

Ricardo Ávila Chalhub



**Subtipos clínicos de *delirium* e sua
relação com a mortalidade: Revisão
sistemática da literatura**

Salvador, 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

RICARDO ÁVILA CHALHUB

SUBTIPOS CLÍNICOS DE *DELIRIUM* E SUA RELAÇÃO
COM A MORTALIDADE:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Salvador

2012

RICARDO ÁVILA CHALHUB

**SUBTIPOS CLÍNICOS DE DELIRIUM E SUA
RELAÇÃO COM A MORTALIDADE:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Lucas de Castro Quarantini

Salvador

2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

C436 Chalhub, Ricardo Ávila

Subtipos clínicos de *delírium* e sua relação com a mortalidade: revisão sistemática da literatura / Ricardo Ávila Chalhub. – Salvador, 2012.

44 f.

Orientador: Prof. Dr. Lucas de Castro Quarantini.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde, 2012.

1. Medicina. 2. *Delírium*. 3. Saúde. I. Quarantini, Lucas de Castro. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos vinte e sete dias do mês de dezembro de dois mil e doze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública da Dissertação** do Pós-graduando **Ricardo Ávila Chalhub**, através da Comissão Julgadora composta pelos Professores **Lucas de Castro Quarantini, Eduardo Pondé de Sena e Carlito Lopes Nascimento Sobrinho**. O título da Dissertação apresentado foi **Subtipos clínicos de delirium e sua relação com a mortalidade: revisão sistemática da literatura**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. Dr. Lucas de Castro Quarantini Aprovado
Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena APROVADO
Prof. Dr. Carlito Lopes Nascimento Sobrinho APROVADO

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma, lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 27 de dezembro de 2012

Prof. Dr. Lucas Quarantini
Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena
Prof. Dr. [Assinatura]

Dedico este trabalho a minha mãe, Juliana, e a Jolie.

AGRADECIMENTOS

A meus pais pelo constante apoio à educação;
a minha esposa, pelo apoio incondicional e por estar sempre ao meu lado;
aos meus amigos espirituais;
ao Prof. Lucas Quarantini, pelo constante incentivo e busca pela excelência;
ao Dr. Dimitri Gusmão pela ajuda e apoio;
ao funcionários e colegas deste Programa de Pós-graduação;
e ao Prof. Roberto Paulo Araújo, por acreditar em mim e permitir que eu
continue caminhando em busca de aperfeiçoamento.

*O amor é a base do ensino.
Professor e aluno, cooperação mútua...
O auto-aprimoramento será sempre espontâneo...
A curiosidade construtiva ajuda o aprendizado...
Cada criatura é um mundo particular
de trabalho e experiência...
Toda aula deve nascer do sentimento...
A lição inicial do instrutor envolve em si mesma
a responsabilidade pessoal do aprendiz...
Aproveitamento do estudante, eficiência do mestre.*

Francisco Cândido Xavier/ André Luiz

O Espírito da Verdade

CHALHUB, Ricardo Ávila. *Subtipos clínicos de delirium e sua relação com a mortalidade: revisão sistemática da literatura*. 44 f. il. 2012. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

RESUMO

Introdução: *Delirium* é um distúrbio agudo da consciência e da cognição, desenvolvido em período de tempo curto e com curso flutuante. Uma disfunção cerebral aguda caracterizada pela elevada prevalência em diversos cenários, envolvendo unidades de terapia intensiva, enfermarias e instituições de longa permanência. Apesar de haver muita informação sobre seu diagnóstico, manifestações clínicas, prognóstico e fatores de risco, os subtipos clínicos de *delirium* ainda não foram associados com desfechos clínicos relevantes, como a morte. **Objetivo:** realizar revisão sistemática da literatura para investigar a relação entre os subtipos clínicos de *delirium* e o desfecho de mortalidade. **Metodologia:** inicialmente, usou-se o dicionário de termos MeSH para definição de terminologia referente a *delirium*, pesquisada com os operadores booleanos *or* e *and*, nas bases de dados PubMed, EMBASE, PsycINFO. Na base LILACS foi realizada uma busca utilizando unicamente o unitermo *delirium*. **Resultados:** foram encontrados 716 artigos, 26 foram selecionados, sendo que, destes, 18 foram excluídos por questões metodológicas; 1 artigo de revisão e 1 carta editorial também foram excluídos da análise; 6 artigos foram analisados. O subtipo hipoativo foi associado a maiores taxas de mortalidade em 4 artigos, 1 artigo mostrou maiores taxas de mortalidade para o subtipo misto e 1 artigo mostrou maiores taxas de mortalidade associado ao subtipo hiperativo, quando analisado desfecho composto. **Conclusão:** Após revisão sistemática e análise individual de cada estudo, evidenciou-se que o aumento de mortalidade esteve relacionada ao subtipo hipoativo na maioria dos trabalhos. Os resultados encontrados em 4 estudos obtiveram significância estatística, porém, devem ser interpretados com cautela, principalmente devido a diferenças entre os grupos controle e expostos ao *delirium*. Deve-se investir atenção ao diagnóstico do *delirium*, bem como, sua apresentação clínica, conforme seus subtipos motores. Estudos prospectivos futuros serão necessários para investigar quais intervenções clínicas poderão melhorar a sobrevida dessa população.

Palavras-chave: *Delirium*. Subtipos. Mortalidade.

CHALHUB, Ricardo Ávila. *Delirium clinical subtypes and its relationship with mortality: a systematic review of literature*. 44 sht. ill. 2012. Dissertation (Masters in Interactive Processes of Organs and Systems) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

ABSTRACT

Introduction: Delirium is an acute disturbance of consciousness and cognition that develops over a short period of time and fluctuates over time. An acute brain dysfunction characterized by high prevalence at the hospital scenario, involving both intensive care units, wards, and long term care institutions. Despite of huge information on diagnosis, clinical manifestations, prognosis and risk factors, the clinical subtypes of delirium still have not been associated with clinical relevant outcomes such as death. **Objective:** to perform a systematic review of the literature about the relationship between delirium subtypes and mortality. **Methods:** Initially we used MeSH dictionary to define terms in search for delirium. The terms were linked with the preposition “or”. We associated the term subtypes with the preposition “and” to further search. PubMed, EMBASE and PsycINFO databases search was performed. LILACS database search was done using the word delirium. **Results:** We have found 716 articles, including an amount of 26. After reading the articles, 18 have been excluded of the analysis because of methodological problems, and 1 article has been excluded due to be a systematic review, and 1 article has been excluded due to be an editorial letter. 6 articles were analyzed. The hypoactive subtype were associated with higher mortality rates in 4 articles, 1 article showed higher mortality rate for the mixed subtype, and 1 article showed higher mortality rate for the hyperactive subtype, when a combined outcome was analyzed. **Conclusion:** After a systematic review and individual analyzes of each study, most of the articles showed a relationship between hypoactive subtype and higher mortality. The found results of 4 studies reached statistical significance, but these results should be carefully analyzed, principally because of different characteristics between the control group and the delirium group. Special attention should be taken on delirium diagnosis and its clinical manifestation in distinct subtypes. Future studies must investigate wich interventions should take place in order to reduce mortally in delirium population.

Keywords: Delirium. Subtypes. Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fluxograma de busca dos artigos	19
Figura 2	Estudos com maior incidência por subtipo de <i>delirium</i>	22
Figura 3	Instrumentos usados para o diagnóstico de <i>delirium</i>	22
Figura 4	Instrumentos usados para a estratificação em subtipo.....	23
Tabela 1	Características dos estudos	20
Tabela 2	Frequência da mortalidade por subtipos clínicos de <i>delirium</i>	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA	American Psychiatric Association
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II
ApoE	Apolipoproteína E
CAC -A	Clinical Assessment of Confusion
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
DAS	Delirium Assessment Scale
DMSS	Delirium Motor Subtype Scale
DSI	Delirium Symptom Interview
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
MDAS	Memorial Delirium Assessment Scale
MeSH	Medical Subject Headings
MOOSE	Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology
RASS	Richmond agitation and sedation scale
TNF-alfa	Tumor Necrosis Factor- alpha
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	METODOLOGIA.....	15
3	RESULTADOS.....	17
4	DISCUSSÃO DOS DADOS	24
4.1	FENOMENOLOGIA.....	29
4.2	FISIOPATOLOGIA.....	32
4.3	DIAGNÓSTICO.....	34
4.4	MORTALIDADE.....	35
4.5	<i>DELIRIUM</i> HIPOATIVO.....	37
4.6	GRAVIDADE.....	37
4.7	DURAÇÃO.....	38
5	CONCLUSÃO.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O *delirium* foi uma das primeiras doenças mentais descritas na literatura médica desde 500 anos antes do início da era cristã. Naquele tempo, para os médicos gregos e romanos existiam três tipos de doenças mentais: a melancolia, as manias e as frenites. Estas eram descritas como transtornos mentais agudos associados a estados febris, com alteração comportamental, agitação psicomotora, alteração cognitiva e alteração no ciclo sono-vigília (WACKER et al., 2005).

Hipócrates e seus seguidores, há cerca de 2 500 anos, voltaram especial atenção para essa síndrome, notando a presença de duas formas distintas de apresentação, por meio de avaliação pormenorizada da psicomotricidade. Claramente diferentes, destacavam-se um subtipo hiperativo, frenético, definido como frenite, do latim *phrenitis*, e outro, subtipo hipoativo, letárgico, do latim *lethargus*. Celsus, no século I da era cristã, foi quem descreveu pela primeira vez o termo *delirium*, do verbo latino *delirare*, que significava estar fora do lugar. Traduzindo seu sentido figurado, significava estar confuso, fora de si. Galeno também descreveu, no século II, a associação de *delirium* com estados febris e doenças clínicas sistêmicas. Soranus, considerado por muitos, o primeiro psiquiatra da história antiga, deixou inúmeras descrições sobre essa fascinante patologia multifacetada (STAGNO et al., 2004; WACKER et al. 2005).

Amplamente estudado e ainda pouco compreendido, o *delirium* foi associado a diversos desfechos: aumento de mortalidade, aumento de custos hospitalares, aumento do tempo de permanência hospitalar e perda de funcionalidade física e cognitiva (VAN DEN BOOGAARD et al., 2012; SIDDIQI et al., 2006, JACKSON et al., 2004, ADAMIS et al., 2006). Em um estudo de prevalência, tipo corte transversal, Salluh e colaboradores (2010) avaliaram pacientes de diversos centros internacionais, internados em unidades de terapia intensiva. Os autores encontraram elevada prevalência de *delirium* (32%), além de sua associação com aumento de tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), aumento de tempo de permanência hospitalar, aumento de mortalidade em UTI e aumento de mortalidade hospitalar. Apesar disso, tal condição clínica continua sendo pouco valorizada

em ambiente hospitalar. Foi desenvolvido estudo qualitativo para averiguar o conhecimento de médicos ingleses jovens sobre o tema. Infelizmente, evidenciou-se pouco conhecimento sobre o diagnóstico e o manejo do *delirium*, apesar de reconhecerem sua importância e alta prevalência (DAVIS et al., 2009). Observa-se, assim, que o *delirium* é extremamente subdiagnosticado, até mesmo em ambiente de cuidados intensivos, onde existe maior relação entre a equipe multiprofissional e pacientes (SPRONK et al., 2009).

A ocorrência do *delirium*, além de elevar custos e atribuir aumento de morbimortalidade, torna-se uma experiência desagradável para familiares e pacientes, podendo inclusive causar *déficit* cognitivo persistente e transtorno de estresse pós-traumático naqueles pacientes que sobrevivem a essa importante síndrome (GIRARD et al., 2010; JACKSON et al., 2004; O'MALLEY et al., 2008).

Até o início do século XIX, os sintomas de *delirium* já estavam bem definidos, entretanto, sua nomenclatura ainda era inconsistente e causa de confusão entre os estudiosos. Para alguns, significava loucura, enquanto para outros, frenite era definida como *delirium* associado à febre (BERRIOS, 1981). Em pesquisa conceitual, Liston (1982) identificou o uso do termo *delirium* em mais de 30 estados patológicos, com conceitos diferentes para uma mesma síndrome. O termo foi finalmente inaugurado na nosografia psiquiátrica, de forma sistemática, em 1980, quando foi definido pela *American Psychiatric Association* - APA (1980), na obra intitulada *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-III). Houve posteriores atualizações ao longo do tempo, buscando mais clareza e objetividade no diagnóstico, a exemplo de uma revisão de 1987 (DSM-III-R), da quarta edição de 1994 (DSM-IV) e de sua revisão em 2000 (APA, 1987, 1994, 2000).

Em pesquisa realizada em indivíduos idosos, Laurila e colaboradores (2003) estudaram a concordância entre os critérios da associação americana (DSM-III, DSM-III-R e DSM-IV) e a classificação internacional de doenças proposta pela Organização Mundial da Saúde, na sua décima edição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992). Nesse estudo, 31% dos pacientes preenchem os critérios diagnóstico para *delirium* em pelo menos um dos instrumentos diagnósticos. Apenas 5,9% preenchem todos os critérios listados. Estava evidente o grande desafio a ser vencido: diagnosticar *delirium*. Percebeu-se dificuldade na identificação dos casos (variabilidade dos sintomas e curso fugaz e flutuante), variação de sensibilidade dos métodos diagnósticos, diferenças nos cenários clínicos estudados e a ocorrência de fenômenos confundidores, tal como a apresentação simultânea com a demência.

Nos últimos anos, nota-se uma melhora nítida e crescente na qualidade das pesquisas sobre o tema, como o desenvolvimento de novos e acurados instrumentos para o seu diagnóstico. Segundo os últimos critérios da associação americana (APA, 2000), a síndrome clínica caracteriza-se por quatro elementos fundamentais: distúrbio da consciência desenvolvido em um curto espaço de tempo, flutuação dos sintomas, desorientação temporo-espacial e desatenção. Os subtipos clínicos não fazem parte do critério diagnóstico americano. Estudos recentes, discutidos em destacada revisão conceitual sobre a síndrome, têm indicado a importância da estratificação em subtipos clínicos, propondo inclusive a inclusão destas características como parte do diagnóstico (BLAZER et al., 2012).

Lipowski (1983) foi um dos primeiros a dividir o *delirium* em três subtipos clínicos distintos: hipoativo, hiperativo e misto. O subtipo hipoativo é o mais prevalente, seguido do subtipo misto. Estes dois subtipos perfazem mais de 80% das formas de apresentação do *delirium* (STAGNO et al., 2004). O subtipo hipoativo se caracteriza por sintomas com atividade psicomotora diminuída, como inércia, apatia, baixa responsividade e sonolência. O subtipo hiperativo, por sua vez, se caracteriza pelo aumento da atividade psicomotora com sintomas que variam desde psicose, agitação, inquietação, labilidade emocional até a agressividade. O subtipo misto se apresenta com sintomas dos outros dois subtipos. Por simples análise da forma de apresentação psicomotora, identificar pacientes com *delirium* hipoativo torna-se tarefa desafiadora, enquanto que os pacientes com *delirium* hiperativo são mais facilmente identificados pela equipe de assistência (INOUYE et al., 2001).

O *delirium* é uma síndrome mental orgânica transitória e o seu prognóstico, em curto e longo prazos, depende da complexa interação do indivíduo, seu fatores precipitantes e predisponentes. Vários desfechos podem ser esperados após um episódio de *delirium*, desde a completa recuperação e alterações cognitivas persistentes, até mesmo o óbito. Desfechos clínicos relevantes, como a mortalidade, são o objetivo primário de diversos estudos clínicos que buscam modificar condutas e melhorar a assistência ao doente. Com relação à associação de *delirium* e mortalidade, existem estudos inconclusivos (SANTOS et al., 2005; CAMUS et al., 2000), enquanto outros sugerem maior mortalidade para o subtipo hiperativo (MARCANTONIO et al., 2002), para o subtipo misto (KOBAYASHI et al., 1992) e para o subtipo hipoativo (STRANSKY et al., 2011). Recente revisão sistemática (DE ROOIJ et al., 2005) avaliou dez estudos sobre os subtipos clínicos de *delirium*, sem chegar a uma conclusão clara a respeito da mortalidade atribuída a cada um.

A presente revisão pretende focar neste específico desfecho, realizar extensa busca na literatura e tentar esclarecer se existe relação entre os subtipos clínicos de *delirium* e seus respectivos indicadores de mortalidade. Para tanto, utilizou-se a seguinte hipótese nula: as incidências de mortalidade dos diferentes tipos de apresentação clínica do *delirium* são iguais. A hipótese alternativa testada é a ocorrência de diferentes incidências de mortalidade para cada subtipo clínico de *delirium*.

Ante o exposto, esta dissertação tem como objetivo investigar a relação entre os subtipos clínicos de *delirium* como exposição e, como desfecho, a mortalidade, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

O conteúdo se encontra exposto em cinco seções, sendo esta introdutória, onde se faz uma contextualização ampla do objeto de pesquisa, a partir dos primeiros estudos a respeito; na segunda, é apresentada a metodologia adotada; a terceira refere-se aos resultados encontrados; os dados são discutidos na quarta seção, abordando a discussão dos resultados, a fisiopatologia, o diagnóstico, a mortalidade, o *delirium* hipoativo, a gravidade e a duração; a conclusão do estudo está expressa na quinta seção.

2 METODOLOGIA

A presente dissertação visa a investigar a relação entre os subtipos clínicos de *delirium* e o desfecho de mortalidade. Para tanto, adotou-se o método da revisão sistemática da literatura, segundo as recomendações propostas pelo *Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology Group* (MOOSE). Esta proposta foi desenvolvida por um grupo de estudiosos apresentada por Stroup e colaboradores (2000), na revista JAMA. Uma lista de recomendações foi formulada para detalhar a realização de uma adequada revisão sistemática, abrangendo a contextualização e fundamentação teórica, a estratégia de busca, os bancos de dados escolhidos, a qualidade dos estudos incluídos, o desenvolvimento dos métodos, dos resultados, da discussão e da conclusão.

Inicialmente, visando a realização da busca, utilizou-se o dicionário MeSH para definição da terminologia relativa a *delirium*, tendo sido encontrados os seguintes descritores: *subacute delirium; delirium, subacute; deliriums subacute; subacute deliriums; delirium of mixed origin; mixed origin delirium; mixed origin deliriums*. Os unitermos foram unidos pelos operadores booleanos “or” e “and”, adicionando-se à busca o termo “*subtypes*”. Este último termo foi encontrado em associação com outros descritores. Apesar de não aparecer isoladamente como descritor, foi mantido por ser fundamental para a realização da busca.

Realizou-se a busca nas bases de dados PubMed, EMBASE e PsycINFO. Na base LILACS, por ser mais restrita, foi feita nova busca, utilizando-se unicamente o vocábulo *delirium*. As buscas foram realizadas sem restrição de idiomas, desde a data inicial dos registros de cada banco de dados até 4 de setembro de 2012, resultando em 716 registros encontrados.

Foram incluídos apenas estudos tipo coorte prospectiva, que obtivessem a estratificação clínica de *delirium* em seus subtipos clínicos, conforme padrão psicomotor de apresentação. Necessariamente, esses estudos precisariam incluir a mortalidade estratificada por subtipo clínico. Assim, foram excluídos os artigos que não apresentavam a estratificação

dos subtipos clínicos de *delirium* ou que não apresentavam dados sobre mortalidade, também estratificada para cada subtipo clínico. Dois revisores, Ricardo Ávila Chalhub e Lucas de Castro Quarantini, avaliaram de forma independente os títulos e resumos dos estudos. Após leitura dos títulos e resumos, os estudos foram selecionados para leitura completa. Os estudos discordantes foram incluídos e lidos na íntegra. As referências dos artigos selecionados foram avaliadas para seleção de novos artigos. Devido à heterogeneidade dos estudos, foi realizada revisão sistemática qualitativa, apresentada de forma descritiva.

3 RESULTADOS

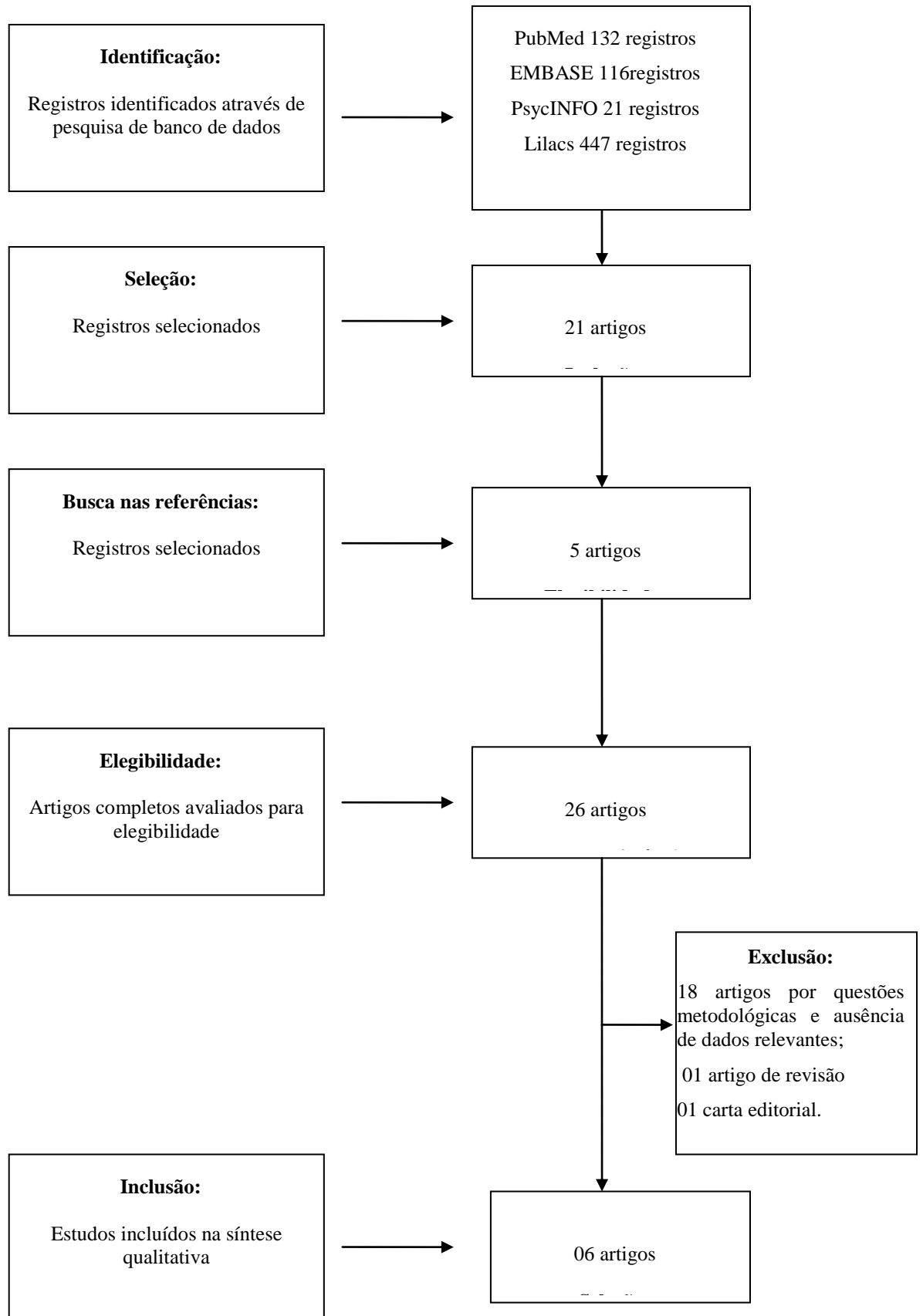
Foram encontrados 132 registros na base de dados PubMed, 116 registros na EMBASE e 21 registros na base PsycINFO. Destes, inicialmente foram incluídos 26 artigos, sendo 19 oriundos da PubMed, 1 da EMBASE, 1 da PsycINFO e 5 resultantes de busca a partir de suas referências bibliográficas. Na base de dados LILACS foram analisados 447 artigos, sem nenhuma inclusão. Foram excluídos da análise 18 artigos por questões metodológicas e ausência de informações importantes, além de uma revisão sistemática e uma carta editorial, totalizando 20 exclusões. Foram selecionados 6 artigos (Figura 1).

As amostras variaram de 34 a 1 613 pacientes, totalizando 2 729 pacientes estudados. A incidência de *delirium* variou de 11,6% a 55%. Avaliando-se os subtipos, a incidência variou da seguinte forma: no subtipo hipoativo, de 26% a 80%; no subtipo misto, de 8,5% a 53%; no subtipo hiperativo, de 1% a 47%. Uma maior incidência de *delirium* hipoativo foi observada em 4 estudos, enquanto que apenas 1 estudo evidenciou uma maior incidência de *delirium* hiperativo e outro evidenciou uma maior incidência de *delirium* misto (Figura 2). Estes achados são semelhantes aos resultados da revisão de Stagno e colaboradores (2004) onde a maioria dos trabalhos mostra uma maior incidência de *delirium* hipoativo e misto.

Os estudos englobaram pacientes idosos com média de idade maior que 60 anos. Os estudos abrangeram cenários clínicos diversos: UTI, enfermarias, pacientes em cuidados pós-operatórios de cirurgias de grande porte (cardíacas e ortopédicas) e instituições de longa permanência. Para o diagnóstico de *delirium* (Figura 3), 3 estudos utilizaram o *Confusion Assessment Method* (CAM); 2 utilizaram o *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit* (CAM-ICU); e 1 utilizou o *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC). Com relação à estratificação em seus subtipos (Figura 4), o *Richmond Agitation and Sedation Scale* (RASS) foi utilizado em 3 estudos, enquanto que os outros 3 estudos utilizaram instrumentos diferentes: *Clinical Assessment of Confusion* (CAC-A), *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS), e os critérios de Lipowski.

Dos 6 estudos selecionados, 4 demonstraram, pelo menos em uma de suas subanálises, uma maior taxa de mortalidade para um determinado subtipo clínico de *delirium* com significância estatística. Dentre eles, 2 estudos evidenciaram maior taxa de mortalidade relacionada ao subtipo hipoativo (STRANSKY et al. 2011, ROBINSON et al. 2011). O estudo de Marcantonio e colaboradores (2002) evidenciou maior mortalidade no subtipo hiperativo apenas quando analisou desfecho combinado (mortalidade em 1 mês e transferência para instituição longa permanência). O estudo de van den Boogaard (2012) evidenciou maior mortalidade no subtipo misto. Os 2 estudos que não alcançaram significância estatística em suas análises, evidenciaram maiores taxas de mortalidade no subgrupo hipoativo (DECRANE et al., 2011, SANTOS et al., 2005).

Figura 1 - Fluxograma de busca dos artigos.



Fonte: Elaboração do autor.

Tabela 1 - Características dos estudos

Autor principal / ano de publicação	Amostra	Cenário	Média Idade	Incidência	Instrumeto diagnóstico	Instrumento para estratificação dos subtipos	Incidência Hiperativo	Incidência Hipoativo	Incidência Misto
van den Boorgaard et al. 2012	1613	UTI Geral	64	26% 24h 53% 48h	CAM- ICU	RASS	11%	36%	53%
DeCrane et al. 2011	320	Instituições de longa permanência	89	21,80%	CAM	CAC -A	20%	47%	8,50%
Stransky et al. 2011	467	UTI*Pós - operatório de cirurgia cardíaca	71	11,60%	ICDSC	RASS	10%	80%	10%
Robinson et al. 2011	172	UTI* Pós – operatório de cirurgias eletivas	71 Hipoativo 65 Misto	43%	CAM-ICU	RASS	1%	68%	31%
Santos et al. 2005	34	Enfermaria de Geriatria e Ortopedia * Pós – operatório de cirurgia ortopédica de quadril	82	55%	CAM	Lipowski	47%	26%	26%
Marcantonio et al. 2002	122	*Pós – operatório de cirurgia ortopédica de quadril	79	40%	CAM	MDAS	Qualquer sinal hiperativo 29%	Puramente hipoativo: 71%	--

CAC-A: Clinical Assessment of Confusion A; CAM: Confusion Assessment Method; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit ; ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist; Lipowski : critérios de Lipowski; MDAS: Memorial Delirium Assessment Scale; RASS: Richmond Agitation and Sedation Scale.

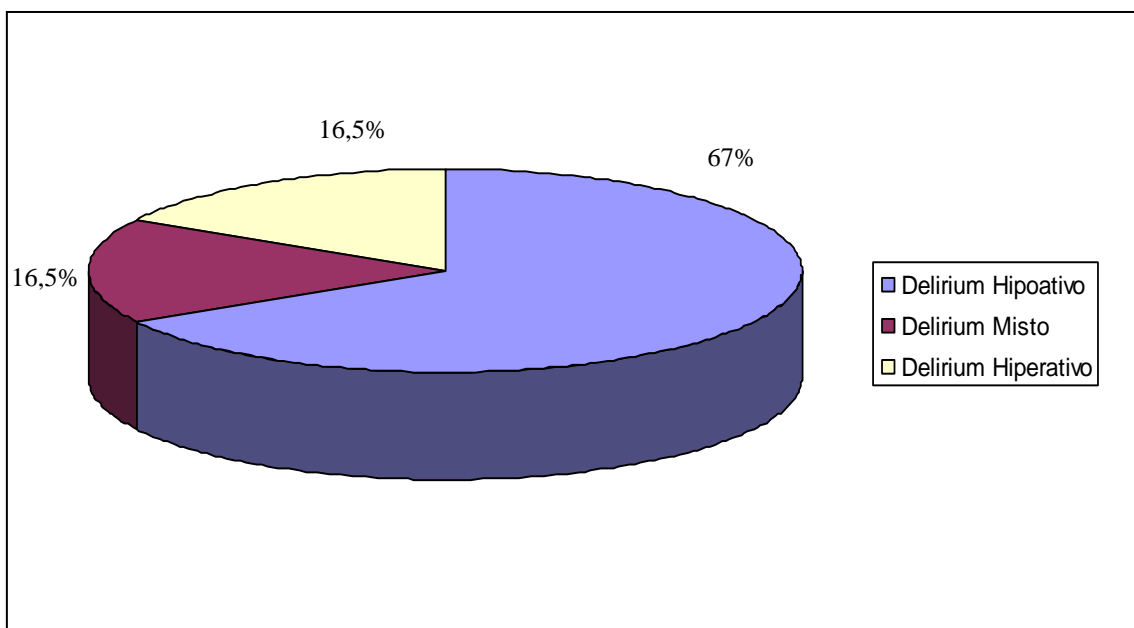
Fonte: Elaboração do autor

Tabela 2 - Frequência da mortalidade por subtipos clínicos de *delirium*

Autor principal / ano de publicação	Mortalidade Hiperativo	Mortalidade Hipoativo	Mortalidade Misto	Análise estatística dos autores	p valor	Associação com Mortalidade
van den Boorgaard et al. 2012	Hospitalar: 6,8%	Hospitalar: 18,9%	Hospitalar: 19,2%	--	0,04 Hiperativo x Hipoativo 0,53 Hipoativo x Misto 0,03 Hiperativo x Misto	Sim (Significativos na comparação dos subtipos Hiperativo x Hipoativo e Hiperativo x Misto)
DeCrane et al. 2011	12 meses: 14%	12 meses: 36%	12 meses: 5%	Hipoativo RR 0,924 IC (0,825-1,236) Hiperativo RR 0,983 IC (0,794-1,217) Misto RR 0,876 IC (0,638-1,204)	--	Não
Stransky et al. 2011	--	5 meses: Hipoativo 9,5% Sem delirium: 2,7%		Análise univariada OR 3,87 IC (1,16- 12,67)	0,04	Sim
Robinson et al. 2011	--	6 meses: 32%	6 meses: 9%	--	0,041	Sim
Santos et al. 2005	6 meses: 22%	6 meses: 40%	6 meses: 20%	--	0,7	Não
Marcantonio et al. 2002	1 mês: Qualquer sinal hiperativo 7% 6 meses: Qualquer sinal hiperativo 21%	1 mês: Puramente hipoativo: 3% 6 meses: Puramente hipoativo: 15% Desfecho combinado: Transferência instituição cuidados de enfermagem + mortalidade em 1 mês Puramente hipoativo: 32% Qualquer sinal hiperativo 79%	--	RR 2,4 IC (0,2-36,2) Desfecho combinado: RR 2,4 IC (1,4-4,2) Ajustado para gravidade OR 6,0 IC (1,3-29)	--	Sim (desfecho combinado)

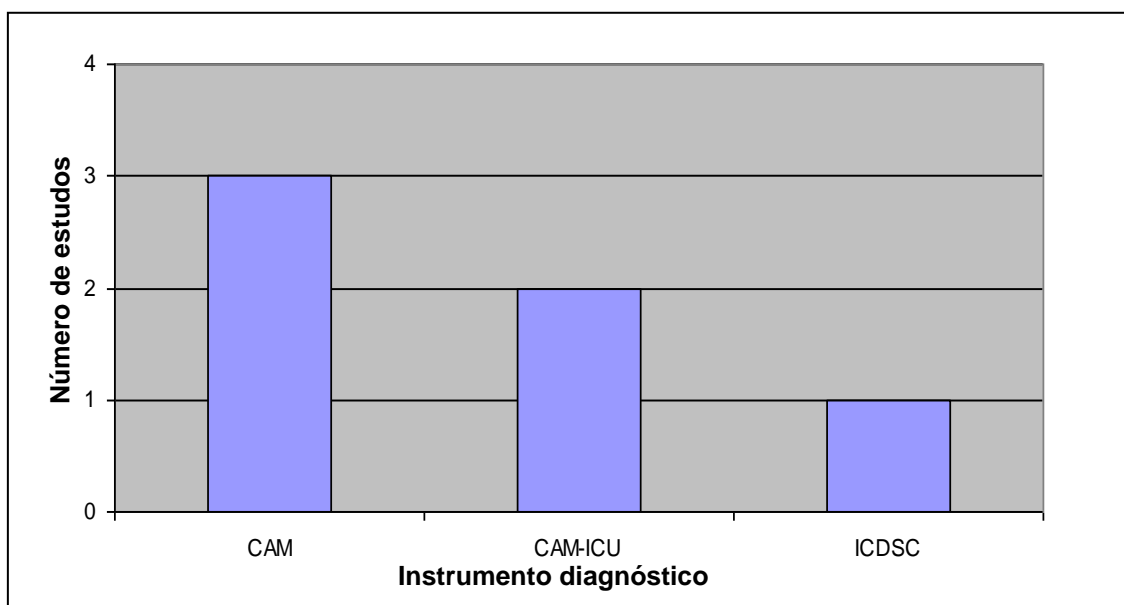
Fonte: Elaboração do autor

Figura 2 – Estudos com maior incidência por subtipo de *delirium*



Fonte: Elaboração do autor.

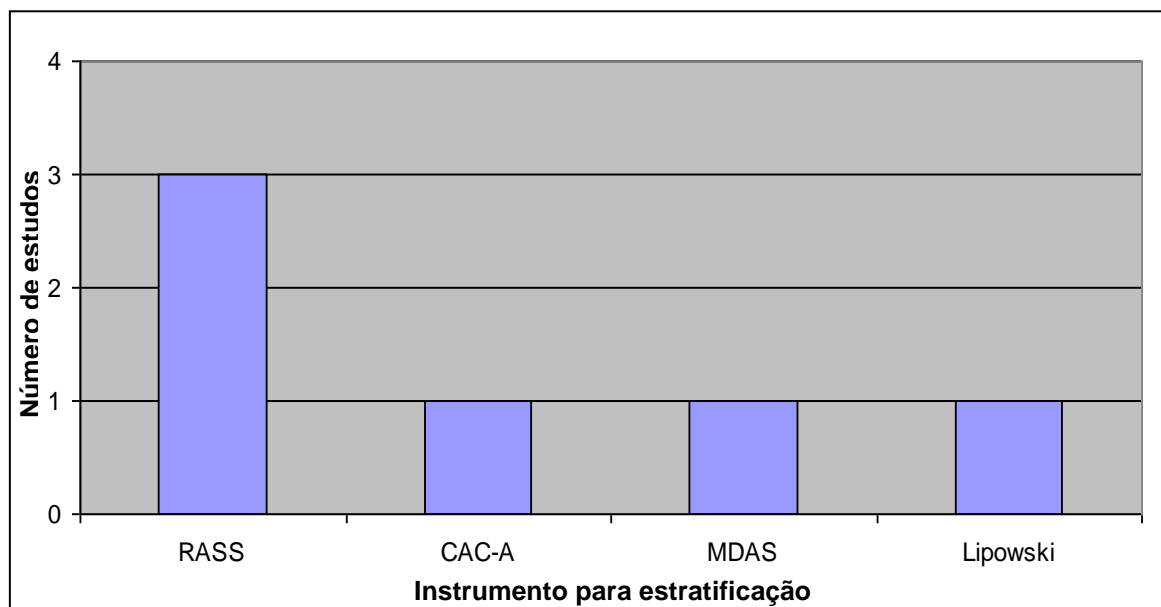
Figura 3 - Instrumentos usados para o diagnóstico de *delirium*



CAM: Confusion Assessment Method; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit ;; ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist.

Fonte: Elaboração do autor

Figura 4- Instrumentos usados para a estratificação em subtipos



CAC-A: Clinical Assessment of Confusion A; Lipowski : critérios de Lipowski; MDAS: Memorial Delirium Assessment Scale; RASS: Richmond Agitation and Sedation Scale.

Fonte: Elaboração do autor

4 DISCUSSÃO DOS DADOS

Esta seção propõe-se a discutir os resultados da pesquisa, considerando: análise dos achados de mortalidade para cada subtipo, a fenomenologia do *delirium*, da sua fisiopatologia, diagnóstico e mortalidade, o subtipo hipoativo propriamente dito, além da importância da gravidade e duração do episódio de *delirium*.

Na avaliação de estudos de coorte é importante observar a existência de vieses de seleção, controle de fatores de confusão, qualidade de seguimento dos sujeitos de pesquisa e a aplicabilidade dos resultados à prática clínica. O conhecimento desses fatores que afetam a qualidade dos estudos analisados repercute na validade interna e externa do estudo. O estudo de coorte compara experiências de grupos expostos *versus* não expostos e é uma ferramenta importante para o conhecimento de fatores de risco associados a determinadas patologias. A qualidade das coortes é fator fundamental para a correta interpretação de suas conclusões.

Outro ponto fundamental a ser considerado é a relação de causalidade. Associação não pode ser confundida com causalidade, entretanto, quanto maior for a força da associação, maior será a probabilidade de tratar-se de uma relação causal. Os critérios de causalidade de Hill (1965) são motivo de análise desde o ano de sua publicação até os dias atuais, sendo utilizados em inúmeros estudos clínicos. Cada um dos critérios tem importante papel para estabelecer-se, finalmente, uma relação de causa e efeito. A plausibilidade biológica de o *delirium* ser causa de maior gravidade do curso de uma patologia é clara, visto tratar-se de uma disfunção orgânica aguda envolvendo um órgão nobre: o cérebro. Quando estratificados por subtipos, ainda não houve evidência que suporte esta conclusão. A temporalidade e a coerência são facilmente percebidas nesse contexto clínico, quando percebe-se um paciente que desenvolve *delirium*, por exemplo, após uma determinada intervenção cirúrgica ou após um evento infeccioso. A consistência e especificidade são critérios de causalidade evidenciados quando se avalia o *delirium* em si, sem evidência quando estratificado por subtipos. Diversos estudos associaram a ocorrência

de *delirium* com maiores taxas de mortalidade (SIDDIQI et al., 2006; GONZÁLES et al., 2009; MEAGHER et al., 2011; STRANSKY et al., 2011; ROBINSON et al., 2011; YANG et al., 2009; KIELY et al., 2007; KOBAYASHI et al., 1992; INOUYE et al., 1998). O gradiente biológico, testado pela associação de gravidade do *delirium* e piores desfechos, vem sendo avaliado em alguns estudos (YANG et al., 2009; KIELY et al., 2007). Evidências experimentais são raras neste modelo; analogias podem ser realizadas, no entanto, devido a complexidade de modelo experimental neste contexto, a força de associação dos estudos em humanos deve ser a principal evidência em defesa da hipótese de causalidade dos subtipos de *delirium* com o desfecho mortalidade.

Das 6 coortes selecionadas, 4 estiveram relacionadas a uma maior mortalidade quando estratificadas por subtipos clínicos. Contudo, faz-se necessária uma análise detalhada de cada estudo, para avaliar cuidadosamente a qualidade dos artigos, evitando conclusões equivocadas.

No estudo de van den Boogaard e colaboradores (2012), 1 613 pacientes em ambiente de cuidados intensivos foram avaliados prospectivamente, com incidência de *delirium* de 26% nas primeiras 24 horas e 53%, em 48 horas. O diagnóstico foi feito pela aplicação do CAM-ICU, 3 vezes ao dia. Para diminuir possíveis confundidores, os autores realizaram análise multivariada com regressão logística. Os pacientes que desenvolveram *delirium* tinham uma média de idade maior (64 versus 61 anos), maiores taxas de ventilação mecânica e maior gravidade clínica, incluindo uma maior incidência de admissões por urgência. Essa diferença nos grupos expostos e não expostos ao *delirium* é importante e pode ser causa de confusão. O subtipo misto teve maior incidência (53%), seguido pelo subtipo hipoativo (36%) e pelo hiperativo (11%). A mortalidade hospitalar foi quase 6 vezes maior nos pacientes com *delirium*, comparando-se com o grupo controle, mesmo após ajuste para gravidade clínica. O grupo controle teve taxas menores de dias sob ventilação mecânica, reintubações, permanência na UTI, permanência hospitalar, além da já citada diferença nas taxas de mortalidade. Avaliando a mortalidade por subtipo, o hiperativo teve taxa de mortalidade cerca de 3 vezes menor quando comparado com os subtipos hipoativo e misto (hiperativo 6,8%; hipoativo 18,9%; e misto 19,2%). A maior taxa de mortalidade ocorreu no subtipo misto, seguido do subtipo hipoativo, sem diferença estatística significativa entre eles.

Em estudo realizado em instituições de longa permanência, DeCrane e colaboradores (2011) pesquisaram o *delirium* prospectivamente em 320 indivíduos, num

período de observação de 28 dias, com utilização do CAM para a definição diagnóstica. A incidência de *delirium* foi de 21,8% em subgrupo, com média de idade de 89 anos. A diferença da média de idade para o grupo controle (85 anos) foi estatisticamente significativa. A análise univariada e de variância (ANOVA) foi utilizada para a comparação dos grupos e evitar confundimento. Para estratificação dos subtipos clínicos foi utilizada a escala CAC-A, onde foram observadas as características de cada episódio de *delirium*, sendo classificado conforme segue: *delirium* subsindrômico, subtipo hiperativo, hipoativo, subtipo misto e sem *delirium*. Os pacientes subsindrômicos foram aqueles que não obtiveram todos os critérios para o diagnóstico de *delirium*. A incidência de *delirium*, estratificado por subtipo, foi de 47% para o subtipo hipoativo, 20% para o subtipo hiperativo e 8,5% para o subtipo misto. A mortalidade foi observada pelo registro nacional americano, no período de 12 meses. A maior taxa ocorreu no subtipo hipoativo, 36% (RR=0,924, IC95%=0,825-1,236), seguido do subtipo misto, com 22% (RR=0,876, IC95%=0,638-1,204), e do subtipo hiperativo, com 14% (RR=0,983, IC95%=0,794-1,217). Conforme se observa, em todas as análises, o intervalo de confiança ultrapassa o limite da unidade, não há significância estatística nos resultados apresentados neste estudo. Esta tendência permaneceu mesmo após ajuste estatístico para idade e gênero. Apesar de não se obter significância estatística, o subtipo hipoativo teve maiores taxas de mortalidade quando comparado aos demais.

Em outro estudo prospectivo desenhado para observar pacientes com *delirium* e sua relação com desfechos clínicos após cirurgia cardíaca, Stransky e colaboradores (2011) avaliaram 467 pacientes diariamente, nos primeiros três dias de pós-operatório, o que resultou na incidência de 11,6% de *delirium*, pelo do uso de ICDSC. Os pacientes foram estratificados nos subtipos clínicos pela escala *Richmond Agitation and Sedation Scale*, onde pacientes com RASS 0 a -3 foram classificados como hipoativos; pacientes com RASS 1 a 4 foram classificados como hiperativos; os que desenvolveram sintomas nas duas apresentações, ao longo do período avaliado, foram classificados como de subtipo misto e aqueles com RASS de -4 a -5 foram excluídos da análise. A incidência do subtipo hipoativo foi de aproximadamente 80%, enquanto cerca de 10% se apresentaram como subtipo hiperativo e 10%, como o subtipo misto. Dentre os fatores pré-operatórios, a média de idade do subgrupo com *delirium* foi de 71 anos *versus* 66 anos no grupo controle, com diferença significativa. O gênero feminino foi mais frequente no subgrupo com *delirium*, assim como história prévia de depressão, uso prévio de diuréticos, escore cirúrgico de maior risco (*EuroSCORE*) e maior incidência de cirurgias de emergência. Todos os fatores

citados anteriormente obtiveram diferença estatisticamente significativa, mais frequentes no subgrupo com *delirium* hipoativo versus o subgrupo sem *delirium*. As diferenças entre o grupo controle e o grupo exposto ao *delirium* são fonte de confusão. Os fatores associados à incidência de *delirium* no intra e pós-operatório foram: a maior necessidade de transfusão de hemácias, maior tempo de clampeamento aórtico, maior incidência de insuficiência renal aguda, maior incidência de infecção, maior escore de gravidade clínica (*APACHE II score*), maior duração de ventilação mecânica e maior necessidade de revisão cirúrgica. Após regressão linear múltipla, a idade, história prévia de depressão, uso prévio de diuréticos, tempo de clampeamento aórtico e maior necessidade de transfusão de hemácias foram fatores associados à maior incidência de *delirium* hipoativo. O uso de betabloqueadores e uma maior concentração sérica de hemoglobina foram fatores protetores. Na análise de mortalidade em 5 meses, os autores compararam aqueles com *delirium* hipoativo versus os pacientes sem *delirium*, excluindo os outros subtipos devido à incidência extremamente baixa para análise estatística. Foi encontrada uma mortalidade de 9,5% nos pacientes com *delirium* hipoativo e 2,7%, nos pacientes sem *delirium*, resultado estatisticamente significativo ($p=0,04$, OR 3,87, IC95%=1,16-12,67). Este resultado deve ser visto com cautela, principalmente pela diferença entre os grupos controle versus exposto (*delirium*).

Robinson e colaboradores (2011) desenvolveram uma coorte prospectiva observacional em pacientes encaminhados para UTI após procedimento cirúrgico, buscando a incidência de *delirium* mediante a aplicação da escala CAM-ICU diariamente, em horário pré-determinado, além de revisão de prontuário, tendo em vista a condição flutuante da síndrome estudada. Para estratificar os subtipos clínicos, os autores utilizaram a escala RASS, conforme menção no estudo de Stransky e colaboradores (2011). Ao longo do período estudado, 172 pacientes foram avaliados e 43% desenvolveram *delirium*. O subtipo hipoativo teve incidência de 68%, seguido do subtipo misto com 31% e hiperativo com 1%. Este subgrupo foi excluído da análise. No citado estudo, 97% dos pacientes eram do gênero masculino. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para a comparação dos grupos. O grupo controle (sem *delirium*) teve menor média de idade (61 anos) e maiores níveis séricos de hematócrito, ambos com diferença estatisticamente significativa. A média de idade foi maior no subtipo hipoativo (71 anos) do que no subtipo misto (65 anos), com diferença significativa. O subtipo hipoativo se apresenta mais anêmico em comparação com o subtipo misto. A mortalidade em 6 meses foi 2% para o grupo controle (sem

delirium), 32%, no subtipo hipoativo, enquanto que no subtipo misto foi de 9%, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,041$). Este resultado também deve ser visto com cuidado, visto as diferenças entre o grupo controle e o grupo exposto. Com relação a desfechos secundários, o subtipo hipoativo teve maiores taxas de úlceras de pressão, enquanto o subtipo misto apresentou maiores taxas de auto extubação acidental e retirada de acessos venosos, ambos com significância estatística.

Estudando idosos no período pós-operatório de fratura de quadril, Santos e colaboradores (2005) realizaram coorte prospectiva com 34 pacientes com *delirium* definido pelo DSM-IV e CAM, estratificados nos subtipos pelos critérios de Lipowski: hiperativo-hiperalerta, hipoativo-hipoalerta e misto. A incidência de *delirium* foi de 55%, sendo que 47% dos pacientes desenvolveram o subtipo hiperativo, 26%, o subtipo hipoativo e 26%, o subtipo misto. Em relação aos caracteres pré-cirúrgicos, o grupo controle teve maior prevalência de demência e maior número de pacientes oriundos de instituições de longa permanência. Utilizando-se regressão linear múltipla e análise univariada, foram fatores associados à ocorrência de *delirium*: demência, uso de midazolam na anestesia e viver em instituição de longa permanência. A mortalidade em 6 meses foi de 22% no subgrupo hiperativo, 40% no subgrupo hipoativo e 20% no subgrupo misto, sem significância estatística quando comparados. O subgrupo hipoativo teve maior taxa de mortalidade, no entanto, os autores não obtiveram nenhuma correlação significativa entre os subtipos de *delirium* e fatores de risco ou aumento de taxas de mortalidade, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes estudados.

Marcantonio e colaboradores (2002) estudaram prospectivamente 122 pacientes após cirurgia de correção de fratura de quadril dos quais 40% tiveram o diagnóstico de *delirium* definido pelo CAM. No seu estudo, os autores objetivaram validar a escala MDAS, desenhada para estratificar o *delirium* por gravidade. Os grupos estudados, controle e expostos ao *delirium*, não foram diferentes quanto as características clínicas. Foi realizada regressão logística para a análise dos grupos. A estratificação do subtipo clínico do *delirium* foi feita por meio de uma das questões da MDAS, dividindo-os em dois grupos: qualquer sinal de hiperativo e puramente hipoativo. A incidência de *delirium* hiperativo foi de 71%, enquanto para o *delirium* puramente hipoativo foi de 29%. Os pacientes com *delirium* puramente hipoativo tiveram menores escores de gravidade, utilizando a escala MDAS, e sua taxa mortalidade foi menor em ambos os períodos estudados. A mortalidade em 1 mês para o subgrupo hiperativo foi de 7% e para a

subgrupo hipoativo foi de 3%. Quando analisada em 6 meses, a mortalidade foi de 21% para o subgrupo hiperativo e 15% para o subgrupo hipoativo, entretanto, ambas as análises sem significância estatística. Quando analisado desfecho composto (mortalidade em 1 mês e transferência para instituição de longa permanência), houve aumento de mortalidade no subgrupo hiperativo, alcançando significância estatística, o que persistiu após ajuste para gravidade. Por tratar-se de desfecho composto, este resultado deve ser visto com cautela.

4.1 FENOMENOLOGIA

Estudos descritivos foram excluídos da análise. Devido à importância do tema e ao pouco conhecimento sobre a evolução desse perfil de pacientes, esses estudos foram discutidos em separado. Alguns dos resultados podem trazer informações importantes para o conhecimento da fenomenologia do *delirium* e seus subtipos, contudo, as conclusões sobre esses tipos de estudos devem ser feitas cautelosamente, podendo-se sugerir hipóteses.

Meagher e colaboradores (2011) realizaram estudo descritivo com 100 pacientes com *delirium* definido pelo DSM-IV, internados em enfermaria de cuidados paliativos, utilizando a escala DMSS, *Delirium Motor Subtype Scale*. O seguimento nesse estudo foi realizado em 2 visitas semanais, durante as primeiras 3 semanas; posteriormente, realizou-se apenas uma visita semanal. A média de idade dos pacientes era de 70 anos, observando-se elevado índice de demência associada como comorbidade (27%). A incidência do subtipo hipoativo foi maior (28%), seguida do subtipo misto (18%) e do hiperativo (10%). A mortalidade em 30 dias no subtipo hipoativo foi de 64%; 45% no subtipo misto e 30% no subtipo hiperativo. Nesse estudo, o subtipo hipoativo teve maiores taxas de mortalidade.

Em estudo observacional descritivo com 441 pacientes com *delirium* definido pelo CAM, Yang e colaboradores (2009) realizaram seguimento clínico após alta hospitalar, com o intuito de testar um novo modelo de análise, observando conjuntamente os subtipos motores e a gravidade do *delirium*. Para este fim, utilizaram a escala MDAS e como desfecho secundário foi analisada a mortalidade em 6 meses. Nesse modelo, os subtipos foram divididos em quatro classes: (1) hipoativo grave; (2) hipoativo leve; (3) misto com sintomas hiperativos, grave; e (4) sem alteração motora pela MDAS, com *delirium* leve. Após ajuste estatístico para idade e comorbidades, apenas o subtipo hipoativo leve teve aumento de mortalidade após 6 meses (HR=1,62;IC95%=1,05-2,49). Ao estratificarem o modelo para pacientes com e sem demência, houve um aumento de mortalidade nos pacientes sem demência, associado ao subtipo hipoativo grave (HR=1,99;IC95%=1,02-

3,86) e ao subtipo misto com sintomas hiperativos na forma grave (HR=1,98;IC95%=1,08-3,64). Nos pacientes com demência, houve maior mortalidade nos de subtipo hipoativo leve (HR=3,98;IC95%=1,76-8,98). No estudo citado, torna-se interessante a subanálise dos pacientes sem demência, onde o fator gravidade - e não o subtipo clínico - esteve associado ao aumento de mortalidade. Por outro lado, no subgrupo de pacientes com demência, o subtipo hipoativo na forma leve esteve associado ao aumento de mortalidade.

Num cenário extra-hospitalar, Kiely e colaboradores (2007) observaram, de maneira descritiva, 457 pacientes com *delirium* definido pelo CAM. Para a estratificação dos subtipos clínicos foi utilizada a escala MDAS, que permite estratificar a gravidade do *delirium*, além da escala DSI, *Delirium Symptom Interview*, usada para complementar a análise dos sintomas. Os dados de mortalidade foram obtidos por meio do registro americano no período de 1 ano. A média de idade neste estudo foi de 84 anos. A incidência de *delirium* estratificado pelos seus subtipos foi de 10% para o subtipo hiperativo, 12% para do subtipo misto e 46% para o subtipo hipoativo, sendo que 31% dos pacientes não apresentaram padrão psicomotor específico. A mortalidade foi maior no subgrupo hipoativo. Destes, 49,1% faleceram em 1 ano (HR= 1,62, IC 95%= 1,11-2.37). Evidenciou-se também neste subgrupo a presença de maior gravidade do episódio de *delirium*. Os subtipos hiperativo e misto também obtiveram elevados índices de mortalidade: 41,8% e 36,2%, respectivamente. Os indivíduos sem padrão psicomotor específico tiveram uma mortalidade em 1 ano de 32,2%.

Mittal e colaboradores (2006) realizaram estudo descritivo com intuito de avaliar desfechos de pacientes com *delirium*, referenciados ou não para avaliação com psiquiatra. Eles utilizaram o CAM como teste de triagem para o diagnóstico, com posterior confirmação mediante o DSM-IV aplicado pelo psiquiatra. Foram avaliados 213 pacientes, dentre eles 100 referenciados para avaliação em Psiquiatria e 113 não referenciados. Os subtipos foram divididos em dois grupos, puramente hiperativos e não hiperativos. Nos pacientes não referenciados, a incidência de *delirium* foi de 15% para o subgrupo hiperativos e de 85% para o subgrupo de não hiperativos. Dentre o subgrupo de pacientes referenciados, houve mudança nesse padrão de apresentação, com incidência de 63% para pacientes hiperativos e de 37% para os não hiperativos. Os pacientes referenciados eram, portanto, uma população predominantemente hiperativa e, conseqüentemente, receberam mais tratamento antipsicótico medicamentoso em comparação aos pacientes não referenciados (82% x 33%, respectivamente). A média de idade foi de 74 anos para os

pacientes referenciados e de 65 anos para os não referenciados. Em relação à mortalidade em 1 ano, foram encontradas menores taxas nos pacientes referenciados no subtipo hiperativo (33%), quando comparados aos não referenciados (47%). Foi encontrada a mesma taxa de mortalidade em 1 ano no subtipo não hiperativo para pacientes referenciados e não referenciados para o psiquiatra (40%).

Outro estudo descritivo observacional (CAMUS et al., 2000) avaliou 183 pacientes com delirium definido pelo DSM-III-R. Os subtipos clínicos foram definidos por critério próprio dos autores, dividindo os subtipos em hiperativo, hipoativo, misto e inespecífico. A incidência foi de 46% para o subtipo hiperativo, 26% para o subtipo hipoativo e 22% para o subtipo inespecífico. Não houve pacientes classificados como subtipo misto. A mortalidade hospitalar foi de 9% para o subtipo hiperativo, 10% para o subtipo hipoativo e 6% para o subtipo inespecífico.

O'Keefe e colaboradores (1999) desenvolveram estudo descritivo prospectivo em enfermagem geriátrica de cuidados agudos, durante um período de 18 meses. Foram encontrados 94 pacientes com delirium definido pelo DSM-III. Para a estratificação nos subtipos clínicos, os pacientes foram observados durante as primeiras 48 horas com base na escala DAS, Delirium Assessment Scale. Esta escala, além de categorizar o subtipo motor, apresenta também uma estratificação por gravidade: delirium leve, moderado e grave. A incidência foi de 43% para o subtipo misto, 29% para o subtipo hipoativo, 21% para o subtipo hiperativo e 7% sem padrão motor específico, na apresentação inicial. Em relação à gravidade, 35% dos pacientes com subtipo misto obtiveram delirium grave, 35% delirium hiperativo e 11% delirium hipoativo. A mortalidade hospitalar encontrada foi de 21% no subtipo hipoativo, 15% no subtipo hiperativo e 16% no subtipo misto, sem diferença estatística entre os grupos. Nesse estudo, a gravidade não foi relacionada a maiores taxas de mortalidade. A maior taxa de mortalidade foi encontrada no subtipo hipoativo, o qual contou com menos pacientes com delirium grave.

Em estudo descritivo retrospectivo, Olofsson e colaboradores (1996) estudaram o delirium em 90 pacientes oncológicos avaliados por psiquiatras. Com relação à estratificação dos subtipos, foram divididos conforme avaliação psiquiátrica em subgrupos hipoalerta, hiperalerta e misto. A incidência de delirium hiperalerta foi de 71%, seguida do subgrupo hipoalerta (18%) e misto (11%). A mortalidade foi 10% para subgrupo hiperalerta, 38% para o subgrupo hipoalerta e 30% para o subgrupo misto. Nota-se nesse estudo que o subgrupo hiperalerta teve uma menor duração de delirium, com média de 9,7 dias, alta taxa de recuperação (85% dos pacientes com recuperação completa dos

sintomas). Os subgrupos hipoalerta e misto tiveram uma duração média maior, respectivamente, de 12,8 dias e 27 dias. Os autores geraram a hipótese de que a duração menor do *delirium* hiperalerta está associada a sua menor mortalidade e melhor desfecho.

Kobayashi e colaboradores (1992) descrevem retrospectivamente 106 pacientes com *delirium* definido pelo DSM-III-R, estratificados em subtipos hiperativo, hipoativo e misto, segundo os critérios de Lipowski. A incidência do subtipo hiperativo foi de 78,3%, seguido do subtipo misto (15,1%) e do subtipo hipoativo (6,6%). A mortalidade atribuída a cada subtipo foi de 30% para o subtipo hiperativo, 28% para o subtipo hipoativo e 37% para o subtipo misto. A taxa de recuperação funcional foi melhor para o subtipo hiperativo e o subtipo misto apresentou a maior taxa de mortalidade.

Liptzin e Levkoff (1992) conduziram estudo descritivo com 125 pacientes com *delirium* definido pelo DSM-III, estratificados em subtipos pelo DSI. A incidência do subtipo hiperativo foi de 15%, seguido do subtipo hipoativo com 19% e do subtipo misto com 52%; 14% não preencheram critérios para nenhum subtipo específico. A mortalidade hospitalar foi 0% para o subtipo hiperativo, 12,5% para o subtipo hipoativo, 4,6% para o subtipo misto e 5,9% para os sem subtipo específico. A mortalidade em 6 meses foi de 5,3% para o subtipo hiperativo, 25% para o subtipo hipoativo, 29,2% para o subtipo misto e 17,7% para os sem subtipo específico.

4.2 FISIOPATOLOGIA

O *delirium* é uma manifestação comum de disfunção cerebral aguda, cuja fisiopatologia envolve estreita relação entre o indivíduo, seus fatores predisponentes e precipitantes (CEREJEIRA et al., 2010). A sua fisiopatologia ainda não está totalmente elucidada e uma das possíveis explicações seria a ocorrência de uma resposta imunoinflamatória aberrante que em indivíduos normais seria apenas adaptativa (MACLULLICH et al., 2008) O comportamento de um indivíduo doente, acometido por um processo imunoinflamatório agudo remete a um conjunto de sintomas da conhecida síndrome do doente, do inglês *sickness syndrome*. O indivíduo apresenta fadiga, mal-estar, prostração, adinamia, além de outros sintomas. As citocinas são as responsáveis por tais alterações (ELENKOV et al., 2005). Definidas como um grupo heterogêneo de mediadores celulares peptídicos, as citocinas são responsáveis por iniciar, perpetuar e regular a resposta imunoinflamatória. A resposta inflamatória está presente em diversas situações clínicas e

cirúrgicas, associadas ao delirium, particularmente quando envolvem destruição tissular (cirurgias de grande porte) ou infecção. O gatilho, no modelo infeccioso, inicia a cascata inflamatória mediante a identificação de componentes do micro-organismo envolvido na infecção. Citocinas pró-inflamatórias são ativadas por macrófagos e monócitos, como TNF-alfa e IL-1 que, por sua vez, estimulam outros mediadores repensáveis pelo incremento da resposta. Pfister e colaboradores (2008) estudaram 23 pacientes sépticos com elevada incidência de delirium, que apresentaram aumento significativo de proteína C reativa, marcador de resposta inflamatória aguda; S100 beta, marcador de lesão celular no sistema nervoso central; e cortisol, hormônio do estresse. De Rooij e colaboradores (2007) estudaram 185 pacientes com mais de 65 anos, admitidos em departamento clínico, com achado de 34% de incidência de delirium, os quais apresentaram aumentos significativos de IL-6 e IL-8 quando comparados ao grupo controle.

Num cenário não infeccioso, o uso de circulação extracorpórea é sabidamente relacionado à inflamação sistêmica e à disfunção orgânica (LANDIS C, 2007). Stransky e colaboradores (2011) encontraram uma incidência de 11,6% de delirium, sendo 80% com padrão motor hipoativo. Os autores do estudo especulam que a duração da circulação extracorpórea esteja associada à incidência elevada de delirium no pós-operatório. O tempo de clampeamento aórtico foi preditor forte para a ocorrência de delirium hipoativo. Outra situação cirúrgica avaliada no estudo de Santos e colaboradores (2005) - correção cirúrgica da fratura de quadril - tem elevada incidência de delirium. Esta situação foi estudada por van Munster e colaboradores (2010) e foram evidenciados níveis elevados de IL-6 e S100 beta, sendo este último preditor independente para a ocorrência de delirium.

O cérebro torna-se vulnerável pela quebra da barreira hematoencefálica ativada pela resposta inflamatória sistêmica. Fragilizado, o sistema nervoso central ativa os receptores Toll-Like tipo 4, presentes na microglia ativada, e estes reconhecem o lipopolissacarídeo das bactérias gram negativas, como no modelo séptico. A ativação da microglia parece ter papel fundamental no processo de inflamação cerebral (CEREJEIRA, et al., 2010). A microglia ativada exerce a função de apresentação de antígeno, fagocitose, proliferação e liberação de mediadores inflamatórios, combinando as apresentações de delirium e demência, conhecido ciclo vicioso neurodegenerativo (VAN GOOL et al., 2010). Outra explicação fisiopatológica seria por alteração da perfusão cerebral. Microagregados de fibrina, plaquetas e células inflamatórias causariam vasoconstrição e microtrombose cerebral pela ativação de receptores adrenérgicos alfa-1, além de ocorrer uma modificação

na autorregulação do fluxo cerebral, induzida por disfunção endotelial (GIRARD et al., 2008).

No contexto de desequilíbrio neuroquímico, uma resposta colinérgica exacerbada está associada a um padrão motor hipoativo, enquanto que no predomínio anticolinérgico o fenótipo motor é hiperativo. Estados hipodopaminérgicos geralmente estão associados a fenótipo motor hipoativo (MEAGHER et al., 2000).

Van Munster e colaboradores (2008) estudaram pacientes idosos no pós-operatório de correção de fratura de quadril, buscando observar o comportamento inflamatório dos pacientes com *delirium*, por meio das dosagens de marcadores. Encontraram níveis elevados de IL-6 e IL-8 nos pacientes que desenvolveram *delirium*. IL-8 teve pico antes da ocorrência do episódio de *delirium*. IL-6 esteve associada ao subtipo hiperativo e ao misto, podendo ter papel no desenvolvimento desses fenótipos. Os mesmos autores (VAN MUNSTER et al., 2007) realizaram estudo com objetivo de testar a hipótese de a expressão gênica ApoE estar relacionada com a apresentação clínica de *delirium*. A hipótese fundamenta-se na reduzida atividade colinérgica manifesta com esse genótipo (ApoE 4) na demência. Entretanto, o estudo não evidenciou esta relação com os subtipos clínicos do *delirium*.

4.3 DIAGNÓSTICO

Os critérios definidos pela APA (2000) são considerados o padrão-ouro no diagnóstico de *delirium*. Antes da definição americana, mais de 30 terminologias eram utilizadas para esse fim (LISTON, 1982). Em 1980, o termo *delirium* foi finalmente inaugurado na nosografia psiquiátrica pela APA. Foram propostas diversas maneiras de classificar a disfunção: pela gravidade, pela etiologia, fator causal proveniente do sistema nervoso central ou não, coapresentação com demência, presença de psicose, padrão motor de atividade e actigrafia (MEAGHER, 2009). Mesmo escolhendo o padrão motor, pela sua fácil aplicabilidade e reprodutibilidade, a dificuldade na classificação da síndrome persistiu.

A existência de diversos instrumentos para o diagnóstico dos subtipos de *delirium* tornou os estudos heterogêneos em relação a diferentes sensibilidades, especificidades e acurácia dos testes aplicados. Nos 6 estudos incluídos desta revisão, observou-se esta

heterogeneidade nas ferramentas utilizadas para o diagnóstico e para a estratificação em seus subtipos (Figuras 3 e 4). Em recente e já citada revisão sistemática, de Rooij e colaboradores (2005) avaliaram 10 estudos sobre os subtipos de *delirium* e cada estudo utilizou diferente tipo de instrumento diagnóstico. O CAM, o CAC-A e o MDAS foram revisados por Wong e colaboradores (2010), com boa acurácia diagnóstica, sendo o CAM, segundo o estudo, a melhor das ferramentas. Trata-se de uma escala dicotômica, baseada em quatro características fundamentais: alteração aguda do estado mental com curso flutuante; inatenção; pensamento desorganizado; e alteração do nível de consciência. Para o diagnóstico de *delirium* ser firmado, torna-se necessária a presença das duas primeiras características, mais a terceira ou a quarta. O DAS foi proposto por O’Keeffe (1994) com boa acurácia, sendo utilizado posteriormente pelo mesmo autor (O’KEEFFE et al., 1999). O DSI foi validado por Albert e colaboradores (1992), também apresentando boa acurácia diagnóstica. Os critérios de Lipowski, amplamente utilizados desde 1983, carecem de estudo de validação; apesar de detalhada descrição dos sintomas, não houve uma definição objetiva para o diagnóstico, isto é, um número mínimo de sintomas para classificar um episódio como hipoativo ou hiperativo. O CAM-ICU e o ICDSC foram revisados recentemente por Gusmão-Flores e colaboradores (2012) com acurácia satisfatória nos respectivos instrumentos. O RASS, usado em diversos estudos, foi originalmente desenvolvido para manejo de sedação (SESSLER et al., 2002). Pacientes com classificação negativa (RASS -5 a -1) se apresentam com sintomas hipoativos, de sonolência, hipoatividade, culminando em estado de coma. No nível zero, tem-se um paciente calmo. Pacientes com classificação positiva (RASS 1 a 4) se apresentam com sintomas hiperativos, agitação e até mesmo combativos. O DMSS foi desenvolvido por Meagher e colaboradores (2008), objetivando a diferenciação dos subtipos motores, sendo validado posteriormente com pacientes em cuidados paliativos (GROVER et al., 2012).

4.4 MORTALIDADE

O contexto clínico do *delirium* é diverso, albergando unidades de terapia intensiva, enfermarias e instituições de longa permanência. A sua fisiopatologia é complexa e pouco compreendida. A maioria dos estudos sobre *delirium* engloba pacientes idosos e com múltiplas comorbidades. O diagnóstico vem sendo realizado através de diversos instrumentos, com sensibilidade e especificidade diferentes, descritos na seção anterior. A ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis vem sendo amplamente estudada na

literatura. A mais temida complicação de qualquer patologia estudada, a mortalidade, esteve associada à ocorrência de *delirium* em diversos estudos e revisões (SIDDIQI et al., 2006; GONZÁLES et al., 2009; MEAGHER et al., 2011; STRANSKY et al., 2011; ROBINSON et al., 2011; YANG et al., 2009; KIELY et al., 2007; KOBAYASHI et al., 1992; INOUYE et al., 1998).

Após revisão sistemática e análise cautelosa de cada estudo, evidenciou-se que o aumento de mortalidade esteve relacionado aos subtipos hipoativo, misto e hiperativo de *delirium*. A maioria dos estudos evidencia uma maior taxa de mortalidade para o subtipo hipoativo.

O trabalho que mostrou maior mortalidade para o subtipo hiperativo (MARCANTONIO et al. 2002) alcançou significância estatística somente após análise de desfecho combinado (mortalidade em 1 mês e transferência para instituição de longa permanência). Este resultado deve ser avaliado com cautela, visto tratar-se de desfecho composto.

O trabalho de van den Boogaard e colaboradores (2012), evidenciou uma maior taxa de mortalidade para o subtipo misto, seguido de perto pela taxa de mortalidade do subtipo hipoativo (19,2% e 18,9% respectivamente). Não houve diferença estatística relevante entre estes dois grupos. Comparando-se as taxas de mortalidade do subtipo hiperativo (6,8%) com o subtipo misto, houve diferença significativa. Da mesma forma, quando comparadas as taxas de mortalidade do subtipo hiperativo com as do subtipo hipoativo, também houve diferença significativa do ponto de vista estatístico.

Dois trabalhos evidenciaram maiores taxas de mortalidade associadas ao subtipo hipoativo. Os resultados encontrados obtiveram significância estatística, porém devem ser vistos com cautela, principalmente devido a diferenças entre os grupos controle e expostos ao *delirium*. (STRANSKY et al., 2011; ROBINSON et al., 2011).

O estudo de Santos e (2005) e o estudo de DeCrane (2011) e colaboradores, evidenciaram maiores taxas de mortalidade para o subtipo hipoativo. Contudo não apresentaram diferenças estatisticamente significantes.

A qualidade das coortes estudadas deve ser avaliada com rigor científico adequado. Os grupos estudados, controle (sem *delirium*) e expostos (com *delirium*) foram diferentes em 5 das 6 coortes estudadas. O trabalho de Marcantonio e colaboradores (2002) obteve grupos iguais para a análise comparativa, entretanto, o único desfecho que alcançou diferença estatisticamente significativa foi um desfecho combinado (mortalidade em 1 mês

e transferência para instituição de longa permanência). Por esta razão, os resultados devem ser vistos com cautela.

O subtipo hipoativo tem sido associado à maior mortalidade em diversos estudos descritivos (MEAGHER et al., 2011; YANG et al., 2009; OLOFSSON et al., 1996; LIPTZIN; LEVKOFF, 1992; O'KEEFFE et al., 1999; KIELY et al., 2007; CAMUS et al., 2000); além disso, é o subtipo mais prevalente de *delirium* nos estudos avaliados (Figura 2).

4.5 DELIRIUM HIPOATIVO

Por tratar-se de apresentação com baixo padrão de atividade psicomotora, o atraso no seu diagnóstico tem sido descrito (INOUYE et al., 2001). A prevalência de *delirium* hipoativo em pacientes sob ventilação mecânica dentro de UTI foi 70%, no estudo de Pandharipande e colaboradores (2007), chamando a atenção para a necessidade de constante monitorização e atenção para esse curso clínico. Os pacientes com *delirium* hipoativo apresentaram patologias mais graves (O'KEEFFE et al. 1999) e tiveram um pior desfecho quando associados à demência (YANG et al., 2009). A idade foi preditor independente para ocorrência de *delirium* hipoativo em diversos estudos (KIELY et al., 2007; STRANSKY et al., 2011; ROBINSON et al., 2011). A presença de comorbidades clínicas e maior gravidade do *delirium* (KIELY et al., 2007) são outros fatores também associados a esse curso clínico. No pós-operatório de cirurgia cardíaca (STRANSKY et al., 2011), diversos fatores preditores para a ocorrência de *delirium* hipoativo foram identificados: idade, uso prévio de diuréticos, história de depressão, maior tempo de clampeamento aórtico e necessidade de hemotransfusão. O uso de betabloqueadores e a presença de maiores níveis de hemoglobina foram fatores protetores nesse mesmo cenário. Anemia e idade mais avançada, classificados como possíveis marcadores de fragilidade clínica, também estiveram associados a maior risco de *delirium* hipoativo no estudo de Robinson e colaboradores (2011).

4.6 GRAVIDADE

O instrumento MDAS foi desenhado para estratificar o *delirium* por gravidade. Permite ao pesquisador definir a gravidade com base em 10 características clínicas, cada uma pontuada de zero a três. São elas: redução do nível de consciência, desorientação,

perda de memória recente, perda de memória verbal, dificuldade de atenção, pensamento desorganizado, distúrbio perceptivo, ilusão, padrão psicomotor aumentado ou diminuído e alteração no ciclo-vigília. O escore máximo é de 30 pontos, caracterizando o *delirium* mais grave.

O DAS foi desenvolvido com base nos critérios diagnósticos do DSM-III. Classifica o *delirium* como leve, moderado e grave, de acordo com questionário psiquiátrico predeterminado.

No estudo de Yang e colaboradores (2009), foi utilizado o MDAS para mensurar a gravidade do *delirium*. O subgrupo de pacientes sem demência associado a *delirium* na forma grave teve maiores taxas de mortalidade. Com achados semelhantes, Kiely e colaboradores (2007), pelo uso do MDAS, encontraram associação entre formas graves de *delirium* e maior mortalidade. Outro estudo que avaliou *delirium* e gravidade, mediante o DAS, foi o de O’Keeffe e colaboradores (1999) que não encontraram associação entre a gravidade de *delirium* e piores desfechos.

4.7 DURAÇÃO

Num estudo prospectivo, Gonzáles e colaboradores (2009) estudaram pacientes idosos e encontraram um aumento de mortalidade associado ao *delirium* de 11% a cada 48 horas de sua persistência. No estudo de Olofsson e colaboradores (1996), o subtipo hiperativo apresentou menor duração dos sintomas e foi associado a melhores desfechos, menores taxas de mortalidade e altas taxas de recuperação funcional. O *delirium* deixa de ser considerado doença de curso apenas transitório quando se evidencia a persistência de sintomas em até 1/3 dos paciente acometidos pela patologia (ADAMIS et al. 2006).

5 CONCLUSÃO

A apresentação clínica do *delirium*, segundo seus subtipos, tem importância prognóstica. Após revisão sistemática e análise individual de cada estudo, evidenciou-se que o aumento de mortalidade esteve relacionada ao subtipo hipoativo na maioria dos trabalhos. Os resultados encontrados em 4 estudos obtiveram significância estatística, porém, devem ser interpretados com cautela, principalmente devido a diferenças entre os grupos controle e expostos ao *delirium*. Deve-se investir atenção ao diagnóstico do *delirium*, bem como, sua apresentação clínica, conforme seus subtipos motores. Estudos prospectivos futuros serão necessários para investigar quais intervenções clínicas poderão melhorar a sobrevida dessa população.

REFERÊNCIAS

- ADAMIS, D. et al. Recovery and outcome of delirium in elderly medical inpatients. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Amsterdam, v. 43, n. 2, p. 289-298, 2006.
- ALBERT et al. The delirium symptom interview: an interview for the detection of delirium symptoms in hospitalized patients. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, Littleton MA, v.5, n.1, p.14-21, 1992.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 3rd. ed. Washington, 1980.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 3rd. ed. rev.. Washington, 1987.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 4th ed. Washington, 1994.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. rev. Washington, 2000.
- BERRIOS, G. E. Delirium and confusion in the 19th century, a conceptual history. **British Journal of Psychiatry**, London, v. 139, p. 439-449, 1981.
- BLAZER, D.G. et al. Evidence for the diagnostic criteria of delirium: an update. **Current Opinion Psychiatry**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 239-243, 2012.
- CAMUS, V. et al. Etiologic and outcome profiles in hypoactive and hyperactive subtypes of delirium. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, Littleton MA, v. 13, n. 1, p. 38-42, 2000.
- CEREJEIRA, J. et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v. 119, n. 6, p. 737-754, 2010.
- DAVIS, D. et al. Understanding barriers to delirium care: a multicentre survey of knowledge and attitudes amongst UK junior doctors. **Age and Ageing**, London, v. 38, n.5, p. 559-563, 2009. Disponível em: <<http://ageing.oxfordjournals.org/content/38/5/559.full.pdf+html>>. Acesso em: 20 nov. 2012.
- DE ROOIJ, S.E. et al. Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, Chichester, v. 20, n. 7, p. 609-615, 2005.
- DE ROOIJ, S. E. et al. Cytokines and acute phase response in delirium. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 62, p. 521-525, 2007.
- DECRANE, S.K. et al. Twelve month mortality among delirium subtypes. **Clinical Nursing Research**, Newbury Park, v. 20, n. 4, p. 404-421, 2011.

ELENKOV, I. J. et al. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. **Neuroimmunomodulation**, Basel, v. 12, n. 5, p. 255-269, 2005.

GIRARD, T. et al. Delirium as a predictor of long term cognitive impairment in survivors of critical care. **Critical Care Medicine**, New York, v. 38, n. 7, p. 1513-1520, 2010.

GIRARD, T. et al., Delirium in the intensive care unit. **Critical Care Forum**, London, v. 12, Suppl. 3., 2008. Disponível em: < <http://ccforum.com/content/pdf/cc6149.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2012.

GONZÁLES, M. et al. Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study. **Psychosomatics**, Irvington, v.50, p. 234-238, 2009.

GROVER, S. et al. Replication analysis for composition of the Delirium Motor Subtype Scale (DMSS) in a referral cohort from Northern India. **Psychiatry Research**, Amsterdam, 2012. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.08.034.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2012.

GUSMAO-FLORES, D. et al. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. **Critical Care Fórum**, London, v. 16, n. 4: R115, 2012. Disponível em: <<http://ccforum.com/content/pdf/cc11407.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2012.

HILL, A. B. The environment and disease: association or causation? **Proceeding of the Royal Society of Medicine**, London v. 58, p. 295-300, 1965.

INOUYE, S. K. et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? **Journal of General Internal Medicine**, Philadelphia, v. 13, n. 4, p. 234-242, 1998.

INOUYE, S. K. et al.. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: Comparison of nurse and researcher ratings. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 161, n. 20, p. 2467-2473. 2001.

JACKSON, J. C. et al. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. **Neuropsychological Review**, New York, v. 14, n. 2, p. 87-98, 2004.

KIELY, D. K. et al. Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. **Journals of Gerontology, Series A Biological Science and Medical Science**, Washington, v. 62, n. 2, p. 174-179, 2007.

KOBAYASHI, K. et al. A retrospective study on delirium type. **Japanese Journal of Psychiatry and Neurology**, Tokyo, v. 46, n. 4, p. 911-917, 1992.

LANDIS, C. Why the inflammatory response is important to the cardiac surgical patient. **Journal of Extra-Corporeal Technology**, Reston, v. 39, n. 4, p. 281-284, 2007.

LAURILA, J. V. et al. The impact of different diagnostic criteria on prevalence rates for delirium. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, Basel, v.16, n. 3, p. 156-162, 2003.

LIPOWSKI, Z. J. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 140, n. 11, p. 1426-1436, 1983.

LIPTZIN, B.; LEVKOFF, S. E. An empirical study of delirium subtypes. **British Journal of Psychiatry**, London, v. 162, p. 843-845, 1992.

LISTON, E. H. Delirium in the aged. **Psychiatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 49-66, 1982.

MACLULLICH, A. M. J. et al. Unraveling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 65, n. 3, p. 229-238, 2008.

MARCANTONIO, E. et al. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fractures repair. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 50, n. 5, p. 850-857, 2002.

MEAGHER, D. J. et al. Motoric subtypes of delirium. **Seminars in Clinical Neuropsychiatry**, v. 5, n. 2, p. 75-85, 2000.

MEAGHER D. J. et al. A new data-based motor subtype schema for delirium. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, Washington, v. 20, n. 2, p. 185-193. 2008.

MEAGHER, D. Motor subtypes of delirium: past, present and future. **International Review of Psychiatry**, Abington, v. 21. n. 1, p. 59-73, 2009.

MEAGHER, D. J. et al. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 71, n. 6, p. 395-403, 2011.

MITTAL D. J. et al. Differences in characteristics and outcomes of delirium as based on referral patterns. **Psychosomatics**, Irvington, v. 47, n. 5, p. 367-375, 2006.

O'KEEFFE S. T. Rating the severity of delirium: the Delirium Assessment Scale. **International Journal Geriatric Psychiatry**, Chichester, v. 9, p. 551-556, 1994.

O'KEEFFE, S. T. et al. Clinical significance of delirium subtypes in older people. **Age and Ageing**, London, v. 28, n. 2, p. 115-119, 1999.

O'MALLEY, G. et al., The delirium experience: a review. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 65, n. 3, p. 22-228, 2008.

OLOFSSON, S. M. et al. A retrospective study of the psychiatric management and outcome of delirium in the cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 4, n. 5, p. 351-357, 1996.

PANDHARIPANDE, P. et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care patients. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 33, n. 10, p. 1726-1731, 2007.

PFISTER, D. et al. Cerebral perfusion in sepsis associated delirium. **Critical Care Forum**, London, v. 12, 2008. Disponível em: <<http://ccforum.com/content/pdf/cc6891.pdf>>. Acesso em : 20 nov. 2012.

ROBINSON, T. N. et al. The motor subtypes of post-operative delirium in older adults. **Archives of Surgery**, v. 146, n. 3, p. 295-300, 2011.

SALLUH, J. et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. **Critical Care Forum**, London, v. 14, n. 6, R210, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220001/pdf/cc9333.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2012.

SANTOS, F. S. et al. Incidence, clinical features and subtypes of delirium in elderly patients treated for hip fractures. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, Basel, v. 20, n. 4, p. 231-237, 2005.

SESSLER, C. N. et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 166, n. 10, p. 1338-1344, 2002.

SIDDIQI, N. et al. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. **Age and Ageing**, London, v. 35, p. 350-364, 2006.

SPRONK, P.E. et al. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 35, n. 7, p. 1276-1280, 2009.

STAGNO, D. et al. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology and treatment response. **Palliative and Supportive Care**, Cambridge, v. 2, n. 2, p. 171-179, 2004.

STRANSKY, M. et al. Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v. 25, n. 6, p. 968-974, 2011.

STROUP, D.F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting: Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, Chicago, v. 283, n. 15, p. 2008-2012. 2000.

VAN DEN BOOGAARD, M. et al. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study. **International Journal of Nursing Studies**, Oxford, v. 49, n. 7, p. 775-783, 2012.

VAN GOOL, W. A. et al. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. **Lancet**, London, n. 375, p. 773-775, 2010.

VAN MUNSTER, B.C. et al. The association between delirium and the apolipoprotein E epsilon 4 allele in the elderly. **Psychiatric Genetics**, London, v. 17, p. 261-266, 2007.

VAN MUNSTER, B. C. et al. Time course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 56, n. 9, p. 1704-1709, 2008.

VAN MUNSTER, B. C. et al. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. **Brain and Cognition**, New York, v. 74, p. 18-23, 2010.

WACKER, P. et al. Delirium: uma perspectiva histórica. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 97-103, 2005.

WONG, C. L. et al. Does this patient have delirium? Value of bedside instruments. **JAMA**, Chicago, v. 304, n. 7, p. 779-786, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The ICD-10 classification of mental and behaviors disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines**. 10th ed. rev. Genève, 1992.

YANG, F. M. et al. Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. **Psychosomatics**, Irvington, v. 50, n. 3, p. 248-254, 2009.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que a dissertação de mestrado intitulada *Subtipos clínicos de delirium e sua relação com a mortalidade: revisão sistemática da literatura*, da autoria de **Ricardo Ávila Chalhub**, foi revisada, do ponto de vista linguístico quanto aos idiomas português e inglês, e normalizada, segundo o que determina a ABNT para trabalhos acadêmicos.

Salvador, 20 de dezembro de 2012.

Nídia Maria Lienert Lubisco
Bibliotecária - CRB-5/211



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>