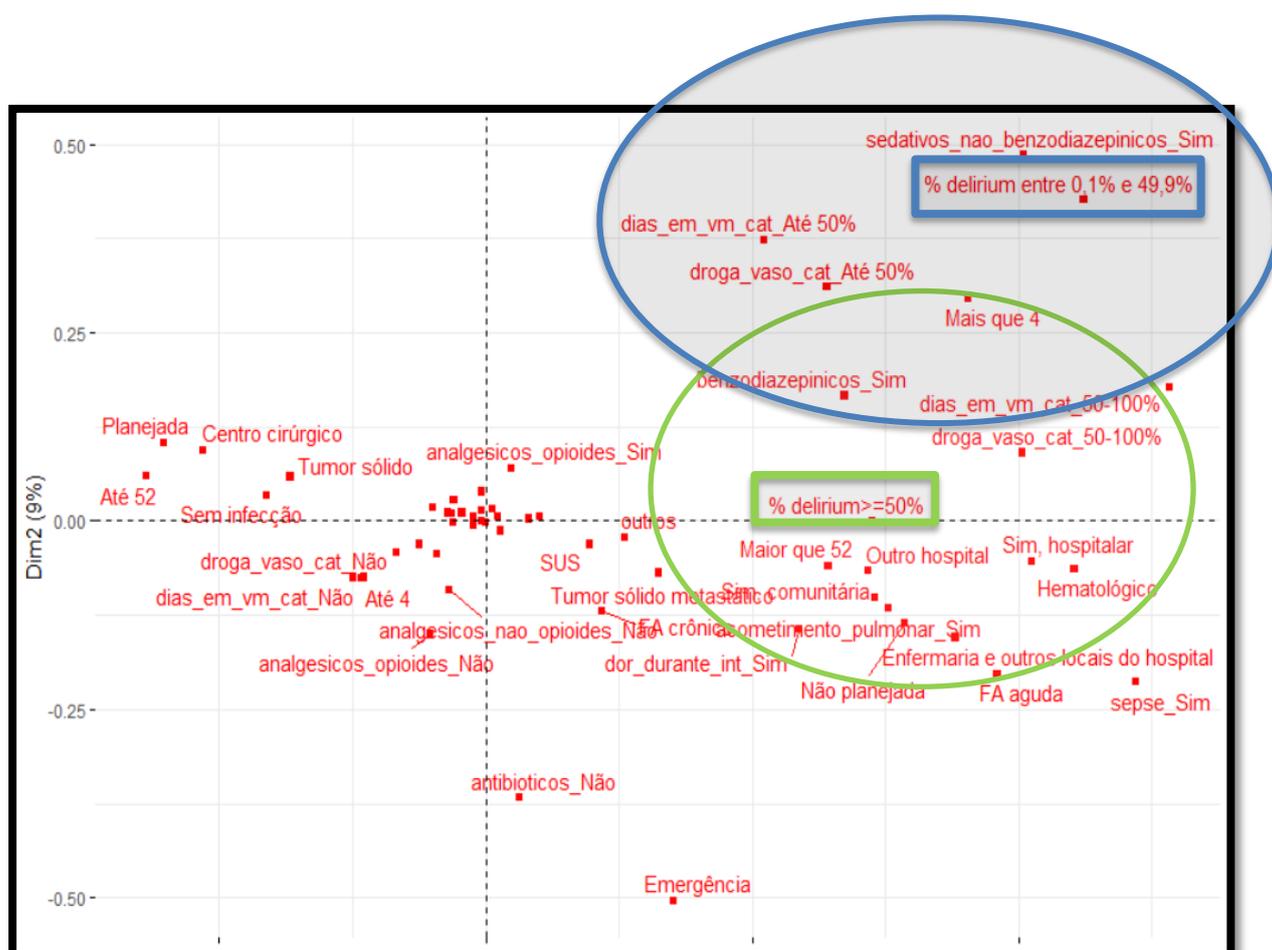
O nomograma é usado somando os pontos identificados na escala superior para cada variável independente. O total de pontos projetados na escala inferior indica a porcentagem de probabilidade de se desenvolver delirium, após o somatório de pontos da escala superior. Através dele conseguimos constatar que as características que mais influenciam no desenvolvimento de delirium no ambiente de cuidados intensivos são a idade maior que 64 anos, uso de sedativos não benzodiazepínicos, estarem em internação > 4 dias, em uso de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas e apresentarem SAPS 3 > 52.

Usando o método de correspondência mostramos as variáveis que tem mais correspondência para pacientes com menos ou mais de 50% da permanência na UTI em delirium (Figura 8).

O uso de sedativos (benzodiazepínicos e não), internações prolongadas na UTI (> 4dias), uso de ventilação mecânica > 50% da permanência, drogas vasoativas até

50% da permanência tiveram grande correspondência com até 50% da permanência na UTI em delirium.

Neoplasias hematológicas, tumores sólidos metastáticos, internações não planejadas na UTI, com maior gravidade (SAPS 3 > 52), doença pulmonar e infecções na internação na UTI, além do uso de benzodiazepínicos e ventilação mecânica e drogas vasoativas tiveram correspondência com > 50% da permanência na UTI em delirium.



**Figura 8.** Análise de correspondência entre as variáveis e a porcentagem de tempo em delirium na UTI. O círculo em azul mostra os fatores de risco correspondentes a pouco tempo em delirium. O círculo em verde mostra os fatores de risco correspondentes a muito tempo em delirium.

## 5 DISCUSSÃO

Como apresentado nos nossos resultados, o sexo masculino (51,1%) e o tipo de UTI aberta (67,7%) foram predominantes na amostra. A idade média dos pacientes foi  $61 \pm 15$  anos e o tempo médio de internação na UTI foi de  $3,6 \pm 4,8$  dias. O tempo em ventilação mecânica foi uma variável importante estudada que apresentou associação significativa entre delirium, uma vez que o prolongamento do seu tempo de uso está associado ao aumento da morbidade e mortalidade. Além disso, pacientes internados pelo SUS, em ambiente de UTI com salão de múltiplos leitos, que fizeram uso de sedativos, opioides, além de dor durante a internação também, apresentam maiores chances para delirium.

Segundo Brummel e Girard (2019), os fatores de risco para delirium podem ser divididos em predisponentes e precipitantes, onde esses mesmos podem ser reversíveis ou evitáveis. E, também, classificam a associação de variáveis com delirium como forte, moderada ou fraca. De acordo com esses mesmos autores, existe uma associação muito fraca ou até mesmo inexistente para sexo e delirium. Assim como apresentado em nossos resultados, não tivemos uma correlação significativa de delirium entre os sexos masculino e feminino.

Em nosso estudo os pacientes que não tinham convênio, ou seja, usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) e estavam em UTI em salão com múltiplos leitos, tiveram maiores percentuais de delirium em relação aos pacientes convênio e que foram internados em UTI de quartos privativos. Sabe-se que os pacientes criticamente enfermos são expostos a uma infinidade de fatores de risco para delirium, relacionados ao próprio ambiente de cuidados intensivos. Assim sendo, de acordo com Gavin (2019), existem evidências de que a modificação do ambiente de UTI, com intervenções que melhorem o comprometimento cognitivo, higiene do sono, mobilidade e que ofereçam maior conforto e flexibilização de horário para visitas, permitem maior interação com familiares e contribuem para prevenção do delirium (POULSEN et al., 2021).

Outro fator de risco para delirium ainda muito discutido na literatura são as várias classes de medicamentos utilizadas em ambiente de cuidados intensivos, principalmente, aqueles com atividade anticolinérgica. No estudo de Pandharipande,

os benzodiazepínicos, com destaque para o lorazepam, podem aumentar em 20% o risco de desenvolvimento de delirium para cada miligrama administrado. Segundo a literatura atual, os sedativos e analgésicos, drogas bastante utilizadas em UTI, apresentam fatores de risco moderados para delirium. Em outra via, a associação do delirium com uso de opioides não é um achado consistente na literatura (KARLSSON et al., 1999; PANDHARIPANDE et al., 2006; POULSEN et al., 2021).

Em nosso estudo, o delirium também foi mais comum em pacientes que fizeram uso de drogas sedativas não-benzodiazepínicas, como também, benzodiazepínicas, corroborando com o vemos na literatura. No estudo de Murakawa e colaboradores (2015), onde avaliaram os fatores de risco para delirium em pós-operatório para ressecção de tumores de pulmão e esôfago, 49% dos pacientes que tiveram delirium estavam em uso de benzodiazepínicos.

Também obtivemos associação significativa entre analgésicos opioides com delirium, apesar de não ser um achado consistente na literatura, como já relatado anteriormente. Alguns estudos explicam que essa inconsistência pode ser devido as diferentes indicações quanto ao uso de opioides. Quando usado como sedativo, parece haver uma associação maior entre esse tipo de medicação e o delirium (STOLLINGS et al., 2021).

A doença crítica, independente da etiologia, é uma condição dolorosa e pacientes nessas condições recebem opióides para controlar o desconforto durante o período de internação, seja pelo uso de ventilação mecânica ou pelos procedimentos realizados nas unidades de terapia intensiva. De acordo com Pun e colaboradores (2019), em pacientes críticos em unidade de terapia intensiva, a dor está associada aos piores desfechos de delirium, embora ainda não existam estudos mais contundentes sobre o tema. A Society of Critical Care Medicine recomenda níveis leves de sedação, minimizando a exposição às drogas sedativas, em particular os benzodiazepínicos, indicando a importância de entender o papel dos opioides e o papel da dor no aparecimento do delirium (HAYHURST et al., 2021).

Em nosso estudo, correlacionamos tanto a dor relatada no momento da admissão na UTI, quanto a dor relatada durante o período de internação com delirium. Constatamos que a dor relatada na admissão não teve correlação significativa com delirium, enquanto a dor relatada durante o período de internação apresentou uma

correlação estatisticamente significativa. O que podemos entender dessa relação é que, provavelmente, os pacientes que relataram dor durante o curso da internação fizeram uso de drogas opioides para seu tratamento e, com isso, terem sofrido influência desses fármacos em sua associação com delirium (BASSETT et al., 2015).

Morrisson e seus colaboradores (2003) avaliaram o impacto da dor no delirium, sendo responsável pelo uso de opioides. Nesse estudo os pacientes foram avaliados quanto ao nível de dor, agitação e sedação e delirium, usando instrumentos validados. Foram coletados dados demográficos e do curso da internação na UTI, incluindo a exposição aos opioides e suas doses. Os dados diários de UTI foram usados para estudar a associação do uso de opioide em determinado dia e a transição de estar acordado e não delirante naquele dia, para ter delirium no dia seguinte. Ao final do estudo constataram que o uso de opioides foi associado a 45% de aumento de chance para delirium nesses pacientes.

De acordo com Duprey (2021), à medida que o uso de medicações sedativas é reduzido em ambientes de terapia intensiva e os pacientes estão mais despertos e comunicativos, pede-se maior atenção e cuidado quanto ao manejo da dor, evitando o uso excessivo de opiáceos. O estudo sugere a incorporação de uma abordagem de controle da dor através de instrumentos validados de avaliação para orientação na administração de analgésicos direcionados ao tratamento da dor, usando recursos alternativos ao farmacológico, reduzindo o uso de opioides.

A ocorrência de delirium em pacientes em sepse também é comum e um método que vem sendo amplamente utilizado para avaliar o grau de inflamação é a proteína C reativa (PCR). Alguns estudos já demonstram uma associação entre os níveis de PCR sérico e delirium. Em nosso estudo a sepse apresentou correlação significativa com delirium (MACDONALD et al., 2007; TSURUTA et al., 2010).

Através da curva ROC observamos que as variáveis que apresentaram maior especificidade e sensibilidade para o delirium foram a idade, SAPS 3 e o tempo de internação. Nosso estudo mostra que pacientes com idade superior a 64 anos apresentaram maior percentual de delirium. O que corrobora com os estudos de Ford (2016) e McCusker e colaboradores (2001) que explicam que as mudanças associadas a idade aumentam a vulnerabilidade desses pacientes ao estresse físico e à doença e, por conseguinte, ao delirium.

No estudo de Luz e colaboradores (2020), que avaliou o delirium e qualidade de vida em pacientes críticos, a média de idade dos pacientes que tiveram delirium no período de internação na UTI, assim como no nosso estudo, foi de 64 anos. Os pacientes com delirium eram mais velhos e com menor capacidade funcional na admissão. Durante a evolução na UTI, foram os pacientes que mais necessitaram de ventilação mecânica com maior tempo de internação e, também, foram os pacientes com maior índice de morte hospitalar.

Assim como a idade, o SAPS 3 teve correlação significativa com delirium em nosso estudo. Sabemos que diante da vulnerabilidade dos pacientes em cuidados intensivos, os índices prognósticos, como o SAPS 3, contribuem para quantificar os distúrbios fisiológicos durante a admissão e estimando a mortalidade, além de contribuir com a melhoria no desempenho da unidade de terapia intensiva. O SAPS-3 foi utilizado para avaliação de prognóstico de gravidade da doença no estudo de coorte de Lobo-Valbuena et al (2021). Esse estudo observacional prospectivo teve como objetivo avaliar o delirium em pacientes internados em uma UTI geral e concluíram que os pacientes que apresentaram delirium durante a internação no setor eram mais velhos, apresentaram maiores pontuações para SAPS 3 (59 vs 45,  $p < 0,01$ ) e necessitaram de ventilação mecânica invasiva por um tempo maior que aqueles que não apresentaram delirium, assim como nossos achados.

Sabemos que o tempo em ventilação mecânica é uma variável importante, uma vez que o prolongamento do tempo de uso está associado ao aumento da morbidade e mortalidade. Como foi mostrado nos resultados, o tempo em uso de ventilação mecânica e uso de drogas vasoativas foi expresso em porcentagem. O presente estudo apresentou associação significativa entre delirium e o tempo de uso da VM, assim como o uso de drogas vasoativas.

Era de se esperar que os pacientes que permaneceram mais de 50% do tempo em ventilação mecânica ou em uso de drogas vasoativas, apresentassem maiores chances de delirium em relação aos pacientes que tiveram até 50% do tempo de uso desses recursos e, não, o contrário. Essa ocorrência pode ser justificada quando observamos o percentual de óbitos na população que fez uso desses recursos por um tempo maior que 50%, impossibilitando a avaliação do delirium (HUGHES et al., 2021).

Outro fator importante ainda pouco estudado sobre o processo de ventilação mecânica é a influência do delirium no seu desmame, uma vez que, como já relatado aqui, o delirium está relacionado com desfechos clínicos negativos. Um estudo de análise prospectiva sobre desmame da VM e delirium com 393 pacientes em uso deste suporte foram submetidos ao teste de respiração espontânea (TRE) de acordo com protocolo padronizado. Desses pacientes, 40,7% foram diagnosticados com delirium e apresentaram menores taxas de sucesso na extubação em relação aos pacientes que não tiveram delirium, fazendo com que permanecessem mais tempo em uso da VM (JEON et al., 2016; PANDHARIPANDE et al., 2007; BRUMMEL e GIRARD, 2019).

Novos estudos discutem a monitorização diária dos pacientes críticos e sua relação com a prevenção de disfunções cerebrais em ambiente de terapia intensiva com bons resultados, uma vez que a função cerebral preservada é extremamente importante para esse processo e reforça a necessidade de maior atenção para o delirium nessa população. Essas estratégias podem diminuir o tempo de uso de VM, promove extubação precoce em até 3 dias, seguida de alta do ambiente hospitalar. Esses estudos também apontam a redução de 14% na mortalidade desses pacientes em um ano (BRUMMEL e GIRARD, 2013).

A capacidade de identificar de forma precisa o delirium é um componente chave na estratégia de prevenção e de tratamento. Existem evidência de que a aplicação de protocolos bem definidos, com instrumentos consistentes para avaliação do delirium no ambiente de UTI, contribuem para benefícios clínicos a longo prazo. Mas é importante frisar que a sustentabilidade desse rastreamento para delirium na prática clínica só pode ser possível por meio de estratégias educacionais para os profissionais da saúde e de uma equipe multiprofissional que valorize a avaliação do delirium em suas decisões clínicas (INOUYE et al., 1999).

Segundo Hughes (2021), o paciente em unidade de terapia intensiva está exposto a pelo menos onze ou mais fatores de risco para delirium, entre fatores relacionados ao próprio paciente e sua doença e fatores relacionados ao ambiente de internação. Em geral, os fatores de risco relacionados à doença aguda do paciente e seu tratamento são potencialmente mais modificáveis do que os fatores de risco basais. Portanto, identificar os principais fatores de risco e a partir deles, prever o potencial risco desses pacientes desenvolver delirium servira como um importante meio para

prevenir o delirium na UTI.

A partir dos nossos achados construímos um nomograma para a predição de delirium em pacientes com câncer em unidade de terapia intensiva. Todas as variáveis do nosso estudo que apresentaram relação significativa e, com isso, podem influenciar no aparecimento do delirium foram inseridas no nomograma. Algumas com maior outras com menor associação. Assim, podemos observar que as características que mais influenciam no desenvolvimento de delirium no ambiente de cuidados intensivos, são a idade maior que 64 anos, uso de sedativos não benzodiazepínicos, estarem em internação > 4 dias, em uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas e apresentarem SAPS 3 > 52, o que corrobora com a maioria dos estudos discutidos aqui.

O nomograma é usado somando os pontos identificados na escala superior para cada variável independente. O total de pontos somados na escala superior projetados na escala inferior indica a porcentagem de probabilidade de se desenvolver delirium. Portanto, quanto maior a pontuação, maior a probabilidade de o paciente desenvolver delirium no ambiente de UTI.

Um software foi desenvolvido a partir desse modelo e a intenção é disponibilizá-lo na web em versão calculadora para que profissionais possam experimentá-lo no trabalho com seus pacientes.

Finalmente, o presente estudo é o primeiro a avaliar os fatores de risco relacionados a diferentes durações de delirium. Essa avaliação é muito relevante porque recentemente sabemos que o tempo de duração do delirium está diretamente associado a desfechos negativos (KLOUWENBERG et al. 2014 e PISANI et al., 2009). Em outras palavras, apenas um dia em delirium causa uma repercussão clínica negativa menos intensa que um paciente que fica vários dias em delirium. No estudo atual dividimos arbitrariamente a incidência de delirium em dois grupos, um com variação de 0,1% a 46,9% do tempo de permanência na UTI e outro com variação superior a 50%. Usando a análise de correspondência, ficou claro que os fatores de risco correspondentes a cada porcentagem são diferentes e pacientes com os riscos presentes para delirium prolongado deverão receber mais monitorização e profilaxia para delirium. Também é inédita a associação mostrada entre tipo de câncer e incidência de delirium. Pacientes com neoplasias hematológicas ou tumores

metastáticos tem maior chance de desenvolverem delirium durante a permanência na UTI.

O presente estudo tem limitações que devem ser observadas para sua interpretação. Primeira limitação é que se trata de um estudo em centro único, o que limita sua validação externa. Segunda, é que alguns fatores de risco associados ao câncer não foram registrados e eles podem estar associados ao aumento de delirium, especialmente os tratamentos recentemente recebidos (como quimioterapia) e o status do câncer (diagnosticado recentemente sem tratamento, resposta completa, resposta parcial ou em progressão apesar do tratamento). Como terceira limitação, apesar de não haver dados faltantes nas outras variáveis, havia 9,7% de dados faltantes na variável SAPS3 e esses dados foram imputados pela média. Por ser uma baixa percentagem de imputação, não esperamos que tenha havido interferência no resultado da razão de chance da variável SAPS3.

## 6 CONCLUSÃO

A incidência de delirium foi de 15% nessa amostra de pacientes críticos com câncer em atividade. A ocorrência de delirium foi associada a maior tempo de permanência e mortalidade na UTI.

Idade superior a 64 anos, internação não planejada, usuário do sistema único de saúde (SUS), internação em UTI com múltiplos leitos, presença de tumor hematológico ou sólido metastático, infecção, sepse e maior gravidade clínica (SPAS3) na internação na UTI foram associados a maior incidência de delirium. Durante a permanência na UTI, internações superiores a quatro dias, uso de sedativos (benzodiazepínicos ou não), analgésicos (opioides ou não opioides), porcentagem de dias em uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas também foram associados a maior incidência de delirium.

Os fatores de risco correspondentes a persistência menor ou maior em delirium são diferentes. Os pacientes que têm delirium por mais de 50% de seu tempo de permanência na UTI tem mais neoplasias hematológicas, tumores sólidos metastáticos, internações não planejadas na UTI, maior gravidade (SAPS 3 > 52), doença pulmonar e infecções na internação na UTI, além de usarem mais benzodiazepínicos, ventilação mecânica e drogas vasoativas.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washinton, DC: American Psychiatric Association; 2014.

Amgarth-Duff I, Hosie A, Caplan G, Agar M. A systematic review of the overlap of fluid biomarkers in delirium and advanced cancer-related syndromes. *BMC Psychiatry*. 2020; 20:182.

Bassett R, Adams KM, Danesh V, Groat PM, Haugen A, Kiewel A, Small C, Van-Leuven M, Venus S, Ely EW. Rethinking critical care: decreasing sedation, increasing delirium monitoring, and increasing patient mobility. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2015 Feb;41(2):62-74.

Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013 Jan;29(1):51-65.

Brummel NE, Girard TD. Delirium in the critically ill patient. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:357–75.

Caraceni A. Drug-associated delirium in cancer patients. *EJC SUPPLEMENTS*. 2013; 11:233–240.

Caruso P, Guardian L, Tiengo T, Dos Santos LS, Junior PM. ICU architectural design affects the delirium prevalence: a comparison between single-bed and multibed rooms. *Crit Care Med*. 2014 Oct;42(10):2204-10.

Carvalho, MS; Struchiner, CJ. Correspondence Analysis: An Application of the Method to the Evaluation of Vaccination Services. *Cad. Saúde Públ, Rio de Janeiro*, 8 (3): 287-301, jul/set, 1992.

Chen TJ, Chung YW, Chang HR, Chen PY, Wu CR, Hsieh SH, Chiu HY. Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: A bivariate meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2021 Jan;113:103782.

Curtis N. Sessler, Mark S. Gosnell, Mary Jo Grap, Gretchen M. Brophy, Pam V. O'Neal, Kimberly A. Keane, Eljim P. Tesoro, and R. K. Elswick "The Richmond Agitation–Sedation Scale", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 166, No. 10 (2002), pp. 1338-1344.

Duprey MS, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, Briesacher BA, Saczynski JS, Griffith JL, et al. Opioid use increases the risk of delirium in critically ill adults independently of pain. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:566–572.

Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001 Dec 5;286(21):2703-10.

Ford AH. Preventing delirium in dementia: Managing risk factors. *Maturitas*. 2016 Oct;92:35-40.

Fujii S, Tanimukai H, Kashiwagi Y. Comparison and Analysis of Delirium Induced by Histamine H<sub>2</sub> Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors in Cancer Patients. *Case Rep Oncol* 2012;5:409–412.

Gavin P. Preventing Hospital-Induced Delirium in the ICU. *Am J Nurs*. 2019 Sep;119(9):11.

Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, 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.

Gouveia BR, Jomar RT, Valente TCO. *Delirium* in cancer patients admitted to the intensive care unit: a retrospective study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(4):536-540.

Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: a review. *World J Psychiatr*. 2012;2:58–70.

Hayhurst CJ, Hughes CG, Pandharipande PP. The Conundrum of Pain, Opiate Use, and Delirium: Analgesedation or Analgesia-First Approach? *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Sep 1;204(5):502-503.

Hamano J et al. Comparison of the prevalence and associated factors of hyperactive delirium in advanced cancer patients between inpatient palliative care and palliative home care. *Cancer Medicine*. 2021; 10:1166–1179.

Hughes CG, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Shotwell MS, Feng X, Wilson JE, Brummel NE, Girard TD, Jackson JC, Ely EW, Patel MB. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 2021 Nov 1;133(5):1152-1161.

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.

Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al - Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*, 1990;113:941-948.

Janz DR, Abel TW, Jackson JC, Gunther M, Heckers S, Ely EW. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: A pilot study. *J Crit Care*. 2010 June 24.

Jeon K, Jeong BH, Ko MG, Nam J, Yoo H, Chung CR, et al. Impact of delirium on weaning from mechanical ventilation in medical patients. *Respirology*. 2016;21(2):313-20.

Kang JH, Shin AH, Bruera E. Comprehensive Approaches to Managing Delirium in Patients with Advanced Cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 February; 39(1).

Karlsson I - Drugs that induce delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999;10:412-415.

Klouwenberg KPM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, Slooter AJ, Cremer OL. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ*. 2014 Nov 24;349:g6652.

Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998;114(2):541-8.

Krewulak KD, Rosgen BK, Ely EW, Stelfox HT, Fiest KM. The CAM-ICU-7 and ICDS-C as measures of delirium severity in critically ill adult patients. *PLoS One*. 2020 Nov 16;15(11):e0242378.

Lebart, L.; Morineau, A; Warwick, KM. 1984. *Multivariate Descriptive Statistical Analysis: Correspondence Analysis and Related Techniques for Large Matrices*. New York: J. Wiley & Sons.

Lobo-Valbuena B, Gordo F, Abella A, Garcia-Manzanedo S, Garcia-Arias MM, Torrejón I, Varillas-Delgado D, Molina R. Risk factors associated with the development of delirium in general ICU patients. A prospective observational study. *PLoS One*. 2021 Sep 2;16(9):e0255522.

Luz LFDS, Santos MCD, Ramos TA, Almeida CB, Rover MC, Dal'Pizzol CP, Pohren CLDS, Martins AVDS, Boniatti MM. Delirium and quality of life in critically ill patients: a prospective cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020 Jul-Sep;32(3):426-432.

Macdonald A, Adamis 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.

McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ*. 2001 Sep 4;165(5):575-83.

Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistracetti G, Trompeo A C, Gregoretto C, L. Gattinoni, Ranieri M V, Brochard L, Annane D, Putensen C, Guenther U, Fuentes P, Tobar E, Anzueto A R, Esteban A, Skrobik Y, Salluh J I F, Soares M, Granja C, Stubhaug A, Rooij S E, Ely E W. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2008; 34(10):1907-15.

Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1345-55.

Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58: 76–81.

Murakawa K, Kitamura Y, Watanabe S, Hongo S, Shinomiya K, Sendo T. Clinical risk factors associated with postoperative delirium and evaluation of delirium

management and assessment team in lung and esophageal cancer patients. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2015; 1:4.

Neefjes E C W, Vorst M J D L, Boddaert M S A, Verdegaal B A T T, Beeker A, Teunissen S C C, Beekman A T F, Zuurmond W W A, Berkhof J, Verheul H M W. Accuracy of the Delirium Observational Screening Scale (DOS) as a screening tool for delirium in patients with advanced cancer. *BMC Cancer*. 2019;19:160.

Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, Dittus R, Ely EW. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007 Oct;33(10):1726-31. doi: 10.1007/s00134-007-0687-y. Epub 2007 Jun 5. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2007 Oct;33(10):1860.

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.

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 Dec 1;180(11):1092-7.

Poulsen LM, Estrup S, Mortensen CB, Andersen-Ranberg NC. Delirium in intensive care. *Current Anesthesiology Reports*. 2021;11:516–523.

Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU Liberation Collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med* 2019;47: 3–14.

Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3)

Sagawa R, Akechi T, Okuyama T et al. Etiologies of delirium and their relationship to reversibility and motor subtype in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:175–82.

Salluh JJ, 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, Árias-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.

Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun B T, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med* (2021) 47:1089–1103.

Trzepacz PT, Mulsant BH, Amanda Dew M et al - Is delirium different when it occurs in dementia? A study using the delirium rating scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998;10:199-204.

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.

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)statement: guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.* 2008. Apr;61(4):344-9.