



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

ANDRÉ FELIPE CARDOSO FERNANDES ROSAS DIAS

**PREVENÇÃO DE *DELIRIUM* EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA**

**RIO DE JANEIRO
2024**

ANDRÉ FELIPE CARDOSO FERNANDES ROSAS DIAS

**PREVENÇÃO DE *DELIRIUM* EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Dr. Aureo do Carmo Filho

Co-orientadora: Dra. Solange Campos Vicentini

**RIO DE JANEIRO
2024**

ANDRÉ FELIPE CARDOSO FERNANDES ROSAS DIAS

**PREVENÇÃO DE DELIRIUM EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 12 de Fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ricardo Antônio Correia Lima
Serviço de Medicina Intensiva e DECIGE - UNIRIO

Prof. Dr. Max Kopti Fakoury
Serviço de Geriatria e DEMEG - UNIRIO

Dr. M.e. Alessandro Rocha Milan de Souza
Serviço de Medicina Intensiva e DECIGE - UNIRIO

Este trabalho é dedicado ao Senhor, que está conosco e nos traz diariamente o pão da vida. À minha família, que foi a pedra fundamental para o meu estabelecimento e crescimento e fonte de tanto amor e exemplos. Aos amigos e mestres que me apoiaram nessa jornada tão extensa e gratificante.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me fornecido um exemplo tão sublime e belo de amor na história de Cristo Jesus e Sua Mãe, o que me traz ânimo, fortaleza e perseverança para batalhar em prol do que acredito.

À minha família, por todo amor, dedicação e cuidado que tiveram comigo, desde quando eu nasci até os dias atuais. Ao André e Marcela, de quem Deus me deu o privilégio de ser filho. Aos meus avós, Boris, Izabel e Norma, que me deram tanto carinho e tantos momentos felizes. Aos meus tios e primos por participarem da minha vida e do meu crescimento.

Aos meus amigos, por terem me motivado e apoiado nos momentos mais difíceis e por terem compartilhado momentos de alegria comigo. Em especial à minha querida Ana, que se fez presente em todos os momentos e me apoiou com tanto carinho.

Aos meus orientadores, Aureo e Solange, por tornarem este trabalho possível com o conhecimento, dedicação e explicações que sempre estiveram prontos a dar.

Aos professores da banca, Ricardo, Max e Alessandro, por terem participado da minha formação acadêmica e por estarem dispostos a novamente contribuir com ela.

À Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e à Escola de Medicina e Cirurgia por proporcionar a oportunidade de obter minha graduação e pelos ensinamentos e laços formados.

“É você que tem poder sobre sua mente - não os eventos exteriores. Perceba isso e você vai encontrar a força”.

Marco Aurélio

RESUMO

O presente trabalho visa delinear estratégias farmacológicas e não-farmacológicas na prevenção de *delirium* em adultos internados em unidade de terapia intensiva, apresentando papel terapêutico, efeitos colaterais e contra-indicações. Para alcançar esses objetivos, fez-se uma revisão narrativa com estudos primários e secundários, usando-se as bases MEDLINE, LILACS e Web of science, obtendo-se 357 artigos. Posteriormente, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão, resultando em 33 artigos científicos. Embora haja divergências quanto à eficácia na literatura, ainda não existem diretrizes estabelecidas para a prevenção farmacológica de *delirium*. Em contrapartida, o pacote ABCDEF possui boa evidência de sua eficácia, constituindo a primeira linha preventiva. A prevenção do *delirium* é uma área em evolução com potencial para melhorar desfechos funcionais em pacientes graves.

Palavras-chave: *Delirium*; Prevenção; Cuidados críticos; Hospitalização; Medicina intensiva.

ABSTRACT

The present paper aims to delineate pharmacologic and non-pharmacologic strategies employed in the prevention of *delirium* in adults in the intensive care unit, showing their therapeutic role, side effects and contraindications. To reach these goals, a narrative review with primary and secondary studies was done, using the MEDLINE, LILACS and Web of Science, with 357 articles found. Subsequently, inclusion and exclusion criteria were applied, resulting in 33 scientific articles. Despite disagreements in literature, there are no established guidelines for the pharmacologic prevention of *delirium* as of now. On the other hand, the ABCDEF bundle has good evidence of its effectiveness, and constitutes the first line of prevention. *Delirium* prevention is an evolving area with potential to improve functional outcomes in critical patients.

Keywords: *Delirium*; Prevention; Critical care; Hospitalization; Intensive medicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fatores de risco e principais desfechos para <i>delirium</i>	13
Figura 2 – Fatores predisponentes e fatores precipitantes para o <i>delirium</i>	14
Figura 3 – Representação da aplicação do CAM-ICU.....	18
Figura 4 – Representação da aplicação do ICDSC.....	19
Figura 5 – As diferentes graduações da Escala de Agitação de Richmond.....	20
Figura 6 – Desfechos comparando ziprasidona, haloperidol e placebo.....	27
Figura 7 – Como a adesão ao pacote ABCDEF afeta desfechos clínicos.....	37
Figura 8 – Metanálise da incidência de <i>delirium</i> com o emprego do pacote ABCDEF.....	38
Figura 9 – Metanálise da mortalidade com o emprego do pacote ABCDEF.....	39
Figura 10 – Comparação da fototerapia com placebo em termos de desfechos clínicos.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

ABCDEF – Assess, prevent, and manage pain; Both spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials; Choice of analgesia and sedation; Delirium: assess, prevent, and manage; Early mobility and exercise; and Family engagement and empowerment

PADIS - Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU

CAM-ICU - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

RCSQ - Richards-Campbell Sleep Questionnaire

RASS – Richmond Agitation and Sedation Scale

IL – Interleucina

TNF – Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	
1.1 CONCEITOS INICIAIS E REVISÃO DE LITERATURA	
1.2 FISIOPATOLOGIA	
1.3 ACHADOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO	
1.4 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS FARMACOLÓGICAS.....	
1.5 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS NÃO-FARMACOLÓGICAS.....	
2. METODOLOGIA	
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	
3.1 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS FARMACOLÓGICAS.....	
3.1.1 Antipsicóticos	
3.1.2 Melatonina e análogos	
3.1.3 Dexmedetomidina.....	
3.1.4 Estatinas.....	
3.1.5 Triptofano	
3.1.6 Tiamina	
3.2 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS NÃO-FARMACOLÓGICAS.....	
3.2.1 Pacote ABCDEF	
3.2.2 Musicoterapia.....	
3.2.3 Higiene do sono.....	
3.2.4 Fototerapia	
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	
REFERÊNCIAS.....	

1. INTRODUÇÃO

O *delirium* é uma condição conhecida e estudada desde a Antiguidade, embora permaneça elusiva até os dias atuais, na medida em que sua fisiopatologia é complexa e apenas vagamente compreendida (1,2). Ainda assim, as contribuições dos médicos gregos antigos, sobretudo Hipócrates, que associou quadros de alteração da consciência e atenção com estados inflamatórios e infecciosos, permanecem importantes para a compreensão das características básicas do *delirium*. De fato, o termo foi usado ainda na Antiguidade pelo estudioso romano Celso, que o utilizou em uma acepção mais ampla, possivelmente para designar vários transtornos mentais em vez de uma entidade nosológica específica (3). Ao longo dos séculos XIX e XX, com o advento da abordagem clínico-patológica, dos diagnósticos sindrômicos e da busca de bases anatômicas e fisiológicas para o desenvolvimento de doenças, o *delirium* passou a ser dividido em três subtipos baseados na atividade motora durante o quadro: hipoativo, misto e hiperativo (3).

Delirium é uma síndrome clínica de disfunção cerebral caracterizada por estado mental oscilante, redução da atenção e alteração do nível de consciência ou desorganização do pensamento, consequente a uma injúria orgânica aguda. É importante considerar a história clínica do paciente, excluir doenças psiquiátricas e considerar quadros demenciais prévios ao considerar o diagnóstico. Embora seja foneticamente semelhante à palavra delírio, são apenas parônimos, e não sinônimos, já que delírio denota uma ideia falsa da qual uma pessoa não pode ser dissuadida, ao passo que *delirium* é um distúrbio decorrente de uma lesão orgânica (4).

Assim, a 5ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), já validada, publicada em 2013, define o *delirium* a partir de 5 características: [1] distúrbio da atenção (habilidade reduzida para direcionar, focar, sustentar e alterar a atenção) e consciência; [2] distúrbio de desenvolvimento agudo (usualmente de horas a alguns dias), que representa uma mudança do estado basal e tende a flutuar ao longo do dia; [3] distúrbio da cognição (déficit de memória, desorientação, alterações na linguagem e percepção); [4] um distúrbio que não pode ser explicado a partir de um transtorno neurocognitivo pré-existente, em evolução ou previamente estabelecido e que não ocorre na vigência de um estado reduzido de excitação, como o coma; e [5] quando há evidência etiológica, a partir de história

médica ou familiar, exame físico ou exames laboratoriais que o distúrbio é causado por condição médica, intoxicação por substâncias, abstinência ou efeito colateral de medicamento (5).

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é uma ala hospitalar dedicada ao cuidado e monitoramento de pacientes críticos. Eles geralmente apresentam lesões orgânicas potencialmente letais e necessitam de suporte avançado de vida, como ventilação mecânica, drogas vasoativas, diálise e sedação. Assim, esses indivíduos são vulneráveis a injúrias orgânicas e particularmente susceptíveis a desenvolver *delirium*, sendo a disfunção aguda cerebral mais comum nesse âmbito (6).

Em uma metanálise composta por 27.342 pacientes internados em UTIs, estimou-se a prevalência de 31% de *delirium*, com predomínio do subtipo hipoativo, de diagnóstico mais difícil, pois o indivíduo tem redução da resposta a estímulos, podendo haver sub-diagnósticos (7). Não obstante as estimativas variáveis, há consenso que o *delirium* é uma condição com impactos significativos na terapêutica, prognóstico, tempo de internação e custos hospitalares, devido a maior necessidade de sedação, ventilação mecânica e administração de fármacos (8).

O prognóstico dos pacientes com *delirium* é significativamente pior do que aqueles sem a condição. O delirium foi associado a maior duração da ventilação mecânica (9,1 contra 4,9 dias, p valor $< 0,01$), maior período de internação na UTI (12,2 contra 7,4 dias, p valor $< 0,01$), maior uso de sedativos e custos com hospitalização (9,10). Além disso, mesmo a duração do *delirium* em si representa um fator associado a desfechos negativos, com mortalidade de 39% para pacientes com três ou mais dias de *delirium* contra 14,5% para os que tiveram até um dia (11).

Além disso, o *delirium* também está associado a sequelas neurológicas, cognitivas e até mortalidade elevada, mesmo nos casos em que há remissão do quadro e levando-se em conta seis meses desde a ocorrência do episódio, com um aumento de até 3,2 vezes na mortalidade por todas as causas (11). O *delirium* pode causar ou agravar incapacidade funcional, demência precoce e distúrbios cognitivos. Por isso, o *delirium* é uma condição que altera de maneira significativa o prognóstico de pacientes internados (12,13)

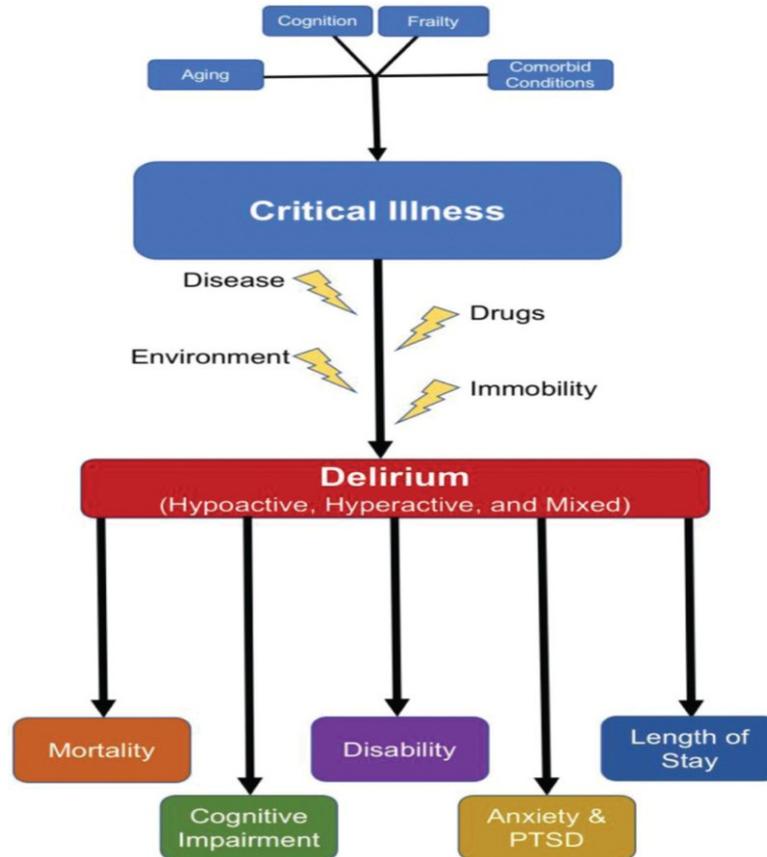


Figura 1 – Fatores de risco e principais desfechos para *delirium*. (14)

Outrossim, pacientes de todas as faixas etárias podem desenvolver quadros de *delirium* na internação. Contudo, trata-se de uma condição que afeta primariamente populações vulneráveis, como idosos, principalmente com comorbidades, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), demência, tabagismo e alcoolismo (15). Esses são fatores de risco predisponentes ou não-modificáveis, inerentes à condição de saúde do paciente antes da internação. Em paralelo, há os fatores de risco precipitantes ou modificáveis do *delirium*, associados à internação, tais como: ventilação mecânica, coma, politrauma, insuficiência respiratória aguda, falência múltipla de órgãos e uso de benzodiazepínicos (1,15).

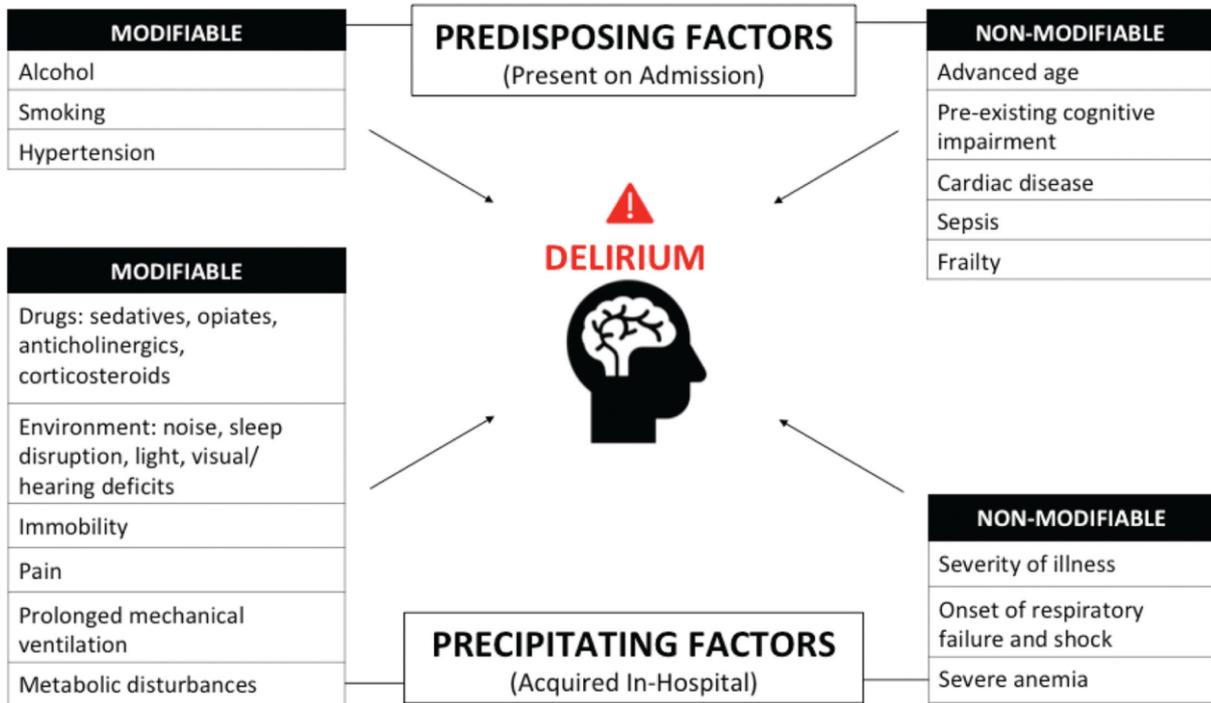


Figura 2 – Fatores predisponentes e fatores precipitantes para o *delirium*. (14)

Tendo em vista os fatores de risco para o desenvolvimento do *delirium*, torna-se possível adotar estratégias preventivas apropriadas, considerando-se o quadro clínico do paciente no momento da internação e sua história patológica pregressa. Nesse sentido, algumas abordagens não-farmacológicas relativamente simples, como a manutenção da iluminação nos leitos de acordo com o ciclo circadiano, a remoção de cateteres quando não forem mais necessários, o diálogo diário com o paciente e o incentivo às visitas de familiares, são capazes de prevenir e até mitigar quadros de *delirium* (14,16,17). Em outro plano, as medidas farmacológicas preventivas incluem o controle adequado de queixas álgicas, a fim de diminuir sedação quando possível, evitar o uso desenfreado de benzodiazepínicos, tratar infecções hospitalares e otimizar os medicamentos administrados, haja vista que a polifarmácia já foi validada como fator de risco para o desenvolvimento de *delirium* (1,15,18).

Evidencia-se que o *delirium* é um problema de saúde orgânica impactante nas unidades de terapia intensiva. O estudo e a adoção de medidas preventivas configura-se como condição imprescindível para evitar o agravamento de doenças e a deterioração da saúde dos pacientes internados, sobretudo os vulneráveis, já que o *delirium* pode ser prevenido em até 40% dos casos (19). As atuais lacunas de

conhecimento, divergências e resultados conflitantes são um convite à pesquisa sobre o *delirium* e representam uma oportunidade para expandir o conhecimento científico e aprimorar os protocolos e tratamentos disponíveis.

Assim, o presente estudo visa delinear estratégias farmacológicas e não-farmacológicas empregadas na prevenção de *delirium* em adultos internados em unidade de terapia intensiva. Desse modo, pretende-se apresentar seu papel terapêutico, efeitos colaterais e desfechos relatados na literatura.

O *delirium* é capaz de causar consequências psicológicas, neurológicas e sistêmicas que impactam o tratamento clínico e prognóstico dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva, tornando-se imperioso adotar estratégias preventivas a fim de evitar desfechos indesejáveis, como internação prolongada, agravamento de quadros demenciais, declínio cognitivo a longo prazo e óbito precoce (12,13). Embora haja estratégias simples eficazes para evitar o desenvolvimento de quadros de *delirium*, mesmo nos pacientes que se enquadram nos grupos de risco (16,17), ainda é uma condição de elevada prevalência nas unidades de terapia intensiva, sobretudo em grupos demográficos vulneráveis e/ou pacientes em situações críticas. Assim, medidas preventivas tornam-se imprescindíveis, pois o *delirium*, em especial a sua forma hipoativa, é frequentemente uma condição de difícil detecção, o que faz com que seja tardiamente diagnosticado. Portanto, uma revisão da literatura disponível acerca dessa condição é de suma relevância, já que contribui para trazer à tona a discussão sobre tal temática e evidenciar as estratégias clínicas mais apropriadas para a prevenção dos quadros de *delirium* em pacientes hospitalizados.

1.1 CONCEITOS INICIAIS E REVISÃO DE LITERATURA

Existem divergências entre as diferentes sociedades médicas sobre as melhores condutas para prevenir *delirium*. Embora haja consenso que o controle das queixas álgicas, sedação leve e medidas não-farmacológicas sejam as principais medidas, há divergências quanto ao uso de fármacos especificamente para a prevenção de *delirium*. Nenhuma sociedade médica atualmente recomenda o uso corriqueiro de medidas farmacológicas para a prevenção de *delirium* (20). Ainda, há uma heterogeneidade entre os ensaios clínicos randomizados que avaliam *delirium*, a despeito da tentativa de abordar o tema e chegar a um consenso, devido aos

diferentes períodos de avaliação de delirium, populações avaliadas, métodos estatísticos empregados e desfechos avaliados. Por isso, uma revisão de 2021 recomendou uma maior padronização dos ensaios, a fim de aprimorar a qualidade dos ensaios individuais e facilitar a comparação entre estudos (21).

1.2 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do *delirium* permanece elusiva, haja vista que envolve múltiplas alterações complexas a nível orgânico, porém propõe-se que a desregulação de neurotransmissores e a inflamação desempenham papéis-chave no processo (22). O sistema reticular ascendente, cujo propósito é manter a vigília por meio da sua neurotransmissão, é suscetível à disfunção por neuroinflamação e estresse oxidativo (23).

Múltiplos neurotransmissores são liberados pelo SRA, como acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina e histamina (24). Como são vias importantes para a manutenção da atenção, desequilíbrios podem causar confusão aguda. Nesse sentido, com a afecção do SRA, há uma redução do funcionamento dos neurônios colinérgicos que desempenham um papel importante na manutenção da consciência, pois regulam o sistema reticular ascendente, responsável pela manutenção da vigilância e alerta (25,26). Uma redução da função colinérgica, precipitada por doenças ou drogas anticolinérgicas, pode causar confusão aguda. Reduzindo a função colinérgica, há aumento nos níveis de glutamato, dopamina e norepinefrina no cérebro. O aumento de dopamina noradrenalina estão associados a quadros de *delirium* hiperativo, o que indica que essas substâncias podem desempenhar um papel inverso ao da acetilcolina na patogênese do *delirium*, algo que tem respaldo farmacológico e neuroanatômico. Outros fatores envolvidos na etiologia do *delirium* são os neuropeptídeos, que manifestam uma alteração de seus níveis no líquido na vigência do transtorno (1).

Além disso, a liberação de mediadores inflamatórios, com a formação de espécies reativas de oxigênio, altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica, com conseqüente hipoperfusão cerebral, mais pronunciada em regiões subcorticais e occipitais, o que implica que o delirium é um distúrbio generalizado da consciência (14). A liberação de citocinas inflamatórias pode alterar toda a dinâmica cerebral. Hong et al associaram a expressão do fator de transcrição inflamatório NF-κB à

inibição de repressores do ciclo circadiano (27). Algumas citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 e interleucina-6, bem como proteína C reativa, procalcitonina e cortisol também se encontram aumentados em pacientes com quadros de *delirium* (1,20). Nesse sentido, a proteína C reativa é um marcador inflamatório associado a menos dias livres de *delirium* (1,28) e níveis elevados de procalcitonina estão associados a duração prolongada da disfunção neurológica (1). As citocinas inflamatórias IL-6, IL-8, IL-1 e TNF- α estão associadas a dano endotelial, formação de trombina e disfunção microvascular (29).

Visto isso, é possível afirmar que o *delirium* é um processo multicausal, porém cuja compreensão avança à medida que a neurofisiologia e a imunologia desvendam os mecanismos que mantêm a vigília e a atenção.

1.3 ACHADOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

Atualmente, de 20 a 80% dos pacientes internados em UTIs experimentam *delirium*, o qual está associado a maior mortalidade, maior tempo de internação, disfunção cognitiva e maiores custos hospitalares (30–32). Como uma parcela significativa dos pacientes que experimentam um episódio de *delirium* apresentam a forma hipoativa, até 84% destes casos podem não ser diagnosticados (33).

Ainda que nem todos os fatores de risco para *delirium* sejam modificáveis, o reconhecimento precoce é capaz de igualar o prognóstico dos pacientes com *delirium* àquele dos pacientes que não o desenvolvem. Nesse sentido, ferramentas de detecção, embora destinadas ao diagnóstico da condição, também são capazes de fornecer informações importantes acerca do prognóstico e risco de desenvolvimento de *delirium* por pacientes que ainda não o desenvolveram, mas apresentam fatores de risco para tal. Portanto, as ferramentas e questionários de triagem devem integrar a prevenção, já que fornecem tais informações aos profissionais em tempo real e sem ônus financeiro (34).

A principal ferramenta de diagnóstico do *delirium* é Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), um questionário validado internacionalmente, inclusive no Brasil, de aplicação rápida e prática, com boas propriedades psicométricas (35). Nesse questionário, a avaliação clínica da alteração do status mental, a avaliação da atenção, da Escala de Agitação e

Sedação de Richmond (RASS) e do conteúdo do pensamento são usados para avaliar delirium. É importante destacar a necessidade de alterações bruscas e agudas, pois de outra maneira pode tratar-se de um processo demencial crônico, algo diferente de delirium (30).

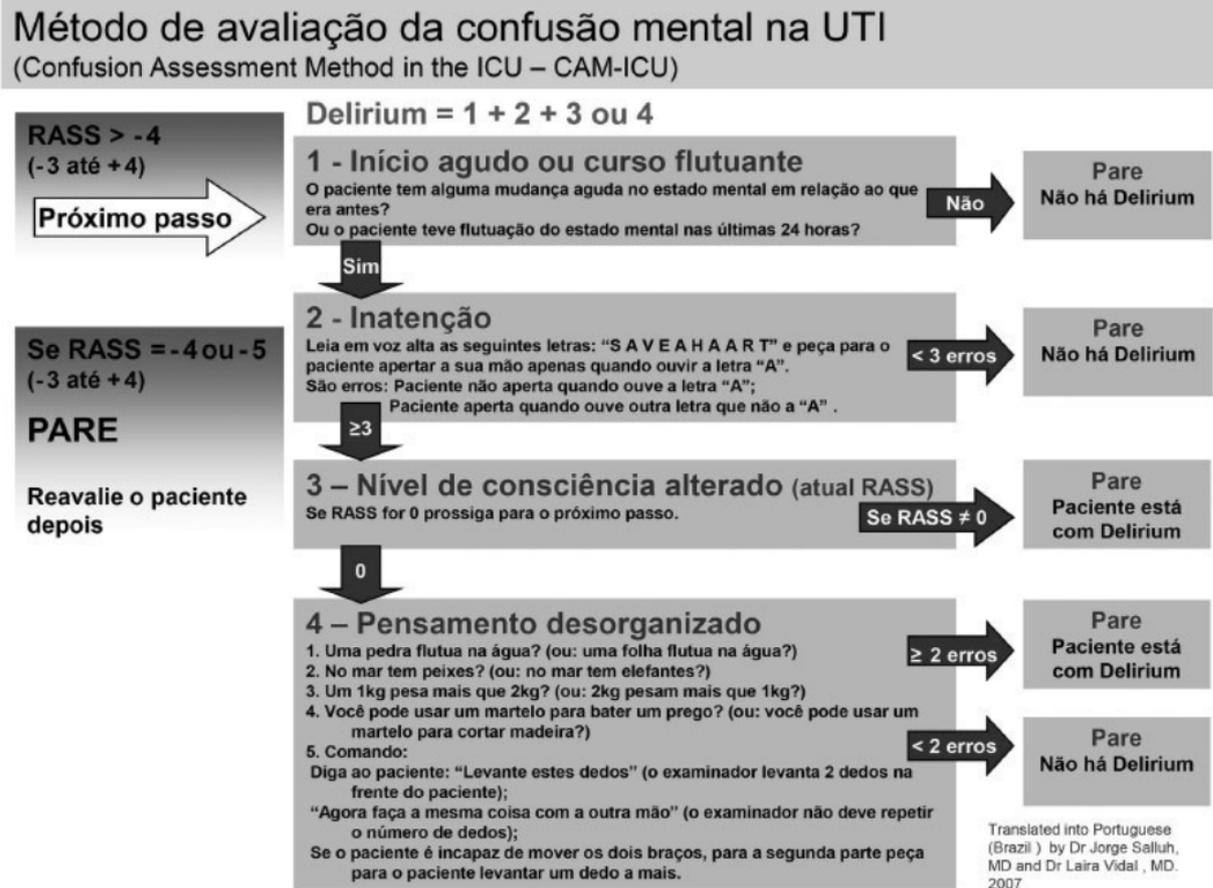


Figura 3 – Representação da aplicação do CAM-ICU. (36)

Caso o paciente não seja cooperativo, o Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) pode ser aplicado a partir de observação clínica. A partir dessa lista, é possível diagnosticar tanto *delirium* quanto *delirium* subsindrômico, o que permite fornecer cuidados adequados para casos menos graves (32).

Tufts Medical Center

Intensive Care Delirium Screening Checklist Worksheet (ICDSC)

- Score your patient over the entire shift. Components don't all need to be present at the same time.
- Components #1 through #4 require a focused bedside patient assessment. This cannot be completed when the patient is deeply sedated or comatose (ie, SAS = 1 or 2; RASS = -4 or -5).
- Components #5 through #8 are based on observations throughout the entire shift. Information from the prior 24 hrs (ie, from prior 1-2 nursing shifts) should be obtained for components #7 and #8.

1. Altered level of consciousness		NO	0	1 Yes
Deep sedation/coma over entire shift [SAS = 1, 2; RASS = -4, -5]	= Not assessable			
Agitation [SAS = 5, 6, or 7; RASS = 1-4] at any point	= 1 point			
Normal wakefulness [SAS = 4; RASS = 0] over the entire shift	= 0 points			
Light sedation [SAS = 3; RASS = -1, -2, -3];	= 1 point (if no recent sedatives) = 0 points (if recent sedatives)			
2. Inattention		NO	0	1 Yes
Difficulty following instructions or conversation, patient easily distracted by external stimuli. Will not reliably squeeze hands to spoken letter A: S A V E A H A A R T				
3. Disorientation		NO	0	1 Yes
In addition to name, place, and date, does the patient recognize ICU caregivers? Does patient know what kind of place they are in? (list examples: dentist's office, home, work, hospital)				
4. Hallucination, delusion, or psychosis		NO	0	1 Yes
Ask the patient if they are having hallucinations or delusions. (eg, trying to catch an object that isn't there). Are they afraid of the people or things around them?				
5. Psychomotor agitation or retardation		NO	0	1 Yes
Either (a) Hyperactivity requiring the use of sedative drugs or restraints in order to control potentially dangerous behavior (eg, pulling IV lines out or hitting staff) OR (b) Hypoactive or clinically noticeable psychomotor slowing or retardation				
6. Inappropriate speech or mood		NO	0	1 Yes
Patient displays: inappropriate emotion; disorganized or incoherent speech; sexual or inappropriate interactions; is either apathetic or overly demanding				
7. Sleep-wake cycle disturbance		NO	0	1 Yes
Either: frequent awakening/< 4 hours sleep at night OR sleeping during much of the day				
8. Symptom fluctuation		NO	0	1 Yes
Fluctuation of any of the above symptoms over a 24 hr period.				
	TOTAL SHIFT SCORE:			
				(0 – 8)

Score	Classification
0	Normal
1-3	Subsyndromal delirium
4-8	Delirium

Figure 1 Intensive Care Delirium Screening Checklist worksheet.¹⁴
 Abbreviations: ICU, intensive care unit; IV, intravenous; RASS, Richmond Agitation-Sedation Scale; SAS, sedation-agitation scale.
 Adapted from Bergeron et al (Intensive Care Med. 2001;27(5):859-864) and Quimet et al (Intensive Care Med. 2007;33(6):1007-1013).

Figura 4 – Representação da aplicação do ICDSC. (37)

Conhecer e identificar adequadamente os fatores de risco do *delirium* é importante a fim de facilitar o emprego de medidas preventivas para os pacientes que mais as necessitam. Os principais fatores de risco são utilizados no modelo “Early PRediction of *DELIRium* in ICu patients” ((E)-PRE-DELIRIC), que consiste em 9 fatores preditores: idade, história pregressa de disfunção cognitiva, história de abuso de álcool, ureia, classe de admissão, admissão emergencial, pressão arterial média, uso de esteroides e falência respiratória. Tal modelo é capaz de estabelecer um perfil de risco para *delirium* na admissão hospitalar na UTI (35).

A partir das ferramentas de diagnóstico, é possível classificar o *delirium* em hipo e hiperativo, dependendo do comportamento psicomotor. Nesse sentido, uma avaliação positiva no CAM-ICU associada a um RASS positivo diagnostica *delirium* hiperativo, o qual apresenta sintomatologia mais visível, caracterizada por agitação, irritabilidade e labilidade emocional, mas possui melhor prognóstico. Em contrapartida, o CAM-ICU positivo associado a um RASS negativo diagnostica o *delirium* hipoativo, caracterizado por letargia, resposta reduzida a estímulos, sonolência e apatia (32,36).

Pontos	Termo	Descrição
+ 4	Combativo	Claramente combativo, violento, representando risco para a equipe
+ 3	Muito agitado	Puxa e remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
+ 2	Agitado	Movimentos desaproprados frequentes, briga com o ventilador
+ 1	Inquieto	Apresenta movimentos, mas que não são agressivos ou vigorosos
0	Alerta e calmo	
- 1	Sonolento	Adormecido, mas acorda ao ser chamado (estímulo verbal) e mantém os olhos abertos por mais de 10 segundos
- 2	Sedação leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos
- 3	Sedação moderada	Movimentação ou abertura ocular ao estímulo verbal (mas sem contato visual)
- 4	Sedação intensa	Sem resposta ao ser chamado pelo nome, mas apresenta movimentação ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
- 5	Não desperta	Sem resposta ao estímulo verbal ou físico

Traduzido de: Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. São Paulo Med J. 2008;126(4):215-9.⁽⁴⁵⁾

Figura 5 – As diferentes graduações da Escala de Agitação e Sedação de Richmond. (36)

A manutenção da sedação apropriada é de suma importância para evitar o *delirium* e outros desfechos negativos nas UTIs. A RASS é considerada a ferramenta mais efetiva para avaliar a sedação e pode avaliá-la qualitativamente a partir de escores, que variam de -5 (nenhuma resposta a estímulos) a +4 (paciente combativo, que coloca em risco a equipe médica). A meta para a sedação é -2, com o intuito de manter o paciente adormecido, mas despertável com estímulo sonoro e capaz de fazer contato visual com o examinador. Com isso, pode haver manutenção do ciclo de sono-vigília e redução gradual da sedação de modo a evitar *delirium* (32).

Embora alguns profissionais de saúde acreditem que a aplicação de ferramentas de diagnóstico validadas para o *delirium* seja pouco prático e que a condição possa ser diagnosticada por observação casual, um estudo mostrou que apenas 35% dos enfermeiros e 25% dos médicos conseguiam diagnosticar *delirium* dessa maneira. Portanto, a implementação do CAM-ICU é importante para garantir o diagnóstico apropriado e evitar falsos-negativos (14).

1.4 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS FARMACOLÓGICAS

Ainda não foi estabelecido um tratamento farmacológico para prevenção do *delirium*, tendo em vista que seu mecanismo fisiopatológico é apenas vagamente compreendido, e o uso de fármacos deve considerar tanto seus efeitos benéficos quanto potenciais efeitos colaterais, especialmente considerando pacientes vulneráveis em UTI (32).

O haloperidol é um antipsicótico típico, ou de 1ª geração, cujo mecanismo de ação é por meio da sua ação antagonista do receptor D2. É metabolizado pelo

sistema de citocromo P450 do fígado. Seus principais efeitos colaterais incluem agitação psicomotora, insônia, cefaleia, ansiedade, acatisia, sintomas extrapiramidais e cardiotoxicidade, como aumento do intervalo QTc, Torsades de Pointes e bradicardia (38).

A quetiapina, o aripiprazol e a ziprasidona são antipsicóticos de 2ª geração prescritos para pacientes com delirium em UTIs. Eles possuem um efeito serotoninérgico além do efeito dopaminérgico, por isso acarretam com menor frequência síndrome extrapiramidal (39).

A melatonina é um neuro-hormônio endógeno liberado pela glândula pineal com papel na regulação do ritmo circadiano e na modulação de respostas inflamatórias e imunes. A melatonina possui efeitos antioxidantes, o que a torna capaz de proteger contra radicais livres e fornecer neuroproteção. Há associação de níveis reduzidos de melatonina com o desenvolvimento de *delirium*. Também há associação de distúrbios do sono com o *delirium*, motivo pelo qual surgiu a hipótese de que a melatonina poderia remediar o *delirium* tanto por melhorar os padrões de sono, por seu efeito antioxidante e por poder ser empregada em substituição aos benzodiazepínicos (40).

Vale ressaltar que, embora o uso de benzodiazepínicos esteja associado ao desenvolvimento de *delirium* e deva ser evitado quando possível, deve-se destacar que o *delirium* decorrente da abstinência alcóolica ou de benzodiazepínicos deve ser tratado com esta classe de medicação (41).

Devido ao papel da orexina no controle do despertar no hipotálamo e dos neurônios que a contêm no metabolismo, resposta ao estresse e ciclo circadiano, substâncias que interagem com os receptores de orexina foram aprovadas como terapias para distúrbios de sono, o que é o caso do suvorexanto, um antagonista do receptor de orexina aprovado nos EUA e no Japão. Seu mecanismo de ação é impedir a ligação de orexina aos seus receptores, suprimindo o despertar (42).

A ramelteona é um agonista sintético dos receptores 1 e 2 de melatonina aprovada para o tratamento de insônia nos EUA. Devido à sua capacidade demonstrada de melhorar parâmetros do sono como tempo total e latência do sono, é uma substância testada na prevenção de delirium, haja vista que distúrbios do sono podem precipitar delirium, principalmente nas UTIs, onde os pacientes experimentam redução da duração total, do estágio 3 (ondas lentas), REM (*rapid eye movement*), fragmentação e alteração do ritmo circadiano (43).

A dexmedetomidina é um agonista adrenérgico alfa-2 altamente seletivo com propriedades sedativas, analgésicas e ansiolíticas. É capaz de promover o sono sem causar depressão respiratória. Inibe os neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus* e, assim, induz o sono REM e o sono não-REM nas fases I-III. Sua administração é parenteral por via intravenosa, e é metabolizada pelo fígado. Devido ao seu poder de aliviar os sintomas de *delirium* sem causar sedação profunda, efeitos colaterais mais brandos em relação aos antipsicóticos, poucas interações medicamentosas e efeito analgésico, reduzindo, então, o uso de opioides, a dexmedetomidina possui um perfil farmacológico favorável para ensaios de prevenção de *delirium*. Os principais efeitos colaterais da dexmedetomidina são devido ao seu efeito inibitório da atividade simpática, o que pode causar hipotensão e bradicardia (44,45).

As estatinas são medicamentos utilizados para tratar dislipidemias, mas possuem efeitos anti-inflamatórios independentes (46). Devido aos achados que associam inflamação ao *delirium*, as estatinas foram testadas como potenciais terapias devido aos seus efeitos pleiotrópicos, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-trombóticas (46,47).

O triptofano é um aminoácido precursor da serotonina e da melatonina, sendo ambas substâncias importantes para a cognição e atenção. Devido à existência de estudos avaliando a eficácia da melatonina na prevenção de *delirium* e níveis séricos reduzidos de triptofano em pacientes com *delirium*, surgiu a hipótese de que a sua suplementação poderia prevenir o quadro (48).

A tiamina é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B que atua como cofator no complexo piruvato desidrogenase e alfa-cetoglutarato desidrogenase. É uma enzima chave na glicólise, na função mitocondrial, na síntese e equilíbrio de neurotransmissores excitatórios e inibitório e na ação do antioxidante glutatona. Apresenta, então, potencial para corrigir desequilíbrios da neurotransmissão, inflamação e de estresse oxidativo. A deficiência de tiamina foi reportada em 20% dos pacientes com sepse e 25% dos pacientes pós-operados de gastrectomia (49).

Segundo o Guideline Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU (PADIS) de 2018, há uma sugestão para não se utilizar haloperidol, antipsicóticos atípicos, dexmedetomidina, estatinas ou cetamina para prevenir *delirium* em pacientes críticos, embora essa recomendação seja feita com evidência de qualidade muito baixa. No entanto, há

recomendação a favor de dexmedetomidina em pacientes agitados que estão em processo de desmame da ventilação mecânica, com baixa qualidade de evidência (1). Embora certos medicamentos, como anticolinérgicos e benzodiazepínicos estejam associados ao desenvolvimento de *delirium*, um protocolo para a sua redução não se mostrou eficaz em prevenir a condição (50).

1.5 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS NÃO-FARMACOLÓGICAS

As intervenções não-farmacológicas que primam por reduzir os fatores de risco modificáveis de *delirium* estão significativamente associadas a uma menor incidência e duração do *delirium*, a uma duração reduzida de ventilação mecânica, a menos dias de internação na UTI e a menor mortalidade. Ademais, são intervenções sem quaisquer efeitos adversos e cuja adoção é financeiramente acessível, além de potencialmente reduzir custos de internação e assistência médica (32).

Como existem muitas divergências na literatura quanto ao uso de medidas farmacológicas para a prevenção de *delirium*, há um consenso de que independentemente das circunstâncias, as medidas não-farmacológicas devem ser adotadas como prioridade para a prevenção de *delirium* nas UTIs (35).

Incluem intervenções múltiplas, como reorientação, estímulos cognitivos, uso de relógios e calendários, visitas familiares, troca de cateteres, minimização de ruídos e luzes, redução da sedação, evitação de imobilização prolongada por meio de reabilitação fisioterapêutica e exercícios e melhora de hipoacuidade visual e/ou hipoacusia pelo emprego de óculos e dispositivos auditivos (19,30,32).

O pacote “ABCDEF” é um acrônimo para “Assess, prevent, and manage pain; Both spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials; Choice of analgesia and sedation; Delirium: assess, prevent, and manage; Early mobility and exercise; and Family engagement and empowerment” (1,14). Pode ser traduzido como: “avaliação, prevenção e manejo da dor”, “testes de despertar e respiração espontâneos”, “adequada analgesia e sedação”, “identificação, prevenção e controle do *delirium*”, “mobilização e exercício precoces” e “fortalecimento e envolvimento familiar no cuidado” (51).

A primeira letra do pacote envolve avaliar, prevenir e gerenciar a dor. Tendo em vista que a dor inadequadamente tratada pode causar *delirium*, é importante monitorar a dor e fornecer analgesia apropriada. Para avaliar a dor, a

anamnese e ferramentas, como a Escala Comportamental da Dor, podem ser usados em pacientes lúcidos e naqueles incapazes de comunicação, respectivamente (14,32,51).

A letra “B” se refere ao despertar e à respiração espontâneos. Para tal, uma interrupção diária da sedação e da administração de opioides deve ser feita, com o intuito de minimizar o suporte ventilatório por alguns períodos de tempo. Esta é uma intervenção com evidência científica de diminuir o tempo de ventilação mecânica, reduzir complicações associadas à ventilação mecânica e reduzir custos. Conciliando ambas as intervenções, é possível reduzir o tempo de internação na UTI, o tempo de ventilação mecânica e reduzir a mortalidade nos 12 meses seguintes à internação (14,32,51).

A letra “C” se refere à escolha da analgesia e sedação. A escolha apropriada da sedação é importante para evitar agitação psicomotora e manter o paciente sem dor, mas sem sedação profunda (RASS<-4), algo associado ao desenvolvimento de *delirium* do tipo hipoativo. Por isso, o uso de escalas padronizadas para avaliar a sedação, como a Escala de Agitação de Richmond (RASS), devem ser usadas diariamente para avaliar o nível de sedação, sendo a meta manter o paciente adormecido mas facilmente despertável (14,32,51).

A letra “D” envolve a avaliação do *delirium* por meio de uma ferramenta de diagnóstico validada. Tais ferramentas são o CAM-ICU e o ICDSC. Ambas são capazes de avaliar características-chave do *delirium* e possuem altas sensibilidade e especificidade. No caso do CAM-ICU, essas são de 80% e 95,9%, respectivamente. No ICDSC, 74% e 81,9%, respectivamente. O CAM-ICU avalia se houve uma mudança aguda do estado mental, inatenção, pensamento desorganizado e alteração do nível de consciência. É indicado para pacientes capazes de responder ao entrevistador. O ICDSC avalia alteração do nível de consciência, inatenção, sintomas psicóticos, agitação ou inércia psicomotora, fala ou afeto inapropriado, distúrbio do ciclo vigília-sono e intermitência dos sintomas. Pode ser aplicado em pacientes que não interagem com o examinador. Já que os examinadores só detectam *delirium* de 28 a 35% das vezes sem o emprego dessas ferramentas, seu uso é imprescindível para evitar falsos-negativos e o agravamento do quadro clínico dos pacientes críticos (14,32,51).

A letra “E” significa mobilização e exercícios precoces. Tais medidas envolvem uma gama de atividades, que variam de manter o paciente sentado no

leito a deambular com auxílio. É factível com apoio da equipe multidisciplinar, e diminui os dias de *delirium*, de ventilação mecânica, permanência na UTI e permanência hospitalar. Associada à letra “B”, os despertares espontâneos são ocasiões propícias para mobilizar o paciente, com melhores resultados funcionais em longo prazo após alta hospitalar. A atividade física possui efeitos neuroprotetores, pois aumenta a liberação de neurotransmissores, mediadores anti-inflamatórios, facilita a transmissão sináptica, aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, melhora a cognição e a eficiência da extração de oxigênio (14,32,51).

A letra “F” promove a participação e o contato com a família como um importante fator para a prevenção do *delirium*, já que podem reduzir o estresse e fornecer estímulos sociais e cognitivos para os pacientes. Não obstante isso, nas UTIs o contato com familiares é limitado, devido às precauções de contato, rotinas da equipe clínica e pela maneira como as UTIs são organizadas, com visitas restritas a alguns horários e a poucos visitantes por dia. Incorporar familiares ao cuidado de pacientes pode ser desafiador, considerando que frequentemente são pessoas sem treinamento em saúde. No entanto, familiares e amigos podem fornecer informações valiosas à equipe multidisciplinar, como comorbidades, medicações de uso contínuo e história clínica do paciente. Além disso, incorporar familiares pode melhorar a percepção do cuidado e reduzir estresse psicológico, bem como favorecer a comunicação com a equipe médica. Para isso, é importante utilizar uma linguagem objetiva, concisa e clara, evitando complexidades no discurso (14,32,51).

O exame físico é uma ocasião propícia para interagir, orientar, explicar o quadro clínico, informar sobre o ambiente hospitalar, avaliar hidratação, diurese e função intestinal, e adequar a iluminação. Todas essas medidas são eficazes em prevenir *delirium* (19). Exames físicos diurnos e noturnos, nos quais se aplica o CAM-ICU, permitem uma avaliação mais abrangente e o maior controle da evolução clínica do paciente, haja vista o caráter oscilante do *delirium*, o que favorece a prevenção e o tratamento precoce (30,33).

Os distúrbios do sono são prevalentes em pacientes críticos (14), e podem acarretar desfechos indesejáveis como colapso de vias aéreas, distúrbios hormonais e *delirium* (18).

O questionário de Richards Campbell foi validado contra a polissonografia, o padrão ouro para avaliar sono, e é a principal ferramenta empregada nas UTI para avaliar a qualidade do sono (36).

Chlan et al demonstraram uma redução na ansiedade, dor, atividade do sistema nervoso simpático e atenuação de mediadores inflamatórios em pacientes críticos sob ventilação mecânica por meio da escuta de músicas. Embora isso possa sustentar a hipótese de que a música reduza neuroinflamação, o papel da música na prevenção do *delirium* ainda não foi bem estabelecido (52).

As alterações de ritmo circadiano desempenham um papel importante na patogênese do *delirium* e são preveníveis. As UTIs são ambientes com iluminação artificial, nos quais os pacientes não recebem estímulo luminoso solar e, portanto, não estão expostos às variações diárias de luminosidade. Isso é algo que favorece a desregulação na secreção de melatonina e a desregulação circadiana, tendo em vista que a luz natural é o principal regulador do ciclo circadiano. Nesse sentido, a fototerapia já foi testada em populações não-críticas, com eficácia em distúrbios psiquiátricos e *jet lag* (53).

2. METODOLOGIA

Para alcançar os objetivos desta pesquisa, optou-se por realizar uma revisão narrativa. A escolha da revisão de literatura deveu-se ao aumento das publicações sobre a prevenção de *delirium* nos últimos anos, com a consequente necessidade de avaliar e sintetizar seus dados, assim como identificar áreas onde a evidência científica ainda é insuficiente, sendo necessário mais pesquisas. Diferentemente da revisão sistemática, a revisão narrativa não precisa seguir um protocolo de pesquisa rigoroso, conseguindo responder uma questão ampla, podendo ou não especificar as bases de dados e critérios de seleção, assim como não busca avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos e pode apresentar elevado risco de viés (54). Desse modo, a fim de reduzir o viés deste trabalho, integraram-se estudos de diferentes delineamentos, primários e secundários, de forma objetiva e definiu-se uma estratégia de busca para a coleta de dados.

Em vista disso, este trabalho foi estruturado em cinco fases sequenciais, foram elas: elaboração da pergunta norteadora, pesquisa de trabalhos científicos na literatura, leitura dos artigos, análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados. Assim, sintetizaram-se os conhecimentos disponíveis na literatura científica acerca da prevenção do *delirium* em pacientes internados em UTI, bem

como suas aplicabilidades a partir de informações experimentais e não-experimentais.

Dessa forma, a pergunta norteadora da revisão narrativa foi definida como: “Quais são os métodos para evitar o desenvolvimento de *delirium* nas unidades de terapia intensiva em pacientes adultos?”. A partir da formulação da pergunta, foi realizada uma estratégia de busca nas seguintes bases de dados: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Web of Science (WoS). A seguir, foram utilizados os descritores: “*Delirium*”, “Prevenção”, “Unidade de terapia intensiva” e “adultos”. Também foram pesquisados artigos livremente para fornecer o embasamento teórico deste estudo.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês ou espanhol; Tipos de estudos: coorte prospectiva, ensaio clínico não-randomizado e randomizado, revisão sistemática, metanálise e caso-controle; Artigos na íntegra de acesso livre; Artigo publicado de julho de 2012 a julho de 2023.

Os critérios de exclusão foram: artigos que versam sobre prevenção de *delirium* fora do âmbito da UTI; duplicatas; trabalhos que versam sobre *delirium* na população pediátrica ou em gestantes; estudos que englobam condutas cirúrgicas e/ou anestésicas intra-operatórias; pesquisa que envolvem questionário aplicado a profissionais; protocolos de pesquisa; versões antigas de artigos que foram atualizados; trabalhos que versam sobre tratamento, incidência, associação entre *delirium* e doenças, mas sem abordar prevenção; estudos que envolvem populações com quadros psiquiátricos prévios ou usuários de drogas.

Desta feita, foram obtidos 357 artigos. Todas as referências foram compiladas no software Mendeley Reference Manager e, posteriormente, removeram-se as duplicatas, encontrando-se 66 delas. Em seguida, foram lidos os títulos e resumos dos 291 artigos restantes, sendo excluídos 236 por não se adequarem aos critérios de inclusão. Na sequência, foram excluídos 22 por não estarem disponíveis para acesso livre. Foram lidos integralmente os demais 33 artigos, e a amostra final desta revisão foi constituída por 33 artigos científicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS FARMACOLÓGICAS

3.1.1 Antipsicóticos

Embora a administração de antipsicóticos tenha sido a abordagem historicamente adotada para prevenir e tratar *delirium*, a maioria dos estudos e metanálises mais recentes não encontram evidências suficientes para a administração rotineira de fármacos especificamente para a prevenção de *delirium*, embora existam divergências e resultados conflitantes entre ensaios clínicos (14,55,56).

Uma revisão de literatura e metanálise realizada pela Associação Americana de Geriatria (AGS) não encontrou diferença estatisticamente significativa na incidência, duração e severidade de *delirium* com ou sem uso de antipsicóticos no pós-operatório ou em internações. Devido à baixa disponibilidade de estudos, mesmo sendo seu enfoque no cuidado de idosos, a AGS ampliou o escopo para incluir indivíduos adultos. Como a metanálise utilizou dados de pacientes internados em UTIs, enfermarias e pacientes de pós-operatório, houve bastante heterogeneidade nos resultados. No entanto, mesmo isolando os estudos com baixa heterogeneidade, os resultados ainda não favoreceram o uso profilático de antipsicóticos. A conclusão do estudo é que não há indicação do uso de antipsicóticos para prevenção de *delirium*, e que futuros estudos na área devem padronizar desfechos e abordar populações de alto risco (57)

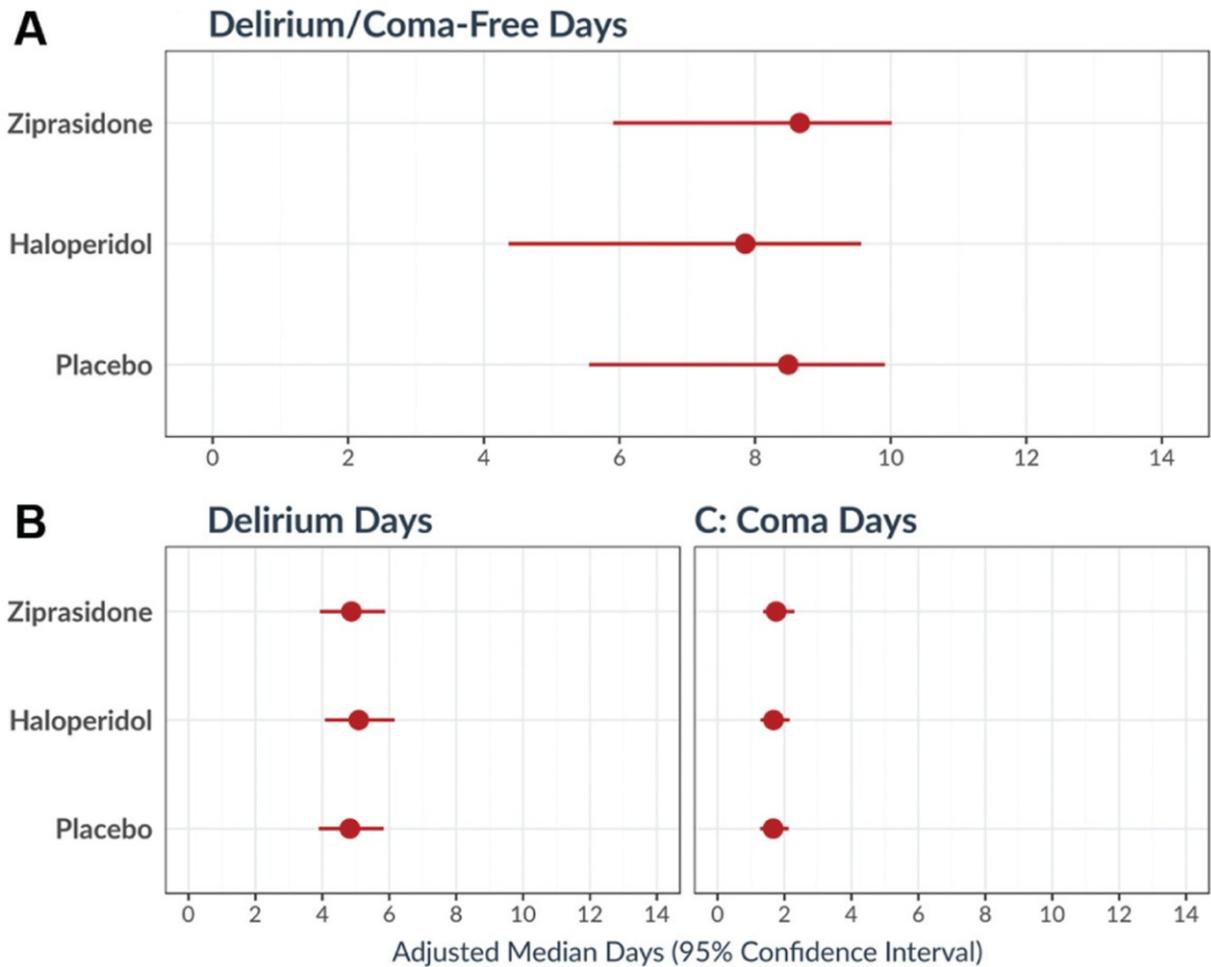


Figura 6 – Desfechos comparando ziprasidona, haloperidol e placebo. (14)

3.1.1.1 Haloperidol

O haloperidol é frequentemente utilizado nas UTIs para o tratamento de *delirium*, conquanto sua eficácia ainda não seja bem estabelecida. Quanto ao uso preventivo, ensaios clínicos randomizados, o Hope-ICU e o REDUCE, não demonstraram melhores desfechos em relação ao placebo com o uso de haloperidol. Embora ainda persistam controvérsias quanto a qual seria o regime mais adequado de administração, as evidências atuais não corroboram o uso de haloperidol, ou mesmo de antipsicóticos de segunda geração, na prevenção de *delirium* (58–60).

Uma metanálise não detectou quaisquer diferenças de desfecho com a administração de haloperidol (2 ou 2,5 mg) em relação ao placebo. No entanto, houve efeitos colaterais, notadamente síndrome extrapiramidal, taquicardia ventricular monomórfica, fibrilação atrial, choque, sepse e falha de extubação (61).

Outra metanálise que avaliou o uso profilático de haloperidol não encontrou diferenças estatisticamente significativas na prevenção de *delirium* para doses usuais, mas encontrou diferença significativa para doses elevadas (>5 mg/dia), sem detectar aumento estatisticamente significativo de efeitos colaterais. No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no tempo de internação, duração do *delirium* e mortalidade. Além disso, apenas 3 estudos avaliados incorporaram o protocolo de doses elevadas de haloperidol. Portanto, são necessários estudos subsequentes para reduzir heterogeneidade e avaliar a melhor posologia da medicação (62)

Uma metanálise posterior encontrou resultados semelhantes, porém encontrou diferença estatisticamente significativa de redução da duração de *delirium* com a profilaxia, embora com heterogeneidade entre os estudos. Desse modo, já que houve heterogeneidade entre os protocolos de sedação, emprego de métodos não-farmacológicos, posologia, populações e houve exclusão de estudos que avaliavam efeitos colaterais mas sem avaliar *delirium* (63).

Conclui-se que não é possível recomendar o uso rotineiro de haloperidol e que futuros estudos devem almejar uma maior padronização protocolar a fim de evitar heterogeneidade, o que está em conformidade com a literatura (58–60).

3.1.1.2 Antipsicóticos atípicos

Mokhtari et al conduziram um ensaio clínico randomizado para avaliar o emprego de aripiprazol na prevenção de *delirium* na UTI neurocirúrgica. Os achados foram redução significativa da incidência de *delirium* em relação ao grupo controle, mas sem diferenças no tempo de internação ou tempo até o diagnóstico de *delirium*. Apenas uma reação adversa de rash cutâneo foi observada no grupo do aripiprazol, mas posteriormente foi determinado que a reação foi à ceftriaxona. O estudo apresentou como limitações um espaço amostral reduzido (n= 20 controle e n= 20 aripiprazol), população restrita a pacientes pós-operados em neurocirurgia e complexidade do quadro neurológico, duração curta do acompanhamento de apenas uma semana e apenas uma avaliação diária pelo CAM-ICU (55).

Um ensaio clínico subsequente também avaliou o uso de quetiapina (12,5 ou 25 mg à noite) (n=16) em relação a placebo (n=21) encontrou duração significativamente reduzida (0,28 contra 1,83 dias, p valor 0,018), mas não incidência

(46,7 contra 55%, p valor 0,442). No entanto, devido à resolução mais breve, a taxa de CAM-ICU positivo no grupo de quetiapina foi significativamente menor, com maior sucesso na extubação (64).

Outros estudos forneceram resultados contraditórios. O maior ensaio clínico, MIND-USA, não demonstrou diferença da duração de *delirium*, mortalidade e permanência na UTI entre placebo, haloperidol ou ziprasidona (59).

Por isso, não há recomendação do uso rotineiro de antipsicóticos atípicos ou haloperidol, exceto para tratar *delirium* hiperativo já estabelecido ou agitação (1,65).

3.1.2 Melatonina e análogos

Zhu et al realizaram uma metanálise para avaliar o emprego de melatonérgicos na prevenção de *delirium*. O uso de melatonérgicos foi associado significativamente a uma incidência reduzida de *delirium* (OR 0.52, p valor 0,01), e a menor tempo de internação em UTI, mas sem significância estatística (p valor 0,17). É possível que essa divergência se deva ao menor número de estudos que avaliaram o segundo desfecho e por viés de seleção, já que médicos tendem a transferir pacientes com *delirium* ou maior risco para *delirium* da UTI para as enfermarias, já que o contexto da UTI pode favorecê-lo (66).

Uma metanálise de Zhang et al demonstrou incidência reduzida com o emprego profilático de melatonérgicos para *delirium*, porém não houve impacto estatisticamente significativo em mortalidade. Ainda assim, houve redução dos despertares noturnos, do tempo de internação em UTI e da duração de ventilação mecânica, mas neste caso sem relevância estatística (67).

Yan et al realizaram outra metanálise, incorporando estudos publicados até abril de 2022. O principal desfecho avaliado foi a incidência de *delirium*, que foi significativamente reduzida com o emprego de melatonina tanto em pacientes clínicos quanto cirúrgicos. No entanto, empregando estudos de alta qualidade e métodos estatísticos para avaliar a sensibilidade dos achados, não houve um resultado conclusivo, pois há heterogeneidade, risco de viés e diferentes populações nos estudos (68).

Uma revisão de literatura pontua que um ensaio clínico randomizado mostrou que a administração de 8 mg/dia por sete dias de ramelteona estava associada a uma incidência reduzida de *delirium* (69).

Um estudo avaliou o uso de suvorexanto na profilaxia de *delirium* em pacientes pós-operados de cirurgia de revascularização miocárdica. Os pacientes receberam 20 mg/dia de suvorexanto, exceto os maiores de 75 anos, que receberam 15 mg. Em relação ao grupo controle, houve redução estatisticamente significativa de *delirium* pós-operatório (2,8% contra 21,2%, p valor 0,008), da estadia na UTI (5 contra 6 dias, p valor 0,001) e da estadia hospitalar (20 contra 23, p valor 0,035). Não houve diferença em mortalidade, já que nenhum grupo registrou óbitos (56).

O suvorexanto foi alvo de um ensaio clínico randomizado que durou 2 anos e avaliou o desfecho *delirium* em 70 pacientes tratados com suvorexanto (n=34) e tratamento padrão (n=36) por uma semana ou até o desenvolvimento de *delirium*. Nesse estudo, ambos os grupos receberam o pacote ABCDEF e as mesmas medidas farmacológicas para sedação e tratamento de insônia. Neste estudo, houve redução estatisticamente significativa na incidência (14,7% vs 33,3%; p = 0,069) e tempo até o desenvolvimento de *delirium* (6,26 dias contra 5,68 dias, p valor < 0,05), mas sem diferença estatisticamente significativa da duração do *delirium*. Ademais, a dose administrada de trazodona foi significativamente menor nos pacientes que receberam suvorexante (2,9 contra 20,8 mg, p valor 0,048). O estudo analisou somente pacientes internados em UTIs, e cerca de 50% desses pacientes eram graves/entubados, o que fornece um bom panorama do uso de suvorexanto em unidades de UTI. Em contrapartida, os grupos foram relativamente pequenos, restritos a um único centro, o estudo não analisou quantitativamente o uso de analgésicos ou o uso de polissonografia e melatonina. Embora este estudo tenha sido até agora o mais apropriado para avaliar pacientes em UTIs por restringir a amostra a esta população, ainda são necessários futuros estudos com uma população maior para confirmar os seus achados (70).

Embora haja resultados promissores, ainda não é possível recomendar o uso rotineiro de melatonina e seus análogos, devido sobretudo a preocupações com padronização de doses, quantidades e indicações precisas, conforme a literatura atual preconiza (71).

3.1.3 Dexmedetomidina

A dexmedetomidina vem sendo avaliada quanto aos seus efeitos colaterais e potencial de prevenção de *delirium*. Um estudo que avaliou o uso da substância no pós-operatório de neurocirurgia intracraniana não encontrou efeitos adversos significativos, e nem necessidade maior de descontinuar a droga em relação ao placebo. Além disso, detectou uma redução de 13,3% de *delirium*, mensurada pelo CAM-ICU, embora esse não fosse o principal desfecho avaliado, e sim a tolerabilidade da droga (72).

Uma dose profilática de dexmedetomidina (0,1 µg/kg/h) no primeiro dia pós-operatório reduziu significativamente a ocorrência de *delirium* na primeira semana após cirurgia não-cardíaca em idosos com mais de 65 avaliados em dois hospitais chineses. Nesse estudo, os pacientes que receberam dexmedetomidina (n=350) apresentaram 9% de *delirium*, enquanto os do grupo placebo apresentaram 23%, com valor p valor <0,0001. Outros desfechos indesejáveis, como hipertensão e taquicardia também foram menores no grupo da dexmedetomidina.

Também foi associada a uma redução de *delirium* em comparação aos benzodiazepínicos lorazepam e midazolam em pacientes sob ventilação mecânica. No entanto, devem-se destacar os possíveis efeitos colaterais da medicação: bradicardia, hipotensão e sintomas de abstinência caso seja descontinuada abruptamente (69).

Uma revisão de literatura e metanálise com o objetivo de avaliar o uso de dexmedetomidina na prevenção de *delirium* concluiu que houve uma redução na incidência de *delirium* e de eventos adversos, mas sem influência na mortalidade. A metanálise separou os estudos entre os com menor risco de viés e maior risco. Embora tenha havido redução da incidência de *delirium*, a certeza da evidência foi considerada baixa em ambas as análises. Como o principal objetivo era avaliar se o uso de dexmedetomidina influenciaria eventos adversos, tentou-se obter a maior população possível, e os pesquisadores avaliaram tanto pacientes em UTIs quanto pacientes em recuperação pós-anestésica, o que gerou heterogeneidade na avaliação de *delirium* (73).

Outra metanálise comparou dexmedetomidina com placebo, sedação usual e opioides. Os achados foram incidência reduzida de *delirium* com dexmedetomidina em relação ao grupo placebo, sedação padrão e opióides: risco

relativo de 0,52, de 0,63 e 0,61, respectivamente, com relevância estatística. Mesmo excluindo os ensaios clínicos randomizados com risco de viés, a redução foi mantida com relevância estatística.

Discutindo os achados, foram consideradas teorias propostas por Maldonado et al para os efeitos da dexmedetomidina: sua capacidade de substituir agentes GABAérgicos, como benzodiazepínicos e propofol, a capacidade de promover um padrão de sono mais fisiológico e o efeito negligenciável em sistemas colinérgicos. Já que distúrbios do sono, agentes GABAérgicos e anticolinérgicos estão envolvidos na patogênese do *delirium*, a dexmedetomidina pode ser um substituto mais seguro para pacientes em risco de *delirium* (74).

As principais limitações da metanálise foram a grande heterogeneidade das populações estudadas, o fato de terem sido excluídos estudos que avaliavam efeitos adversos sem avaliar o desfecho *delirium*, protocolos de sedação variáveis e pouca padronização dos desfechos. Embora a dexmedetomidina tenha reduzido a mortalidade em relação ao placebo e aos opioides, demonstrou risco significativamente maior de bradicardia e hipotensão. Vale destacar, no entanto, que estudos que avaliavam efeitos adversos mas não *delirium* foram excluídos da análise, de modo que a metanálise não é completa. (74)

Um estudo comparando dexmedetomidina (n=30) com morfina associada a midazolam (n=30) em um grupo de pacientes com mais de 60 anos em pós-operatório encontrou um tempo significativamente reduzido de internação hospitalar, mas não da incidência de *delirium*, duração da ventilação mecânica, redução dos níveis de proteína C reativa ou do uso de analgésicos e sedativos. Esse estudo, além de avaliar o papel da dexmedetomidina na prevenção de *delirium*, também avaliou os níveis séricos de proteína C reativa (PCR) a fim de confirmar se haveria uma redução, já que é postulado que a PCR desempenha um papel na patogênese do *delirium* e a dexmedetomidina pode ter efeitos anti-inflamatórios. Entretanto, essa associação não foi encontrada para a PCR, de modo que foi recomendado estudar outros marcadores inflamatórios, como IL-6, IL-10 e TNF- α , em estudos subsequentes, que também deveriam permitir infusões maiores de dexmedetomidina e incorporar maior número de participantes (75).

Um ensaio clínico que avaliou a infusão pós-operatória de dexmedetomidina (3 ug/kg e 3 ug/kg sufentanil) em pacientes com mais de 60 anos que passaram por cirurgia toraco-abdominal encontrou redução significativa da

incidência de delirium (10.1% contra 3.4%, p valor 0.042), mas sem diferença na permanência na UTI, demais complicações e mortalidade. Houve menor incidência de hipertensão (p valor 0,003), sem quaisquer outras diferenças em eventos adversos (76).

Um estudo comparando propofol a dexmedetomidina em 183 pacientes com mais de 60 anos após cirurgia cardiovascular encontrou incidência e duração reduzidas de delirium, bem como maior tempo até o diagnóstico. A incidência no grupo de dexmedetomidina (n=91) foi 17,5%, e do grupo de propofol (n=92) foi 31,5%, com risco relativo de 0,46, p valor 0,028. O surgimento do delirium foi atrasado de um para dois dias com dexmedetomidina, p valor 0,027, e a duração do delirium foi reduzida de três para dois dias, p valor 0,04. No protocolo do estudo, a dexmedetomidina foi administrada por no máximo 24 horas após a cirurgia, e os pacientes desse grupo que necessitaram de sedação por mais tempo receberam propofol, o que pode ter reduzido a magnitude do efeito da dexmedetomidina. Além disso, os participantes não foram cegados quanto ao tipo de infusão, e houve heterogeneidade da população, já que uma parcela permaneceu em UTI e outra foi levada a enfermarias. No entanto, o estudo aponta que a dexmedetomidina pode ser mais favorável à prevenção de delirium do que o propofol (77).

Embora os estudos selecionados apontam mais resultados favoráveis ao uso de dexmedetomidina do que ao placebo, na literatura ainda há controvérsia devido a resultados conflitantes, bem como preocupações quanto a posologia mais adequada (1,14,30).

3.1.4 Estatinas

Preliminarmente, um estudo observacional do tipo coorte prospectiva encontrou correlação entre a administração de estatinas e menor incidência de *delirium* e níveis séricos reduzidos de proteína C reativa, o que pode indicar que as estatinas previnem *delirium* por meio da redução da inflamação. Como limitações, estão variáveis de confundimento, regimes de sedação variáveis e o fato de ser um estudo observacional com o emprego de diferentes doses e medicamentos, como sinvastatina, atorvastatina e pravastatina (78).

Na literatura, há limitações quanto ao uso de estatinas devido aos possíveis mecanismos e efeitos distintos entre cada medicação da classe, algo que o estudo citado não abordou (14).

3.1.5 Triptofano

Um ensaio clínico randomizado avaliou a administração de 1 g de triptofano via oral três vezes ao dia para pacientes de pós-operatório de cirurgias eletivas com mais de 60 anos. Em relação ao grupo controle, não houve quaisquer diferenças estatisticamente significativas em termos de incidência, severidade, tipo e duração de *delirium* entre os grupos. Os níveis séricos de triptofano nos pacientes tratados era significativamente mais alto do que nos controles. Como limitações, o estudo pontua a interferência da resposta metabólica ao trauma, a escassez de pacientes do sexo feminino (apenas 2%) e a possibilidade de a elevação dos níveis de triptofano não terem sido clinicamente significativos (79).

3.1.6 Tiamina

Um ensaio clínico empregou tiamina na prevenção de *delirium* em pacientes recém operados de cirurgia gastrointestinal. Nesse estudo, o grupo de intervenção recebeu 200 mg de tiamina por via intravenosa após admissão à UTI, enquanto controles receberam igual volume de solução salina 0,9%. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos desde o primeiro dia pós-operatório (OR 0,27, p valor 0,026), com redução ainda maior ao segundo dia (OR 0,16, p valor 0,014). Não foram reportadas diferenças em termos de ventilação mecânica ou necessidade de antipsicóticos por agitação. Não foi reportado nenhum efeito adverso com o uso da medicação. Como limitações, o estudo apresentou espaço amostral reduzido, uma população muito específica e não mensurou níveis séricos de tiamina (80).

3.2 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS NÃO-FARMACOLÓGICAS

3.2.1 Pacote ABCDEF

O pacote ABCDEF engloba as principais intervenções cientificamente validadas para a prevenção de *delirium*, e a incorporação delas está associada a uma redução na mortalidade, dias sem *delirium* e dias sem coma (14).

À medida que se implementa o pacote ABCDEF, há uma redução do *delirium* e da mortalidade, e aumento da alta hospitalar. Por isso, quando implementado em sua integralidade, o pacote ABCDEF é mais eficaz do que quaisquer de suas medidas isoladas (81,82).

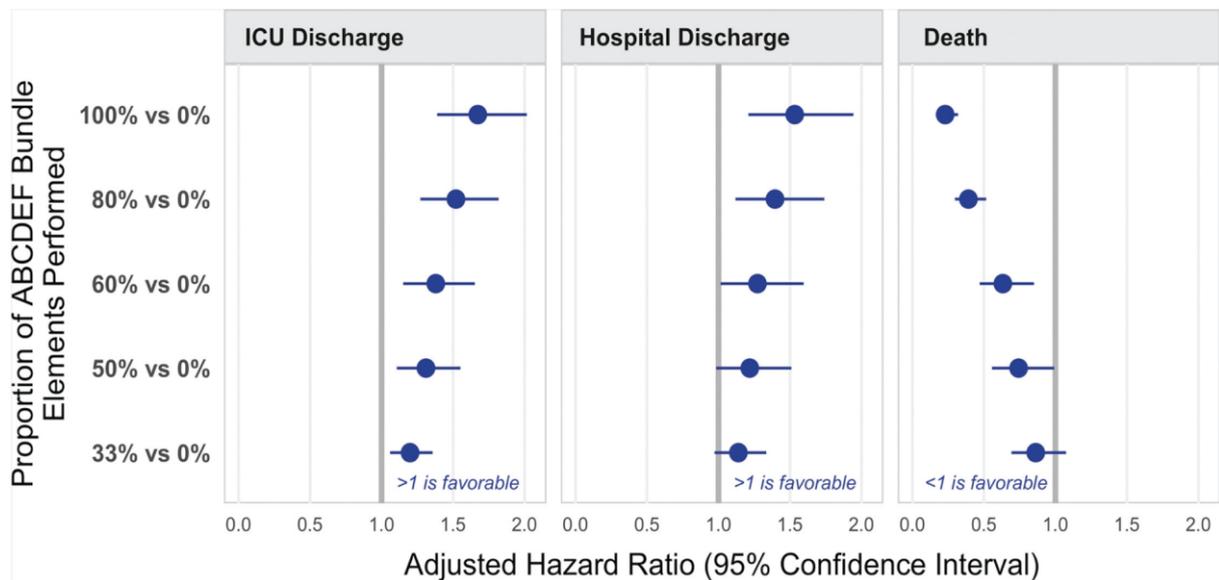


Figura 7 – Como a adesão ao pacote ABCDEF afeta desfechos clínicos. (82)

Ainda não há consenso quanto ao que constitui mobilização precoce, mas entende-se que é uma forma de atividade física iniciada dentro dos primeiros cinco dias de doença crítica (83).

Os efeitos da atividade física e da mobilização precoce foram avaliados em uma revisão sistemática e metanálise. Foram avaliados exercícios de flexibilidade, bicicletas ergométricas em relação a controles. Os estudos que analisaram a incidência de *delirium* encontraram risco relativo de 0,85 no grupo da intervenção, sem atingir relevância estatística. Houve heterogeneidade moderada entre os estudos. Entre os de melhor qualidade, apenas um demonstrou redução significativa da duração do *delirium* (p valor 0,03). Devido às limitações amostrais de participantes, heterogeneidade das intervenções e vieses dos estudos avaliados, não é possível indicar uma forma de atividade física em detrimento de outra. Outro

problema é a falta de clareza sobre o tipo de cuidado que os grupos-controle receberam e se envolvia alguma atividade física (83).

Por isso, atualmente a flexibilização das visitas familiares é uma recomendação de muitas sociedades médicas e *guidelines*. Apesar disso, ainda há uma escassez de estudos que avaliem os resultados dessa política (84).

Um ensaio clínico brasileiro de 2019 avaliou o impacto da flexibilização de visitas, com um total de 1685 pacientes em 36 UTIs. Nesse ensaio, um grupo de pacientes teve disponibilidade de visitas estendidas, de até 12 horas por dia, enquanto outro grupo teve a disponibilidade usual, de 1,5 até 4,5 horas por dia. Os parentes que participaram do protocolo tiveram orientações para melhor adequação ao ambiente da UTI. No estudo, não houve aumento de infecções, interrupção da rotina ou *burnout* dos funcionários, algumas das principais preocupações das equipes técnicas. Os familiares relataram maior satisfação e tiveram boa adesão. Porém não houve impacto estatisticamente significativo na redução da incidência de delirium. Uma possível explicação para isso foi a curta duração da avaliação, que durou apenas uma semana para cada paciente, da exclusão de pacientes em coma, da não especificação dos critérios de exclusão de UTIs, da não especificação das perdas de seguimento, do efeito Hawthorne e da pouca experiência com o modelo no Brasil (85).

Uma metanálise avaliou a implementação do pacote ABCDEF como um todo em UTI, e embora tenha detectado heterogeneidade entre os estudos, os achados geralmente foram favoráveis para incidência de *delirium* e mortalidade, conforme consta a seguir (81).

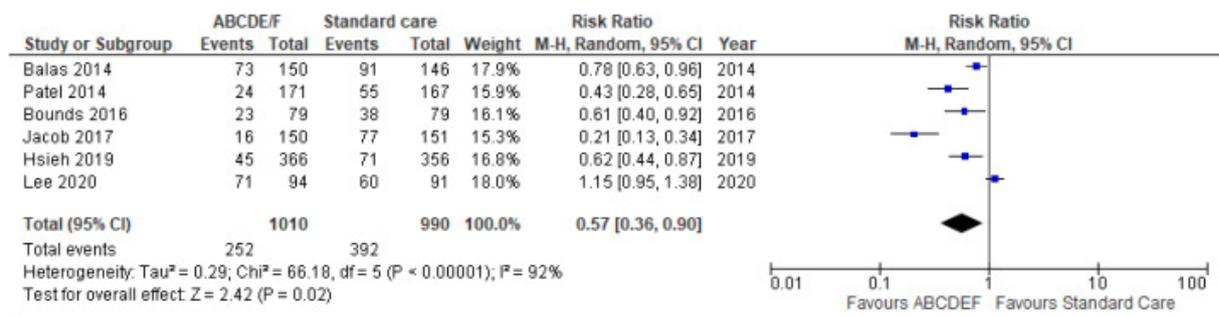


Figura 8 – Metanálise da incidência de *delirium* com o emprego do pacote ABCDEF. (81)

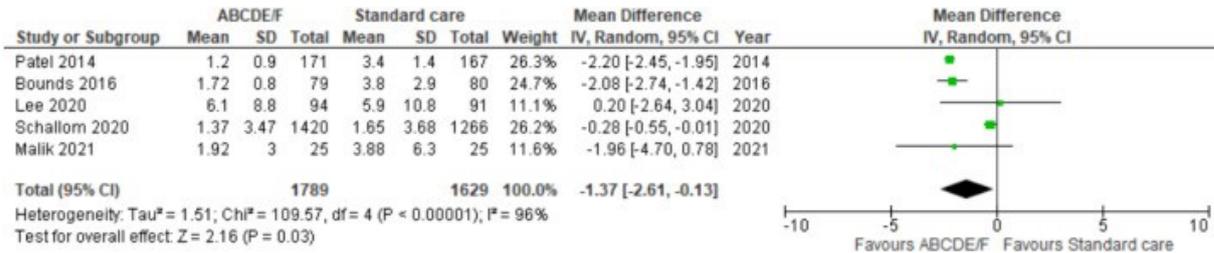


Figura 9 – Metanálise da mortalidade com o emprego do pacote ABCDEF. (81)

Tais achados fundamentam o pacote ABCDEF como o principal método preventivo de *delirium* e estão em conformidade com a literatura médica (14,82,86).

3.2.2 Musicoterapia

Foi conduzido um estudo para avaliar a aceitabilidade do tipo de intervenção musical na UTI. Nesse estudo, três grupos de pacientes críticos sob ventilação mecânica há mais de 24 horas mas menos de 48 horas foram submetidos a diferentes intervenções a fim de avaliar a aceitabilidade da intervenção musical. Um grupo ouviu uma lista personalizada de acordo com suas preferências fornecidas pelo representante legal, outro grupo foi submetido a música de frequência de 60 a 80 batidas por minuto, e um terceiro escutou *audiobooks*.

As intervenções ocorreram duas vezes por dia e duraram uma hora. Os desfechos primários avaliados foram a adesão, aceitabilidade e factibilidade da intervenção. Os desfechos secundários foram o efeito da música nos dias e severidade do *delirium*.

O grupo que ouviu música de baixa frequência tiveram desfechos melhores em termos de dias de *delirium*, severidade e uso de medicações, embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas, e aumento da pressão arterial e frequência cardíaca. Os *audiobooks* funcionaram no sentido de fornecer um grupo controle, já que permitiram que os pesquisadores fossem cegados e que houvesse uma comparação entre uma intervenção musical com uma meramente auditiva. A aceitação dos *audiobooks* foi menor, com apenas 30% em relação aos 80% das músicas.

O estudo visava apenas avaliar a aceitabilidade da intervenção, por isso considera-se que o número de participantes foi pequeno para se extrair conclusões terapêuticas. Além disso, não houve correlação para variáveis como uso de

inotrópicos ou vasopressores, o que pode ter causado essa divergência entre os grupos.

Devido à alta aceitabilidade e bons resultados, que demonstram uma potencial redução da incidência em pacientes que ouviram música de baixa frequência, um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado está em execução (87).

Tais achados corroboram a musicoterapia como uma possível terapia preventiva de *delirium*, mas persiste a necessidade de mais estudos, conforme a literatura (52).

3.2.3 Higiene do sono

Um estudo prospectivo pré e pós-implementação avaliou um protocolo de promoção do sono em pacientes internados em UTI. Nesse estudo, 2 grupos foram avaliados antes e após a implementação do protocolo.

Após a fase pré-implementação, os profissionais foram treinados ao longo de oito semanas. Após isso, não foram encontradas diferenças significativas em dias livres de *delirium*, escore médio no Richards-Campbell Sleep Questionnaire (RCSQ), noites bem dormidas, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e mortalidade intra-hospitalar.

As limitações do estudo foram a presença de um único centro, as limitações do questionário RCSQ em pacientes críticos, semelhança da implementação do protocolo antes e após a intervenção, devido à adoção prévia de vários componentes, pouco uso de máscaras e *earplugs*, pouca adesão ao CAM-ICU, falta de randomização da população e efeito Hawthorne, já que a implementação e coleta de dados foi feita pelos mesmos enfermeiros (88).

Um estudo pré e pós-intervenção realizado em duas UTI cirúrgicas avaliou a eficácia de intervenções para melhora da qualidade do sono. Inicialmente, um grupo de pacientes recebeu cuidados usuais. Após uma intervenção educativa com a equipe multidisciplinar visando à incorporação de práticas condizentes com a higiene do sono, como desligar luzes à noite, evitar ruídos e uso de tapa-olhos, outro grupo foi exposto a esses cuidados. Nesse estudo, houve diferença estatisticamente significativa na proporção de dias com CAM-ICU positivo (20+31% contra 15+28%, p valor 0,02), porém não houve alterações significativas no RCSQ. Como limitação,

pelo modelo do estudo, não é possível isolar a intervenção de outras variáveis, os participantes do estudo não foram cegados (89).

Outro estudo envolvendo pacientes em UTI cirúrgica, com o mesmo modelo pré e pós-intervenção, avaliou o emprego de medidas para a higiene do sono, avaliando a qualidade do sono pelo RCSQ. Além disso, avaliou parâmetros objetivos na UTI, como luminosidade e intensidade sonora. Após a implementação do protocolo, houve redução da incidência de *delirium* de 33% para 14%, com p valor < 0,001, além de redução da duração média de *delirium*, de 3,4 dias para 1,2 dias, com p valor 0,021. Como limitação, pelo modelo do estudo, não é possível isolar a intervenção de outras variáveis, os participantes do estudo não foram cegados (90).

3.2.4 Fototerapia

Um ensaio clínico randomizado expôs pacientes a 30 minutos de fototerapia de alta intensidade às 7:00 da manhã com luz de 10.000 lux, e comparou desfechos com um grupo controle, que recebeu a luz padrão de 150 lux.

O estudo não encontrou diferença significativa entre os grupos para qualquer dos desfechos analisados.

O estudo tinha limitações importantes, já que a administração de fármacos para sedação e analgesia pode interferir com o ciclo circadiano e a sedação ainda levou os pacientes a fecharem os olhos, o que reduz o efeito terapêutico da fototerapia. Podem ter havido problemas com a adesão, já que os pacientes podem mudar sua posição ou ajustar o ângulo do leito e, assim, reduzir a exposição à luz (91).

Desse modo, embora o ensaio clínico não tenha encontrado evidência para fototerapia, a sua associação a outras medidas de promoção de higiene do sono ainda devem ser estudadas em populações críticas.

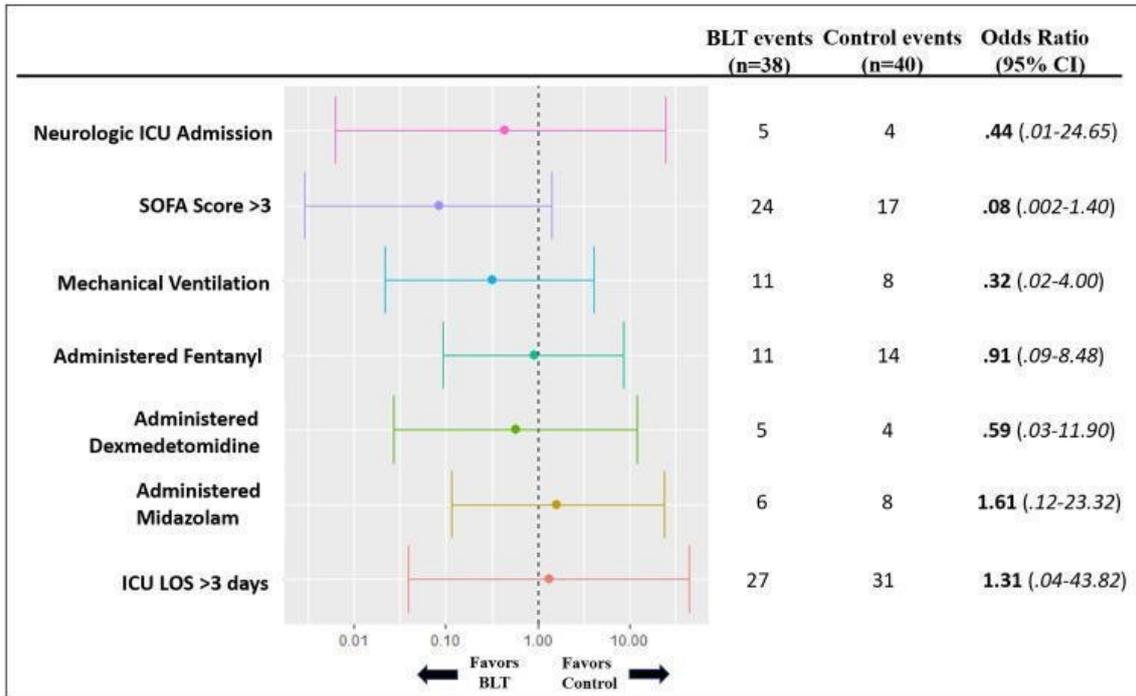


Figura 10 – Comparação da fototerapia com placebo em termos de desfechos clínicos. (91)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o *delirium* permaneça uma entidade nosológica de difícil compreensão e representa um desafio na Medicina Intensiva, torna-se cada vez mais claro que não se trata de uma condição inexorável e intrínseca às UTIs, posto que já existem maneiras efetivas para preveni-la. Futuramente, à medida que a compreensão baseada em evidências avança, podem surgir novos métodos e protocolos ainda mais eficazes para prevenir e tratar *delirium*.

As drogas mais empregadas em ensaios clínicos randomizados para o tratamento e prevenção de *delirium* são haloperidol, antipsicóticos atípicos, estatinas e dexmedetomidina. No entanto, embora esses medicamentos possam ser úteis para tratar e controlar sintomas de secundários associados ao *delirium*, como agitação psicomotora, alucinações e pânico, não reduziram os dias de internação em UTI, duração do *delirium* ou a mortalidade de forma consistente.

Por enquanto, a incorporação do pacote ABCDEF aos cuidados intensivos é a medida mais cientificamente embasada para prevenir a condição, mas tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos promissores, como medicamentos antioxidantes e musicoterapia no âmbito das UTIs, respectivamente, são alvos de novos protocolos de estudo, cujos resultados podem aprimorar a terapêutica atual.

Em paralelo, discernir de maneira mais ampla a fisiopatologia do *delirium* pode ajudar a pensar no emprego de novas classes de drogas ou mesmo a elaborar novos fármacos com o auxílio de recursos tecnológicos como a inteligência artificial. O *delirium* ainda representa um mundo a ser explorado, e com a superação de seus desafios, tornar-se-á possível fornecer cuidado e qualidade de vida aos pacientes mais vulneráveis.

Como limitações, a presente revisão narrativa não pôde avaliar artigos que não eram de livre acesso, o que restringiu o escopo da avaliação. Por não ter uma abordagem sistemática, não é possível avaliar minuciosamente o grau de evidência e qualidade dos artigos, e tampouco foi possível aprofundar em condutas perioperatórias que podem reduzir a incidência de *delirium* em UTI.

REFERÊNCIAS

1. Park SY, Lee HB. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines. *Acute and critical care*. 2019;34(2):117–25.
2. Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 6;173(7):ITC49–64.
3. Deksnytė A, Aranauskas R, Budrys V, Kasiulevičius V, Šapoka V. Delirium: Its historical evolution and current interpretation. *Eur J Intern Med*. 2012 Sep;23(6):483–6.
4. Berrios GE. Delirium e confusão mental no século XIX: uma história conceitual. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*. 2011 Mar;14(1):166–89.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
6. Christensen M, Liang M. Critical care: A concept analysis. *Int J Nurs Sci*. 2023 Jul;10(3):403–13.
7. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Crit Care Med*. 2018 Dec;46(12):2029–35.
8. Pinheiro FG de MS, Santos ES, Barreto ÍD de C, Weiss C, Oliveira JC, Vaez AC, et al. Prevalência e fatores de risco associados ao delirium em uma unidade de terapia intensiva. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2022 Aug 12;35.
9. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):1898–905.
10. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients*. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32(4):955–62.
11. Cavallazzi R, Saad M, Marik PE. Delirium in the ICU: an overview. *Ann Intensive Care*. 2012 Dec 27;2(1):49.
12. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline. *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1373.
13. Dasgupta M, Brymer C. Prognosis of delirium in hospitalized elderly: worse than we thought. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 May 3;29(5):497–505.
14. Mart MF, Williams Roberson S, Salas B, Pandharipande PP, Ely EW. Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(1):112–26.
15. Brummel NE, Girard TD. Preventing Delirium in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. 2013 Jan;29(1):51–65.
16. Bannon L, McGaughey J, Clarke M, McAuley DF, Blackwood B. Impact of non-pharmacological interventions on prevention and treatment of delirium in critically ill patients: protocol for a systematic review of quantitative and qualitative research. *Syst Rev*. 2016 Dec 4;5(1):75.
17. Rodin MB, Flaherty JH. Delirium Prevention: Update on Multidisciplinary, Non-drug Prevention of Delirium Among Hospitalized Elderly. In: *Delirium in Elderly Patients*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 111–23.
18. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Nov 12;6(1):90.

19. Cipriani G, Danti S, Nuti A, Carlesi C, Lucetti C, Di Fiorino M. A complication of coronavirus disease 2019: delirium. *Acta Neurol Belg*. 2020 Aug 10;120(4):927–32.
20. Tsuruta R, Fujita M. Comparison of clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in critically ill adult patients. *Acute Med Surg [Internet]*. 2018;5(3):207–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ams2.337>
21. Colantuoni E, Koneru M, Akhlaghi N, Li X, Hashem MD, Dinglas VD, et al. Heterogeneity in design and analysis of ICU delirium randomized trials: a systematic review. *Trials [Internet]*. 2021;22(1):354. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05299-1>
22. Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of Delirium in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. 2008 Jan;24(1):45–65.
23. Maldonado JR. Pathoetiological Model of Delirium: a Comprehensive Understanding of the Neurobiology of Delirium and an Evidence-Based Approach to Prevention and Treatment. *Crit Care Clin*. 2008 Oct;24(4):789–856.
24. Siegel J. Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften*. 2004 Aug 2;91(8).
25. Yeo SS, Chang PH, Jang SH. The Ascending Reticular Activating System from Pontine Reticular Formation to the Thalamus in the Human Brain. *Front Hum Neurosci*. 2013;7.
26. Mach JR, Dysken MW, Kuskowski M, Richelson E, Holden L, Jilk KM. Serum Anticholinergic Activity in Hospitalized Older Persons with Delirium: A Preliminary Study. *J Am Geriatr Soc*. 1995 May 27;43(5):491–5.
27. Hong HK, Maury E, Ramsey KM, Perelis M, Marcheva B, Omura C, et al. Requirement for NF- κ B in maintenance of molecular and behavioral circadian rhythms in mice. *Genes Dev*. 2018 Nov 1;32(21–22):1367–79.
28. Shyamsundar M, McKeown STW, O’Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin Decreases Lipopolysaccharide-induced Pulmonary Inflammation in Healthy Volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 15;179(12):1107–14.
29. McNeil JB, Hughes CG, Girard T, Ware LB, Ely EW, Chandrasekhar R, et al. Plasma biomarkers of inflammation, coagulation, and brain injury as predictors of delirium duration in older hospitalized patients. *PLoS One*. 2019 Dec 19;14(12):e0226412.
30. Seo Y, Lee HJ, Ha EJ, Ha TS. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. *Acute and critical care*. 2022;37(1):1–25.
31. Malik AK, Baidya DK, Anand RK, Subramaniam R. A New ICU Delirium Prevention Bundle to Reduce the Incidence of Delirium: A Randomized Parallel Group Trial. *Indian J Crit Care Med [Internet]*. 2021;25(7):754–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23881>
32. Bhadade R, Harde M, Nadkar M, Tiwasker M, Vora A, Saraf A, et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Pain, Agitation, Delirium, Immobility, and Sleep Disturbance in the Intensive Care Unit: The ABCDEF Bundle. *Journal of the Association of Physicians of India*. 2023;71(7):11–2.
33. Colombo R, Corona A, Praga F, Minari C, Giannotti C, Castelli A, et al. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anestesiol [Internet]*. 2012;78(9):1026–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22772860>

34. Mori S, Kashiba KI, Silva DV da, Zanei SSV, Whitaker IY. Confusion assessment method para analisar delirium em unidade de terapia intensiva: revisão de literatura. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009 Mar;21(1):58–64.
35. Ali M, Cascella M. ICU Delirium. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644706>
36. Khalil Biazim S, Almeida Souza D, Carraro Junior H, Richards K, Valderramas S. The Richards-Campbell Sleep Questionnaire and Sleep in the Intensive Care Unit Questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020;46(4):e20180237–e20180237.
37. Ungarian J, Rankin JA, Then KL. Delirium in the Intensive Care Unit: Is Dexmedetomidine Effective? *Crit Care Nurse*. 2019;39(4):e8–21.
38. Finucane AM, Jones L, Leurent B, Sampson EL, Stone P, Tookman A, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jan 21;
39. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Jun 18;2018(6).
40. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):11–24.
41. Li Y, Ma J, Jin Y, Li N, Zheng R, Mu W, et al. Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Feb 28;2020(2).
42. Sun H, Kennedy WP, Wilbraham D, Lewis N, Calder N, Li X, et al. Effects of Suvorexant, an Orexin Receptor Antagonist, on Sleep Parameters as Measured by Polysomnography in Healthy Men. *Sleep*. 2013 Feb 1;
43. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014 Apr;15(4):385–92.
44. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Jan;28(1):3–6.
45. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005 Aug;18(4):412–8.
46. Bu D xiu, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol*. 2011 Jun;22(3):165–70.
47. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NKJ, Douvdevani A, et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med*. 2009 Jul 11;35(7):1255–60.
48. Robinson TN, Raeburn CD, Angles EM, Moss M. Low tryptophan levels are associated with postoperative delirium in the elderly. *The American Journal of Surgery*. 2008 Nov;196(5):670–4.
49. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S, et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*. 2013 Apr;10(4):26–32.
50. Campbell NL, Perkins AJ, Khan BA, Gao S, Farber MO, Khan S, et al. Deprescribing in the Pharmacologic Management of Delirium: A Randomized Trial in the Intensive Care Unit. *J Am Geriatr Soc [Internet]*. 2019;67(4):695–702. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15751>

51. Teixeira C. A alta mortalidade em unidades de terapia intensiva brasileiras pode ser um problema de legislação e não um problema técnico: foco nas práticas de sedação. *Critical Care Science*. 2023;35(2).
52. Golubovic J, Neerland BE, Aune D, Baker FA. Music Interventions and Delirium in Adults: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2022 Apr 28;12(5):568.
53. Lathrop NJ, Lentz M. Melatonin, light therapy, and jet lag. *Air Med J*. 2001;20(5):30–4.
54. Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2007 Jun;20(2):v–vi.
55. Mokhtari M, Farasatinasab M, Jafarpour Machian M, Yaseri M, Ghorbani M, Ramak Hashemi SM, et al. Aripiprazole for prevention of delirium in the neurosurgical intensive care unit: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020;76(4):491–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-019-02802-1>
56. Tamura K, Maruyama T, Sakurai S. Preventive Effect of Suvorexant for Postoperative Delirium after Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018;25(1):26–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.oa.18-00038>
57. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2016;64(4):705–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14076>
58. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr;5(4):210–20.
59. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 27;379(26):2506–16.
60. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Sep;1(7):515–23.
61. Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;11:CD009783–CD009783. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373634>
62. Shen YZ, Peng K, Zhang J, Meng XW, Ji FH. Effects of Haloperidol on Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Princ Pract* [Internet]. 2018;27(3):250–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000488243>
63. Chen Z, Chen R, Zheng D, Su Y, Wen S, Guo H, et al. Efficacy and safety of haloperidol for delirium prevention in adult patients: An updated meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* [Internet]. 2019;61:109623. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.09.017>
64. Kim Y, Kim HS, Park JS, Cho YJ, Yoon H II, Lee SM, et al. Efficacy of Low-Dose Prophylactic Quetiapine on Delirium Prevention in Critically Ill Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Med* [Internet]. 2019;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9010069>

65. Markowitz JD, Narasimhan M. Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Oct;5(10):29–36.
66. Zhu Y, Jiang Z, Huang H, Li W, Ren C, Yao R, et al. Assessment of Melatonergics in Prevention of Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2020;11:198. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00198>
67. Zhang Q, Gao F, Zhang S, Sun W, Li Z. Prophylactic use of exogenous melatonin and melatonin receptor agonists to improve sleep and delirium in the intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep & breathing*. 2019;23(4):1059–70.
68. Yan W, Li C, Song X, Zhou W, Chen Z. Prophylactic melatonin for delirium in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022;101(43):e31411. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000031411>
69. Cascella M, Fiore M, Leone S, Carbone D, Di Napoli R. Current controversies and future perspectives on treatment of intensive care unit delirium in adults. *World J Crit Care Med* [Internet]. 2019;8(3):18–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.5492/wjccm.v8.i3.18>
70. Azuma K, Takaesu Y, Soeda H, Iguchi A, Uchida K, Ohta S, et al. Ability of suvorexant to prevent delirium in patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial. *Acute medicine & surgery*. 2018;5(4):362–8.
71. Khaing K, Nair BR. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021 Jan;133:181–90.
72. He X, Cheng KM, Duan YQ, Xu SS, Gao HR, Miao MY, et al. Feasibility of low-dose dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium after intracranial operations: a pilot randomized controlled trial. *BMC Neurol* [Internet]. 2021;21(1):472. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-021-02506-z>
73. Maagaard M, Barbateskovic M, Andersen B, Ranberg NC, Kronborg JR, Chen Y, Xi H, et al. Dexmedetomidine for the prevention of delirium in adults admitted to the intensive care unit or postoperative care unit: A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023;67(4):382–411.
74. Flükiger J, Hollinger A, Speich B, Meier V, Tontsch J, Zehnder T, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2018;8(1):92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0437-z>
75. Azeem TMA, Yosif NE, Alansary AM, Esmat IM, Mohamed AK. Dexmedetomidine vs morphine and midazolam in the prevention and treatment of delirium after adult cardiac surgery; a randomized, double-blinded clinical trial. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2018;12(2):190–7. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/sja.SJA_303_17
76. Xie K, Chen J, Tian L, Gu F, Pan Y, Huang Z, et al. Postoperative infusion of dexmedetomidine via intravenous patient-controlled analgesia for prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing surgery. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2023;35(10):2137–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-023-02497-6>
77. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, et al. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac

- Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* [Internet]. 2016;124(2):362–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000951>
78. Page VJ, Davis D, Zhao XB, Norton S, Casarin A, Brown T, et al. Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014;189(6):666–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201306-1150OC>
79. Robinson TN, Dunn CL, Adams JC, Hawkins CL, Tran Z V, Raeburn CD, et al. Tryptophan supplementation and postoperative delirium—a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2014;62(9):1764–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12972>
80. Moslemi R, Khalili H, Mohammadi M, Mehrabi Z, Mohebbi N. Thiamine for Prevention of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2020;9(1):30–5. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_19_124
81. Sosnowski K, Lin F, Chaboyer W, Ranse K, Heffernan A, Mitchell M. The effect of the ABCDE/ABCDEF bundle on delirium, functional outcomes, and quality of life in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2022;138:104410. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104410>
82. 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 Jan;47(1):3–14.
83. Jarman A, Chapman K, Vollam S, Stiger R, Williams M, Gustafson O. Investigating the impact of physical activity interventions on delirium outcomes in intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Soc*. 2023;24(1):85–95.
84. Cupka JS, Hashemighouchani H, Lipori J, Ruppert MM, Bhaskar R, Ozrazgat-Baslanti T, et al. The effect of non-pharmacologic strategies on prevention or management of intensive care unit delirium: a systematic review [version 3. F1000 research. 2020;9:1178.
85. Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, Sganzerla D, Santos MMS, Kochhann R, et al. Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2019 Jul 16;322(3):216.
86. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825–73.
87. Khan SH, Xu C, Purpura R, Durrani S, Lindroth H, Wang S, et al. Decreasing Delirium Through Music: A Randomized Pilot Trial. *Am J Crit Care* [Internet]. 2020;29(2):e31–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2020175>
88. Darby A, Northam K, Austin CA, Chang L, Campbell-Bright S. Development and Implementation of a Multicomponent Protocol to Promote Sleep and Reduce Delirium in a Medical Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2021;56(6):645–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/10600280211043278>
89. Tonna JE, Dalton A, Presson AP, Zhang C, Colantuoni E, Lander K, et al. The Effect of a Quality Improvement Intervention on Sleep and Delirium in Critically Ill Patients in a Surgical ICU. *Chest* [Internet]. 2021;160(3):899–908. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.030>
90. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and

surgical intensive care patients. *Anaesthesia* [Internet]. 2014;69(6):540–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.12638>

91. Zhang KS, Pelleg T, Hussain S, Kollipara V, Loschner A, Foroozesh MB, et al. Prospective Randomized Controlled Pilot Study of High-Intensity Lightbox Phototherapy to Prevent ICU-Acquired Delirium Incidence. *Cureus* [Internet]. 2021;13(4):e14246. Available from: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.14246>