



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E PROGNÓSTICO
DE PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS POR
COVID-19 CONFORME A GRAVIDADE DO
DELIRIUM AVALIADA PELO CAM-ICU-7**

Luciana Leal do Rego

Rio de Janeiro

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E PROGNÓSTICO
DE PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS POR
COVID-19 CONFORME A GRAVIDADE DO
DELIRIUM AVALIADA PELO CAM-ICU-7**

Luciana Leal do Rego

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadores: Prof. Dr. Rodrigo Bernardo Serafim
Prof. Dr. José Roberto Lapa e Silva
Prof. Dr. Jorge Ibrain Figueira Salluh

Rio de Janeiro

2024

CIP - Catalogação na Publicação

R937c Rego, Luciana Leal do
Características epidemiológicas e prognóstico de
pacientes gravemente enfermos por covid-19
conforme a gravidade do delirium avaliada pelo CAM
ICU-7 / Luciana Leal do Rego. -- Rio de Janeiro,
2024.
88 f.

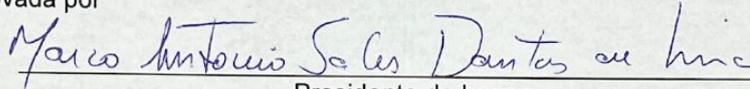
Orientador: Rodrigo Bernardo Serafim.
Coorientador: José Roberto Lapa e Silva.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Clínica Médica, 2024.

1. Delirium. 2. CAM-ICU-7. 3. COVID-19. 4. SARS
CoV-2. 5. Desfechos. I. Serafim, Rodrigo Bernardo,
orient. II. Lapa e Silva, José Roberto, coorient.
III. Título.

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E
PROGNÓSTICO DE PACIENTES GRAVEMENTE
ENFERMOS POR
COVID-19 CONFORME A GRAVIDADE DO
DELIRIUM AVALIADA PELO CAM-ICU-7**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovada por



Presidente da banca

Prof. Dr. Marco Antonio Sales Dantas de Lima
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ
Fevereiro/ 2024

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Cássia Righy Shinotsuka
Instituto de Pesquisa da Rede D'or - IDOR

Prof. Dr. Marco Antonio Sales Dantas de Lima
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof. Dr. Vicente Cés de Souza Dantas
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista às minhas filhas por seu amor e compreensão incondicionais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às minhas filhas Maria e Nina por toda a compreensão em relação às tantas ausências necessárias durante esse período. Com seu amor irrestrito e imensurável, elas são a força motriz que me impulsiona em busca dos objetivos mais desafiadores, e ao mesmo tempo, são meu acalanto nas situações mais difíceis. Ser uma inspiração para vocês é a minha maior razão em buscar meu crescimento pessoal. Obrigada por trazerem mais leveza e sensibilidades aos meus dias, tornando menos árduas as adversidades e dando mais sentido às minhas batalhas.

Agradeço imensamente ao meu marido e companheiro de todas as horas Gabriel por, desde o início, ter entendido a importância da minha profissão e dedicação à vida acadêmica de forma sincera e complacente. Agradeço por me inspirar profissionalmente com sua força e perseverança diante dos cenários mais hostis, por dar segurança afetiva à nossa família em todos os momentos e, principalmente, por seu amor e cuidado constantes comigo ao longo de todo este processo.

Aos meus amados pais Vaneuza e Matheus por serem meus grandes alicerces e meus maiores exemplos de caráter. Obrigada por sempre terem se preocupado com minha formação educacional, nunca na forma de opressão ou cobrança, e sempre, através do exemplo, do afeto e do reconhecimento de cada pequena vitória ao longo de minha vida. Obrigada por serem meu eterno colo. Obrigada por terem me ensinado tanto sobre empatia, amor e respeito ao próximo, qualidades essas muito determinantes na escolha da minha profissão e na minha paixão pela relação médico-paciente.

À minha irmã querida Mariana, companheira de todas as horas, agradeço por seu suporte diário em todos nossos diálogos triviais tão necessários para minha tranquilidade, por me conhecer de forma tão plena a ponto de antecipar minhas falhas e sempre me conduzir aos melhores caminhos diante dos obstáculos, por ter sido a presença maravilhosa para as minhas filhas, me disponibilizando tempo em momentos cruciais de estudo. Você existir em minha vida torna tudo mais fácil.

Agradeço imensamente ao meu estimado orientador Rodrigo Serafim por ser meu grande mestre na Medicina, por sua admirável pluralidade técnica, pela sua integridade e comprometimento profissional, pela sua sensibilidade com o paciente e com o próximo e pela sua extensa doação à vida acadêmica. A conjugação de todas

estas qualidades é fonte de inesgotável admiração por mim e minha maior inspiração profissional. Muito obrigada por toda paciência e todo o conhecimento compartilhado e por ter sido tão presente e acessível nessa nossa importante trajetória.

Ao Professor Jorge Salluh, agradeço por partilhar com tanta humildade sua riqueza em conhecimentos científicos. Meu muito obrigada pelo tanto que me ensinou e pelo tanto que me incentivou na pesquisa. Agradeço também por suas horas sempre disponíveis nas revisões enriquecedoras e assertivas de meus textos e ideias. Considero um grande privilégio, ao qual serei sempre grata, sua orientação em minha dissertação.

Ao querido Professor José Lapa, por seu ensino cativante na Clínica Médica e nos projetos de iniciação científica na Faculdade de Medicina. Agradeço muito pela honra de tê-lo como meu coorientador. Minha eterna admiração e agradecimento pela sua imensa contribuição na vida acadêmica de nossa Universidade e, não menos importante, em nosso despertar para a vida científica já nos primeiros anos da graduação.

Aos meus colegas de trincheira na linha de frente da pandemia, agradeço a resiliência, a colaboração e a parceria que nos fez transformar a circunstância inóspita em uma oportunidade de estreitamento de laços, de aprimoramento de habilidades e de dedicação incansável em prol dos melhores resultados para nossos pacientes. Apesar de todo sofrimento e sobrecarga vivenciado, guardamos a experiência de nosso time nesse período com carinho e orgulho, pelo tanto que construímos juntos.

Minha enorme gratidão à Universidade Federal do Rio de Janeiro, minha eterna casa do coração, que tive a felicidade de aproveitar nas diferentes fases de minha formação: graduação, residências e, agora, na pós-graduação. À Faculdade de Medicina da UFRJ devo toda a minha base sólida de conhecimentos, de ética médica, de Medicina baseada em evidência e centrada no cuidado às pessoas, princípios estes que seguem em mim enraizados e me regem na busca pela excelência na prática médica.

Finalizo declarando meu respeito e compaixão a todos os pacientes que pude atender ao longo da minha vida profissional, por sua confiança, pelo tanto que me ensinaram e pelo tanto que me ampliaram em conhecimentos e experiências, que jamais encontraria nos livros. Sobretudo agradeço aos meus doentes deste

estudo e suas famílias, por sua solicitude com a pesquisa em um contexto tão difícil de adoecimento e isolamento. Essa relação de cuidado e troca com o próximo me emociona, me enriquece e é a real essência da Medicina para mim.

"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana".

Carl Jung

RESUMO

REGO, Luciana Leal do. **Características epidemiológicas e prognóstico de pacientes gravemente enfermos por Covid-19 conforme a gravidade do delirium avaliada pelo CAM-ICU-7.** Rio de Janeiro, 2024. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: A gravidade do *delirium* é um marcador de mau prognóstico e essa correlação foi pouco estudada na população com COVID-19 admitida na UTI. Além disso, pouco se sabe sobre o impacto a longo prazo desta condição. **Objetivo:** O objetivo do nosso estudo foi investigar o impacto da gravidade do *delirium* nos pacientes admitidos na UTI com COVID-19 e seus desfechos. **Métodos:** Coorte prospectiva formada por pacientes admitidos com COVID-19 na UTI de dois hospitais terciários no Rio de Janeiro, Brasil. Estes pacientes foram avaliados diariamente durante os sete primeiros dias de internação usando a escala de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS), *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) e *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit-7* (CAM-ICU-7). A presença do *delirium* e a gravidade do *delirium* foram correlacionadas com os seguintes desfechos: mortalidade, mortalidade tardia, chance de evolução para ventilação mecânica, chance de evolução para coma, chance de alta da UTI e chance de alta hospitalar. **Resultados:** Foram incluídos 277 pacientes e 101 destes pacientes apresentaram *delirium* na primeira semana de UTI (36,5%) e isso se associou ao maior tempo de internação em UTI em dias [IQR13(7-25) vs 6 (4-12), $p < 0,001$], maior mortalidade hospitalar (25,74% vs 5,11%, $p < 0,001$) e maior mortalidade tardia em um ano (5,3% vs 0,6%, $p < 0,001$). *Delirium* foi classificado em gravidade através da média aritmética do CAM-ICU-7 no período da análise em: leve, moderado e grave. Quanto mais grave foi o *delirium*, maior foi sua mortalidade (17,86% vs 34,38% vs 38,46%, IC 95%, p -valor $< 0,001$). A gravidade do *delirium* foi associada a maior risco de progressão para coma [OR 7,1 (IC 95%, 1,9-31,0), $p=0,005$] e para ventilação mecânica [OR 11,09 (IC 95% 2,8-58,5), $p=0,002$]. **Conclusão:** Em pacientes admitidos com COVID-19 na UTI, *delirium* foi um fator de risco independente de pior prognóstico, incluindo mortalidade. A gravidade do *delirium* avaliada pelo CAM-ICU-7 na primeira semana de UTI foi associada com pior prognóstico, incluindo progressão para coma e para ventilação mecânica.

Palavras-chave: *Delirium*. CAM-ICU-7. COVID-19. SARS-CoV-2. Desfechos.

ABSTRACT

REGO, Luciana Leal do. **Epidemiological characteristics and outcomes of covid-19 critical patients according to delirium severity evaluated by CAM-ICU-7.** Rio de Janeiro, 2024. Dissertation (Master's in Clinical Medicine) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024

Introduction: Delirium severity is a marker of poor prognosis and it has been understudied in COVID-19 patients admitted in ICU. The aim of our research was to study the association between delirium severity with poor outcomes. **Purpose:** The purpose of this study was to investigate the impact of delirium severity in critically ill COVID-19 patients and its association with outcomes. **Methods:** This prospective cohort was performed in two tertiary ICUs in Rio de Janeiro, Brazil. COVID-19 patients were evaluated daily during the first 7 days of ICU stay using the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) and Confusion Method Assessment for the ICU-7 (CAM-ICU-7). Delirium severity was correlated with outcomes and one-year mortality. **Results:** From 277 COVID-19 patients included, delirium occurred in 101 (36.5%) patients during the first 7 days of ICU stay, and it was associated with a higher length of ICU stay (ICU LOS) in days [IQR13(7-25) vs 6(4-12), $p < 0.001$], higher hospital mortality (25.74% vs 5.11%, $p < 0.001$) and additional higher one-year mortality (5.3% vs 0.6%, $p < 0.001$). Delirium was classified by CAM-ICU-7 in severity and as higher was the score, higher was the in-hospital mortality, respectively, 17.86% vs 34.38% vs 38.46%, CI 95%, p -value < 0.001 . Severe delirium was associated with more risk of progression to coma [OR 7.1 (95% CI 1.9-31.0), $p = 0.005$] and to mechanical ventilation [OR 11.09 (95% CI 2.8-58.5), $p = 0.002$] in the multivariate analysis, adjusted by severity and frailty. **Conclusion:** In patients admitted with COVID-19 in ICU, delirium was an independent risk factor for worst prognosis, including mortality. The delirium severity accessed by the CAM-ICU-7 during the first week in the ICU was associated with poor outcomes, including progression to coma and to mechanical ventilation.

Keywords: Delirium. CAM-ICU-7. COVID-19. SARS-CoV-2. Outcomes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Descrição da ferramenta CAM	18
Quadro 2	Descrição da ferramenta CAM-ICU-7	19
Figura 1	Fluxograma da inclusão dos pacientes no estudo	39
Figura 2	Comparação dos três estratos medianos da gravidade do <i>delirium</i> com os seguintes desfechos (em razão de chaces ou razão de riscos, intervalo de confiança de 95%): mortalidade, mortalidade tardia, chance (em porcentagem) de alta da Terapia Intensiva, chance (em porcentagem) de alta da UTI, chance (em porcentagem) de evolução para coma, chance (em porcentagem) de evolução para ventilação mecânica invasiva	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição das variáveis clínicas e demográficas	40
Tabela 2	Descrição dos desfechos clínicos	41
Tabela 3	<i>Delirium</i> e seus desfechos na análise multivariada	41
Tabela 4	Correlação de escores clínicos e desfechos com a gravidade do <i>delirium</i> mensurada através da média do CAM-ICU-7	42
Tabela 5	Correlação da gravidade do <i>delirium</i> mensurada pela média do CAM-ICU-7 com os diferentes desfechos na análise multivariada, ajustada pela m-FI (fragilidade) e SAPS3 (gravidade)	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUROC	<i>Area under the Receiver Operating Characteristic Curve</i>
BUN	Balanço de Ureia Nitrogenada
CAM	<i>Confusion Assessment Method (CAM)</i>
CAM-ICU	<i>Confusion Assessment Method to the ICU</i>
CAM-ICU-7	<i>Confusion Assessment Method to the ICU-7</i>
CAM-S	<i>Confusion Assessment Method-seven</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	Doença causada pelo novo coronavírus de 2019
DRS-R-98	<i>Delirium Rating Scale -Revised-98</i>
DSM III	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DSM III-R	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-R</i>
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
EPI	Equipamentos de proteção individual
EUA	Estados Unidos da América
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICDSC	<i>Intensive Care Delirium Screening Check-list</i>
IDOR	Instuto D'or de Pesquisa e Ensino
IQR	<i>Interquartile range</i>
LDH	<i>Lactate dehydrogenase</i>
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
m-FI	<i>Modified Frailty Index</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAM	Pressão Arterial Média
PCRT	<i>Polymerase Chain Reaction Test</i>
PICS	<i>Post Intensive Care Syndrome</i>
Pro-BNP	<i>Pro-brain natriuretic peptide</i>
pSARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome of Coronavirus-2</i>
RASS	<i>Richmond Agitation Sedation Scale</i>

ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
RR	Risco Relativo
SAPS III	<i>Simplified Acute Physiology Score III</i>
SARA	Síndrome de Angústia Respiratória Aguda
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	EPIDEMIOLOGIA E DESFECHOS RELACIONADOS AO <i>DELIRIUM</i> NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	15
1.2	FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO DE <i>DELIRIUM</i>	16
1.3	A DOENÇA RELACIONADA À INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS: COVID-19	20
1.4	A FISIOPATOLOGIA DO ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO NA COVID-19	21
1.5	ASSOCIAÇÃO DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 E O <i>DELIRIUM</i> ..	22
1.6	GRAVIDADE DO <i>DELIRIUM</i> E O DESFECHO DE PACIENTES NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	26
1.6.1	A correlação da severidade do <i>delirium</i> avaliado pelo CAM-7 com os desfechos em pacientes com COVID-19	29
2	JUSTIFICATIVA	31
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	32
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	32
4	METODOLOGIA	33
4.1	DESENHO DO ESTUDO	33
4.2	SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	33
4.3	COLETA DE DADOS	33
4.4	APLICAÇÃO DAS FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS	35
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	36
4.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	36
5	RESULTADOS	39
6	DISCUSSÃO	46
7	CONCLUSÃO	50
8	CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO DO ESTUDO	51
	REFERÊNCIAS	52
	GLOSSÁRIO	60
	Apêndice A - Ficha de Coleta de Dados	70
	Apêndice B - Artigo aceito para publicação em outubro de 2023 pela revista <i>Critical Care Science</i>	71
	Anexo A - Aprovação do CEP IDOR	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA E DESFECHOS RELACIONADOS AO *DELIRIUM* NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

O *delirium* é a expressão clínica mais frequente da disfunção cerebral orgânica aguda e se caracteriza pela alteração aguda e flutuante do nível de consciência, que se instala em um período de horas ou dias e se associa a déficit de atenção e/ou desorganização do pensamento (American Psychiatric Association, 2000). É uma manifestação neuropsiquiátrica, acontecendo no contexto precipitante de uma situação clínica subjacente e possui alta incidência nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

O *delirium* apresenta associação com diversos desfechos desfavoráveis relacionados à internação hospitalar, tais como: aumento do custo hospitalar, aumento do tempo de internação em UTI, aumento do tempo em ventilação mecânica e aumento da mortalidade (Salluh *et al.*, 2010, 2015; Serafim *et al.*, 2017).

Ely *et al.* (2001b) publicaram no JAMA um dos primeiros artigos sobre o *delirium* na Terapia Intensiva, relatando uma ocorrência de *delirium* de 86,5% em pacientes sob ventilação mecânica, destacando a importância desta condição.

Relatos sobre o impacto do *delirium* na UTI foram descritos em várias publicações que antecederam a pandemia do COVID-19. Em 2010, Salluh *et al.*, publicou um artigo multicêntrico com 975 pacientes sobre a epidemiologia do *delirium* na Terapia Intensiva relatando uma incidência de 32,3%. Nesta coorte, os pacientes com *delirium* tiveram mais dias de internação em UTI [22 (11-40) vs 7 (4-18), $p < 0,0001$] e maior mortalidade (20% vs 5,7%, $p=0,002$). Em uma metanálise de 2015 de Salluh *et al.*, incluindo 42 estudos, a incidência de *delirium* em pacientes críticos também foi similar (31,8%) e o CAM-ICU foi a ferramenta diagnóstica utilizada na maioria destes trabalhos.

Além disso, nas últimas décadas o impacto do *delirium* a médio e longo prazo tem sido alvo de muitas pesquisas. Em 2012, Davis *et al.*, publicaram o primeiro trabalho a relacionar de forma consistente o *delirium* com a demência. Nessa coorte de idosos, a ocorrência de *delirium* se associou com o desenvolvimento de novo diagnóstico de demência [OR=8,65 (IC95% 2,13-35,12, $p < 0,001$)], com a piora da demência já existente [OR=3,06 (IC95% 1,49-6,29)] e com

declínio funcional [OR=1,61 (IC95%1,25-2,10, $p<0,001$). Outros estudos encontraram resultados similares (Girard *et al.*, 2010; Ouimet *et al.*, 2007; Pandharipande *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2014; Salluh *et al.*, 2015).

Dado o exposto, recomenda-se a avaliação rotineira dos pacientes na UTI quanto ao diagnóstico apropriado de *delirium* através de instrumento diagnóstico validado, pois essa condição deve ser valorizada como uma disfunção orgânica com suas respectivas implicações prognósticas, por conseguinte, não pode ser negligenciada.

O diagnóstico de *delirium* é subestimado em cerca de 75% dos casos, quando não utilizamos as ferramentas clínicas específicas (Francis *et al.*, 2000; Han *et al.*, 2009; Irwin *et al.*, 2008), que são práticas e de rápida aplicação, podendo levar menos de dois minutos para sua realização. As mais utilizadas são o *Intensive Care Delirium Screening Check- list* (ICDSC) (Bergeron *et al.*, 2001), o *Confusion Assessment Method* (CAM) (Inouye *et al.*, 1990) e o *Confusion Assessment Method* para UTI (CAM-ICU) (Ely *et al.*, 2001a).

Mais recentemente, ferramentas como o *Confusion Assessment Method para UTI - 7* (CAM-ICU-7) permitiram a graduação dos sintomas de *delirium*, trazendo uma informação adicional da estratificação em nível de gravidade (Khan *et al.*, 2017). Outro benefício é que estas ferramentas diagnósticas permitem que um profissional de saúde treinado possa rastrear adequadamente a ocorrência do *delirium*, sem necessariamente a presença de um médico ou profissional com experiência no assunto (Ely *et al.*, 2001b).

Apesar da maior compreensão sobre o impacto e relevância do *delirium* na UTI e a ampliação das medidas preventivas não farmacológicas, sua incidência ainda é alarmante e frequente, variando amplamente em ocorrência de acordo com os diferentes cenários.

1.2 FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO DE *DELIRIUM*

O diagnóstico de *delirium* através da DSM III (American Psychiatric Association, 1980) requeria equipe de especialistas, o que tornou pouco prática e dispendiosa sua aplicação no ambiente de Terapia Intensiva. Esses critérios teóricos foram revisados e tornaram-se mais práticos através do surgimento das ferramentas

diagnósticas, e também da versão atualizada do Manual Americano de Doenças Psiquiátricas (DSM V) (American Psychiatric Association, 2015). Haja visto que a pesquisa de *delirium* em todos os pacientes hospitalizados em UTI é preconizada para uma boa prática assistencial, permitindo maior sensibilidade na sua detecção em relação à interpretação clínica isolada e, além disso, possibilitando que intervenções clínicas possam ser instruídas de forma mais precoce, recomenda-se que toda a equipe de saúde envolvida na assistência ao paciente crítico deva ser treinada para a realização da ferramenta diagnóstica padrão de sua instituição, sendo as principais o ICDSC (Bergeron *et al.*, 2001), o CAM (Inouye *et al.*, 1990), o CAM-ICU (Ely *et al.*, 2001b) e, mais recentemente, o CAM-ICU-7 (Khan *et al.*, 2017).

O CAM é um instrumento diagnóstico baseado nos critérios da DSM III-R (III Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Sociedade Americana de Psiquiatria - edição revista) onde são avaliados 4 itens principais:

- a. a presença de alterações agudas e flutuantes do estado mental durante o período de análise;
- b. déficit de atenção, ou seja, a incapacidade de focar a atenção;
- c. pensamento desorganizado;
- d. nível alterado da consciência.

Diagnosticamos o *delirium* através desta ferramenta quando estão presentes os itens a e b, associados ao item c ou d.

O CAM-ICU foi desenvolvido para avaliar os mesmos itens do CAM, porém adaptado para que o paciente possa responder com gestos ou utilizando respostas simples (sim ou não), permitindo sua utilização em pacientes incapacitados de se comunicar ou que estejam em ventilação mecânica, conforme descrito no quadro 1. Sua interpretação diagnóstica também segue a mesma do CAM (Ely *et al.*, 2001b).

1. Início agudo e curso flutuante

A. Há evidência de uma alteração aguda no estado mental em relação ao estado basal?

B. Este comportamento (anormal) flutuou nas últimas 24 horas, isto é, teve tendência a surgir e desaparecer, ou aumentar e diminuir na sua gravidade, tendo sido evidenciado por flutuações na escala de sedação (ex. RASS), Glasgow, ou avaliação de *delirium* prévia?

2. Falta de atenção

O doente teve dificuldades em focar a atenção, tal como evidenciado por índices inferiores a oito quer no componente visual quer no componente auditivo do Teste de Atenção - Attention Screening Examination (ASE)?

3. Pensamento desorganizado

Existem sinais de pensamento desorganizado ou incoerente tal como evidenciado por respostas incorrectas a duas ou mais das 4 questões e/ou incapacidade de obedecer aos seguintes comandos:

Perguntas: (Alternar Conjunto A e Conjunto B):

Conjunto A

1. Uma pedra pode flutuar na água?
2. Existem peixes no mar?
3. Um quilo pesa mais do que dois quilos?
4. Pode usar-se um martelo para pesar uma agulha?

Conjunto B

1. Uma folha pode flutuar na água?
2. Existem elefantes no mar?
3. Dois quilos pesam mais do que um quilo?
4. Pode usar-se um martelo para cortar madeira?

Outras:

1. Está com o seu pensamento pouco claro?
2. Segure nestes dedos. (O examinador coloca dois dedos em frente do paciente)
3. Agora faça o mesmo com a outra mão. (Não repetir o número de dedos)

4. Alteração do nível de consciência

O nível de consciência do doente é outro que não o alerta?

Alerta: completamente consciente do ambiente e interage apropriadamente de forma espontânea

Vigilante: hiperalerta

Letárgico: sonolento, mas facilmente despertável, não consciente de alguns elementos do ambiente ou não interage de forma espontânea com o entrevistador; torna-se completamente consciente do ambiente e interage apropriadamente quando estimulado minimamente

Estuporoso: dificilmente despertável, não consciente de alguns ou todos os elementos do ambiente ou não interage de forma espontânea com o entrevistador; só despertável com estímulos vigorosos e repetidos e, assim que o estímulo cessa, o indivíduo estuporoso volta para o estado anterior sem resposta

Coma: não despertável, não consciente dos elementos do ambiente e sem interacção espontânea com o entrevistador, mesmo após estímulos muito vigorosos

Delirium presente quando 1 e 2 mais 3 ou 4.

Fonte: Ely *et al.* (2001b).

Quadro 1: Descrição da ferramenta CAM

O CAM-ICU-7 é uma ferramenta diagnóstica validada para a avaliação da severidade do *delirium* (Khan *et al.*, 2017) que é derivada do CAM-ICU, contendo os mesmos itens, porém, com a informação adicional de pontuar cada uma das variáveis, chegando a uma escala de pontuação, variando entre 0 e 7, onde a partir de 3, há o diagnóstico de *delirium*, sendo 7 a pontuação mais alta e mais grave, conforme descrito no quadro 2, a seguir. Desta forma, o paciente é classificado como: sem *delirium* (pontuação de 0 a 2), *delirium* moderado (pontuação de 3 a 5) e *delirium* grave (pontuação 6 e 7).

O CAM-ICU e o CAM-ICU-7 foram as ferramentas escolhidas em nosso estudo por terem a vantagem da familiaridade e praticidade do CAM-ICU, utilizado de forma rotineira há décadas nas UTI e, também, pelo fato de agregar a informação de estratificação do *delirium* em gravidade, através do CAM-ICU-7.

Outro fator que contribuiu na escolha de estudar o impacto prognóstico da gravidade do *delirium* através do CAM-ICU-7 foi o fato de haver poucos trabalhos publicados que tenham feito esta análise na população com COVID-19 na UTI, o que torna este tema original e relevante.

ITENS	GRADUAÇÃO	PONTUAÇÃO
<u>1-Início agudo ou curso flutuante</u>		
1A -O paciente está diferente do seu estado mental usual 1B -O paciente apresentou alguma flutuação no seu estado mental nas últimas 24h, evidenciado pela flutuação em alguma escala como RASS, Glasgow ou alguma avaliação de <i>delirium</i> prévio	- Se 1A ou 1B positivos, 1 ponto - Se ausentes, 0 ponto	0 ou 1 ponto
<u>2- Déficit de atenção</u> Realizar o teste ASE de letras.		
ASE de letras: anotar a pontuação de 0 a 10 acertos . <u>Orientações:</u> Diga para o paciente "Vou ler uma série de 10 letras. Quando você ouvir a letra A, aperte a minha mão". Leia as letras na seguinte ordem: S A V E A H A A R T <u>Pontuação:</u> Os erros são computados se o paciente não aperta a mão ao ouvir a letra A ou quando aperta a mão ao ouvir qualquer outra letra.	- >8 acertos, 0 ponto - 4-7 acertos, 1 ponto - 0-3 acertos, 2 pontos	0, 1 ou 2 pontos
<u>3-Pensamento desorganizado</u> Avaliação de um conjunto de 4 perguntas (perguntas A ou perguntas B) e 1 comando		
3A-Perguntas de sim ou não (usa as perguntas A ou B, alternadamente em dias consecutivos se necessário): <u>Perguntas A:</u> 1-Uma pedra flutua na água? 2-Existem peixes no oceano? 3-1kg pesa mais do que 2kg 4-Você usa um martelo para pregar um prego? <u>Perguntas B:</u> 1-Uma folha flutua na água? 2-Existem elefantes no oceano? 3-2kg pesam mais do que 1kg? 4-Você usa um martelo para cortar madeira? 3B-Comando: Diga para o paciente:" Mostre esta quantidade de dedos com a sua mão (o examinador segura dois dedos na frente do paciente). "Agora faça a mesma coisa com a outra mão" (sem repetir o número de dedos). *Se o paciente não pode mexer um dos braços peça para ele acrescentar um dedo a mais. O acerto compreende realizar todo o comando corretamente. Anotar a pontuação de 0 a 5 acertos neste item	- > 4 certos, 0 ponto - 2-3 acertos, 1 ponto - 0-1 acerto, 2 pontos	0, 1 ou 2 pontos

4-Alteração nível de consciência Classificar o paciente de acordo com a escala de RASS. RASS que não seja 0 pontuará de 1 ou 2 pontos	- RASS -1 ou +1, 1 ponto - RASS >+1 ou RASS < -1, 2 pontos	0, 1 ou 2 pontos
Score de pontuação CAM-ICU-7 (pontuação total) Preencher item 1 e 2 + 3 ou 4 -> Maior ou igual a 3, <i>delirium</i> está presente	- <3, sem <i>delirium</i> - 3-5, <i>delirium</i> moderado - 6-7 <i>delirium</i> grave	Pontuação de 0 a 7

Fonte: Khan *et al* (2017).

Quadro 2: Descrição da ferramenta CAM-ICU-7

1.3 A DOENÇA RELACIONADA À INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS: COVID-19

A doença causada por infecção pelo novo coronavírus, também conhecida como COVID-19, foi descrita em dezembro de 2019, em frequentadores de um mercado de frutos do mar, localizado na província de Wuhan na China, que foram internados apresentando quadros respiratórios agudos de etiologia desconhecida, evoluindo para insuficiência respiratória e com infiltrados intersticiais bilaterais na radiografia de tórax (Wu *et al.*, 2020). Esta foi a terceira doença descrita pela família dos coronavírus nas últimas décadas, sendo a Síndrome respiratória aguda grave (*Severe acute respiratory syndrome*, (SARS)), a doença descrita na Ásia em 2002 e a Síndrome respiratória do Oriente Médio (*Middle East respiratory syndrome*, (MERS)), a doença descrita no Oriente Médio em 2012, tendo todas como semelhança, o fato de serem caracterizadas por quadros respiratórios agudos graves (Morens *et al.*, 2020).

O agente etiológico identificado como causador da infecção é um vírus da família dos betacoronavírus nomeado SARS-CoV-2. A enfermidade rapidamente se alastrou pelo mundo, sendo declarada pela Organização mundial de saúde (OMS) em março de 2020 como uma situação de pandemia (Velavan *et al.*, 2020), configurando um problema de saúde pública sem precedentes, devido ao enorme número de infectados de forma intercontinental, à sua alta morbimortalidade e à saturação do sistema de saúde em todo mundo (Ibanez *et al.*, 2020; Serafim *et al.*, 2021).

Até a presente data, foram mais de 773 milhões de casos documentados no mundo, com cerca de 7 milhões de mortes. Felizmente, no início do ano de 2024, vivemos um cenário bastante distinto do início da pandemia, com cerca de 67% da

população mundial com, ao menos, um esquema vacinal primário completo. Por conseguinte, houve uma sensível mudança na apresentação clínica atual da infecção, que se apresenta agora na imensa maioria dos casos como quadros respiratórios brandos de vias aéreas superiores, com uma morbimortalidade expressivamente menor do que a experimentada no início da pandemia (World Health Organization, 2024).

Foi observado ao longo destes quatro anos estudando e vivenciando a COVID-19, que o vírus caracteristicamente desenvolve uma série de mutações, com desenvolvimento de novas cepas, portanto, a COVID-19 segue sendo uma questão de saúde pública mundial de extrema relevância, merecendo atenção dos sistemas de saúde na continuidade das medidas de educação populacional e de manutenção da vacinação (Chenchulla *et al.*, 2022; Forchette; Sebastian; Liu, 2021).

Sendo assim, a COVID-19 persiste sendo tema de notável importância e interesse público, pois o vírus segue circulando com risco potencial de gravidade, sobretudo na população não vacinada e imunossuprimida, reforçando a necessidade de manutenção de pesquisas científicas e de medidas de saúde pública, a fim de que este controle epidemiológico não se fragilize ao longo dos anos.

1.4 A FISIOPATOLOGIA DO ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO NA COVID-19

O receptor funcional do vírus em nosso organismo é o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), que está distribuído no epitélio de diversos órgãos, como mucosa nasal, faríngea, oral, do trato respiratório, gastrointestinal, nas células da glia, neurônios e no endotélio do SNC (Sistema Nervoso Central) (Aghagoli *et al.*, 2021; Varga *et al.*, 2020). Pelo que foi documentado em modelos animais e pelo que correlacionamos com as demais infecções pelos vírus desta família, a disseminação para o SNC pode acontecer de duas formas: por ascensão retrógrada, via nervo olfatório, lâmina crivosa, hipocampo e cérebro; e, também, por via hematogênica e linfática. Sua ação se dá tanto pela ligação direta do vírus aos receptores da ECA 2 quanto pela liberação de citocinas inflamatórias, alterando a permeabilidade da membrana hematoencefálica e permitindo a infiltração neutrofilica, a ativação da cascata de coagulação e a ação de mediadores

inflamatórios, apresentando como conseqüências, a desmielinização, a astrogliose, a neurodegradação e as disfunções cognitivas secundárias (Fotuhi *et al.*, 2020).

Foi postulado que o mecanismo de acometimento do SNC e sua gravidade podem estar relacionados à tempestade de citocinas, o que também avança a hipótese sobre a existência de preditores laboratoriais como marcadores inflamatórios, que possam sinalizar qual grupo de pacientes está mais suscetível à evolução para o *delirium* (Beach *et al.*, 2020).

Tendo em vista o substrato fisiopatológico e o ambiente facilitador de *delirium* relacionado aos fatores específicos do coronavírus, acreditamos ser de suma importância o conhecimento da incidência de *delirium* na população de UTI com COVID-19 e de sua possível associação com os diferentes desfechos (Helms *et al.*, 2020a; Marengoni *et al.*, 2020; Pranata *et al.*, 2021).

1.5 ASSOCIAÇÃO DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 E O *DELIRIUM*

O quadro clínico original da COVID-19 era caracterizado pela presença dos sintomas gripais, associados à pneumonia, muitas vezes culminando em insuficiência respiratória aguda (Chen *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). Com o maior conhecimento e estudo sobre a doença, mais atenção foi dada aos sintomas menos típicos, como os gastrointestinais e neurológicos (Helms *et al.*, 2020b), que ocorrem também em alta incidência (45% de ocorrência nos pacientes com quadros graves de COVID-19 (Mao *et al.*, 2020) e amplo espectro, chegando a uma incidência de até 45% nos pacientes com COVID-19 graves variando desde os frequentes sintomas de cefaleia, náusea, anosmia e ageusia (mais comuns nos quadros brandos), passando por sintomas menos comuns como Síndrome de Guillain-Barré, mielites, e até o acometimento do SNC, com acidentes vasculares encefálicos, meningoencefalites, encefalopatia e *delirium* (Ahmad; Rathore, 2020; Kotfis *et al.*, 2020; Mao *et al.*, 2020, Misra *et al.*, 2021).

Em 2022, Klein descreveu 30-50% de associação da infecção pelo SARS-CoV-2 com danos neurológicos agudos e tardios como disfunção executiva, desatenção, desorientação e incoordenação motora. Essa associação chegou a 70% nos pacientes que tiveram infecção grave, implicando em prejuízo funcional e social relevante nos sobreviventes.

Ademais, já foram publicados casos que se apresentaram com o *delirium* antecedendo os sintomas respiratórios, e até, acontecendo de forma isolada (Alkeridy *et al.*, 2020; Beach *et al.*, 2020). Em 2022, Callea *et al.*, relataram uma incidência de 11,3% de casos em que *delirium* foi o sintoma inicial que justificou a admissão de pacientes com COVID-19 na emergência, reforçando o *delirium* como sintoma clínico da COVID-19, como foi definido formalmente pela OMS (Ticinesi *et al.*, 2020).

A incidência de *delirium* em pacientes com COVID-19 na UTI varia desde 18% a 84,3%, na dependência das metodologias aplicadas e das características dos grupos estudados, havendo de forma geral uma alta ocorrência (Helms *et al.*, 2020a; Pranata *et al.*, 2021; Ticinesi *et al.*, 2020).

Um trabalho brasileiro realizado entre março de 2020 e janeiro de 2021 comparou a incidência de *delirium* entre pacientes com ou sem COVID-19 na UTI demonstrando que os portadores da doença tiveram incidência significativamente maior de *delirium*, respectivamente 32,9% vs 10% (OR=4,42, IC 95% 2,69-7,26, $p < 0,001$) (Westphal *et al.*, 2023).

O estudo francês de 2022 realizado por Maamar *et al.*, comparou o *delirium* na infecção grave por COVID-19 com a infecção grave por influenza e, também documentou maior incidência na população com COVID-19, respectivamente 51,6% vs 33,7% (IC 95%, $p = 0,006$) e, ainda, maior risco de morte na população com COVID-19 [RR=1,85 (IC 95%, 1,37-2,49, $p < 0,001$)], o que destaca a virulência e gravidade desta doença.

Artigo recente revelou que o comportamento e incidência do *delirium* na COVID-19 variou nas três ondas descritas da pandemia, tendo incidência de 22,5%, 23,5% e 12,7%, respectivamente nas primeiras (vírus selvagem), segunda (variante alfa) e terceira onda (variante delta) (Minnema *et al.*, 2023). A incidência mais reduzida na terceira onda se relaciona com o percentual maior de vacinação e menor severidade da doença.

Além dos fatores de risco habituais para *delirium* na UTI, os pacientes com coronavírus no início de pandemia tiveram questões específicas inerentes ao caráter transmissível da doença que contribuíram para essa alta ocorrência, sendo as mais relevantes: o isolamento de pacientes dos seus familiares devido à política de restrição de visitas, a despersonalização da equipe de saúde em decorrência do uso de equipamentos de proteção individual (EPI), o menor tempo disponível de

assistência a beira leito devido ao temor de transmissão da doença e, ainda, o ambiente trabalhoso que as UTI vivenciaram ao acumularem lotações por pacientes de extrema gravidade e complexidade, requerendo grande número de intervenções de urgência (Lahue *et al.*, 2020).

Outro ponto a ser destacado, foi a alta gravidade respiratória dos pacientes, com muitos preenchendo critério de Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA), com isso, necessitando de suportes ventilatórios avançados como posição prona, recrutamento alveolar, pressões ventilatórias elevadas e, até mesmo, Oxigenação por membrana extracorpórea (*Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO*). Esses fatores justificaram o uso de altas doses de sedativos e até de bloqueadores neuromusculares. Associado a isso, houve ainda a questão do desabastecimento de medicações, o que dificultou a contenção no uso de benzodiazepínicos, agente bastante relacionado ao *delirium*.

Mais um fator que contribuiu para o *delirium*, foi o deslocamento de equipe de não intensivistas para as UTIs. A equipe de saúde que conduzia os serviços de Terapia Intensiva na pandemia era, em geral, uma equipe reduzida em número, e ainda, menos experiente e capacitada, tornando a implementação das medidas preventivas de *delirium* mais desafiadora. Além disso, diante das constantes intercorrências ameaçadoras de vida destes pacientes, a monitorização do *delirium* e aplicação de pacotes de prevenção de *delirium*, como o ABCDEF (Barnes-Daly; Phillips; Ely, 2017; Liu *et al.*, 2021) foi menos prioritário.

O pacote de medidas preventivas de *delirium* (ABCDEF) compreende analgesia e sedação adequadas (A = *analgesia*), *trial* de ventilação espontânea e interrupção diária de sedação (B = *breathing*), escolha adequada da analgosedação (C = *Choice*), detecção e manejo do *delirium* (D = *Delirium*), mobilização precoce e exercício (E = *Early mobilization*), presença e envolvimento da família no tratamento (F = *Family*) (Barnes-Daly; Phillips; Ely, 2017).

A implementação do ABCDEF deve ser uma prática rotineira nas UTI já que é associado a melhores desfechos. Em um grande estudo prospectivo multicêntrico a adesão ao ABCDEF foi associada à menor chance de óbito nos sete dias seguintes: HR=0,32 (IC 95%, 0,17-0,62, $p < 0,001$), menos risco de *delirium*: OR=0,6 (IC 95%, 0,49-0,72, $p < 0,001$) e menos chance de evolução para ventilação mecânica no dia seguinte: OR= 0,22 (0,22-0,36, $p < 0,001$) (Stollings *et al.*, 2021).

Na grande coorte multicêntrica de Pun *et al.* (2021) que incluiu 2088 pacientes com COVID-19 admitidos em UTI, foi estudada a adesão ao ABCDEF e a cada um de seus parâmetros. Os dois componentes mais associados ao *delirium* foram: como fator de risco, o uso de benzodiazepínicos (IC 95%, OR=1,59, 1,36-1,85, $p < 0,001$) e, como fator de proteção, a manutenção da visita familiar (IC 95%, OR=0,73 0,63-0,84, $p < 0,001$), destacando a importância da adesão ao ABCDEF, sobretudo, a estes dois componentes.

A não aplicação do *bundle* também foi associado a piores desfechos tardios como declínio funcional e da qualidade de vida a longo prazo (Liu *et al.*, 2021).

A prevenção do *delirium* deve ser um alvo dos serviços de Terapia Intensiva, daí a importância das políticas educacionais, promovendo a maior adesão ao *bundle*. Atualmente, já se fala na extensão do ABCDEF para “ABCDEFGHI”, adicionando G (*Gaining Insight Into Patients*) que significaria trazer o mais próximo possível do paciente suas preferências e seus hábitos domiciliares, H (*Holistic and personalized care*) integrando intervenções multimodais não-farmacológicas no cuidado como musicoterapia e terapia ocupacional, I (redefine ICU design) sugerindo projetos arquiteturais de UTI que tornassem o ambiente mais acolhedor e menos hostil para o paciente e sua família (Kotfis *et al.*, 2021).

Além da maior incidência, muitos estudos revelaram a correlação do *delirium* na população com COVID-19 com o aumento da mortalidade. No estudo de Gutowski *et al.* (2023), a mortalidade entre *delirium* vs não *delirium* foi de 59,7% vs 28,5%, com OR=3,71 (IC 95%, 2,16-6,89, $p < 0,001$). Callea *et al.* (2022), encontraram dados semelhantes: uma mortalidade quase 6x maior na população com pneumonia por COVID-19 que desenvolveu *delirium*, sendo que na multivariada *delirium* foi preditor independente de mortalidade. Em 2023, no estudo de Zhu *et al.*, o grupo com *delirium* também teve maior mortalidade com OR=2,42 (IC 95%, 1,59-3,67, $p < 0,001$). Já no artigo de Kotfis *et al.*, de 2021, a mortalidade chegou a ser 17 vezes maior na população de COVID-19 com *delirium* em comparação à população sem *delirium* (46,15% vs 3,7%) , com OR=17,2 (IC 95%, 5,1 vs 58,0, $p < 0,001$). Na metanálise de Pranata *et al* (2021), com 3.868 pacientes idosos incluídos, o OR para mortalidade foi de 1,24 (IC 95%, 1,07-1,81, $p < 0,001$) na multivariada reafirmando *delirium* como preditor independente de mortalidade neste grupo.

Houve algumas pesquisas sobre a eficácia de tratamentos farmacológicos tanto para prevenção quanto para tratamento do *delirium* em pacientes com COVID-

19 (Andrews; Benken, 2020). Sher *et al.* (2020) pesquisou a eficácia da Dexmedetomidina noturna como prevenção de *delirium* e da Guanfacina para desmame de sedação. Também pesquisou o ácido valproico pelo seu potencial de neuroproteção e anti-inflamatório para prevenção do *delirium* e redução da necessidade da sedação venosa (Sher *et al.*, 2020). Melatonina também foi uma droga estudada para este fim (Zambrelli *et al.*, 2020) e o Aripiprazol foi estudado como antipsicótico e foi eficaz como sintomático no controle da agitação (Martinotti *et al.*, 2020). O que todos estes estudos nos revelam, assim como já é bem descrito para *delirium* na população geral (Al-Qadheeb *et al.*, 2016; Burry *et al.*, 2021; Serafim *et al.*, 2015), é que nenhuma droga foi comprovadamente eficaz na prevenção do *delirium* nos pacientes com COVID-19 na UTI, não sendo recomendado o uso rotineiro destas medicações de forma preventiva, reafirmando as medidas não-farmacológicas comportamentais e educacionais como as mais eficazes na redução de sua ocorrência.

1.6 GRAVIDADE DO *DELIRIUM* E O DESFECHO DE PACIENTES NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Além da informação dicotômica sobre ter ou não *delirium* e sua associação com o prognóstico, a correlação da duração e gravidade do *delirium* com o prognóstico, têm sido explorada e em estudos prévios foram relacionadas com desfechos negativos como aumento do tempo de internação e aumento da mortalidade (Andrews *et al.*, 2020; Khan *et al.*, 2017; Shehabi *et al.*, 2010).

A DRS-R-98 (Trzepacz *et al.*, 2001) é uma ferramenta de avaliação de severidade de *delirium* com 16 itens, com pontuação máxima de 39 pontos, onde 3 itens se relacionam ao diagnóstico do *delirium* e 13 itens se relacionam à gravidade do *delirium*, contemplando quesitos como déficit de atenção, memória de curto e longo prazo, habilidades visuais e espaciais, orientação, ciclo sono-vigília, anormalidades na linguagem, agitação, hipoatividade e transtorno do humor, sendo uma escala de ótima consistência e reprodutividade interna quando realizada por pesquisadores treinados (Coeficiente alfa de Cronbach = 0,94).

Até recentemente, a DRS-R-98 era o instrumento mais utilizado para quantificar a gravidade do *delirium*, mas esta escala possui limitações intrínsecas,

como a impossibilidade de aplicação em pacientes em ventilação mecânica e, também, sua complexidade para execução, que fazem dela uma modalidade diagnóstica praticamente restrita às pesquisas científicas. Devido à sua pouca praticidade, esta escala não se consagrou de forma sólida como instrumento rotineiro de avaliação da severidade do *delirium*.

A ICDSC (*Intensive Care Delirium Screening Checklist*) também é uma ferramenta capaz de diagnosticar e estratificar o *delirium* amplamente utilizada, mas sua avaliação compreende informações sobre o comportamento do paciente nas últimas 12h, e não, avaliação pontual do momento da visita do avaliador, portanto, no cenário de UTI a chance de perda de informações faz com que sua adequação e praticidade a tornem menos usual.

Mais recentemente, foi validado o CAM-S, um score que se baseia nas mesmas perguntas do CAM-ICU quantificando em 0-7 e, a partir daí, definindo as faixas de gravidade de *delirium* e seu impacto no prognóstico, validado inicialmente no ambiente fora da Terapia Intensiva (Inouye *et al.*, 2014).

Em 2017, o CAM-ICU-7 foi validado por Babbar Khan na UTI em um estudo com 518 pacientes com *delirium*. Neste estudo, foi comparada a correlação da média e do máximo CAM-ICU-7 e a mediana do DRS-R-98, com os seguintes desfechos: mortalidade hospitalar, chance de alta e duração do *delirium*, com boa consistência e reprodutividade (Coeficiente alfa de Cronbach = 0,85). Ainda neste estudo, a gravidade do *delirium* se associou com desfechos desfavoráveis. Houve maior mortalidade intra-hospitalar, mesmo quando ajustado para outras variáveis como gravidade, idade e comorbidades, tanto usando a média do CAM-ICU-7, quanto usando o maior CAM-ICU-7, respectivamente, com os seguintes resultados: [OR=1,47 (IC 95%, 1,3-1,66, p<0,001)] e [OR=1,32 (IC 95%, 1,11-1,57, p<0,001)]. Também houve associação do CAM-ICU-7 com menor chance de desospitalização para casa, tanto usando a média do CAM-ICU-7, quanto usando o maior CAM-ICU-7, respectivamente, com os seguintes resultados: [OR=0,8 (IC 95%, 0,72-0,9, p<0,001)] e [OR=0,78 (IC 95%, 0,71-0,86), p<0,001)] (Khan *et al.*, 2017).

O *delirium* grave no estudo citado acima, mesmo após ajuste para raça, idade, gênero, gravidade e presença de comorbidades, teve risco de óbito expressivamente maior do que o *delirium* leve ou moderado [OR=2,92, IC95%, 1,17-7,26, p=0,002]. Este estudo consagrou o CAM-ICU-7 como uma escala de severidade do *delirium* com boa correlação com o prognóstico.

Em 2020, um estudo nos EUA de Krewulak *et al.*, de 218 pacientes, o CAM-ICU-7 teve sua correlação com ICDSC como escala de gravidade de *delirium* validada. Neste estudo, *delirium* foi avaliado ao menos duas vezes por dia pelo CAM-ICU-7 e ICDSC por, no mínimo, 5 dias. A correlação geral das duas escalas (CAM-ICU-7 de 0-7 e ICDSC de 0-8) foi boa (Coeficiente r de Pearson=0,58, $p < 0,001$). Neste estudo, ambas as pontuações mais altas das escalas se correlacionaram negativamente com o prognóstico: maior tempo de internação na UTI e maior chance de ventilação mecânica por mais de 96h, reforçando mais uma vez, a associação da severidade do *delirium* com o pior prognóstico nos pacientes na UTI.

O CAM-ICU-7 é uma ferramenta mais prática, de rápida execução, possível de ser aplicada mesmo em pacientes em ventilação mecânica e de grande familiaridade para as equipes de UTI que já têm o CAM-ICU incorporado em sua rotina de trabalho, pois esta última é a ferramenta diagnóstica de *delirium* mais utilizada em todo mundo.

Em 2020 um estudo com 531 pacientes de Lindroth *et al.*, avaliou a gravidade e duração do *delirium* através do CAM-ICU-7, de forma diferente, com foco em sua trajetória, destacando 5 grupos, com suas respectivas médias do CAM-ICU-7: 1) Em 17% dos pacientes houve a trajetória branda-breve (CAM-7 > 3 que recuperavam para CAM-7 < 2 em 12-24h, sugerindo *delirium* subsindrômico): CAM-7 médio: 0,5 (DP= 0,5); 2) Em 16% dos pacientes, a trajetória foi severa com rápida recuperação (CAM-7 inicial >6 que se resolveu em até 60h): CAM-7 médio: 2,1 (DP=1,0); 3) Em 7% dos pacientes a trajetória foi branda-acelerada (CAM-7 inicial 3-5 que rapidamente evoluiu para CAM-7>6): CAM-7 médio: 2,2 (DP=0,9); 4) severo com recuperação lenta em 22% dos pacientes (CAM-7 inicial>6 que caiu lentamente ao longo dos 7 dias de análise: CAM-7 médio :3,9 (DP=0,9) e 5) severo sem recuperação em 40% dos pacientes (CAM-7>6 que persistiu durante todo o período da análise): CAM-7 médio :5,9 (DP=1,0), sendo esta última a trajetória mais comum (40% dos pacientes). Mesmo após ajuste para variáveis como idade, gênero, raça, status cognitivo, gravidade da doença e comorbidades, o tipo de trajetória se correlacionou a mortalidade em 30 dias: sendo 3% na forma branda-breve e 17% na forma severa sem recuperação, $p < 0,001$.

A avaliação através da trajetória do CAM-7, conforme estudo de Lindroth *et al.* (2020), embora seja mais complexa de ser categorizada e analisada, tem por

peculiaridade a riqueza da avaliação dinâmica do comportamento do *delirium*, bem como, a avaliação do impacto das intervenções aplicadas, auxiliando a percepção da eficácia destas medidas, se revelando como um rico modelo alternativo de avaliação da gravidade do *delirium*.

Notamos que a gravidade do *delirium* avaliada pelo CAM-ICU-7 é uma informação adicional importante em relação à informação dicotômica (presença ou não do *delirium*) e se correlaciona com pior prognóstico na população geral de UTI, podendo esta associação ser avaliada de diferentes formas, tanto pela média do escore, quanto pelo seu maior valor no período de análise, quanto pelo comportamento de sua trajetória, conforme exposto acima.

1.6.1 A correlação da gravidade do *delirium* avaliado pelo CAM-7 com os desfechos em pacientes com COVID-19

Embora haja muitas publicações científicas sobre o *delirium* na COVID-19, poucos artigos avaliaram a gravidade do *delirium* e sua correlação com o prognóstico na população com COVID-19 na UTI através de ferramenta diagnóstica validada, ainda havendo hiatos na literatura a serem explorados.

Em 2020, Khan *et al.* publicou um estudo retrospectivo de 268 pacientes no estado de Indiana, Estados Unidos da América (EUA), onde foi avaliada a severidade do *delirium* através do CAM-ICU-7 em pacientes críticos com COVID-19. Houve uma incidência de 80% de *delirium*, com duração média de 4 dias no período de 15 dias de análise e a média do CAM-ICU-7 nos pacientes com *delirium* foi de 6,5 (IQR, 5-7), caracterizando *delirium* grave. Neste estudo não foi avaliada relação da gravidade do *delirium* com os desfechos como tempo de internação ou mortalidade. O *delirium* nesta análise não se relacionou com o aumento da mortalidade (21,6% vs 23,3%, $p = 0,264$) (Khan *et al.*, 2020).

Em um estudo espanhol que incluiu 79 pacientes realizados por Madonna *et al.* (2022), foi estudada a comparação da severidade do *delirium* (avaliado pelo CAM-ICU-7) entre pacientes com e sem COVID-19, e também comparadas as populações em relação à gravidade, encontrando-se uma média maior do CAM-7 (3,87 vs 3,37, $p=0,007$) na população com COVID-19, mesmo com um SOFA menor neste grupo (6,47 vs 4,63, $p < 0,0001$), expressando uma predisposição ao *delirium*

mais grave na população com COVID-19, que não se justificava pela maior gravidade clínica do paciente.

O CAM-ICU-7 tem como vantagem ser uma ferramenta prática, de rápida execução, possível de ser aplicado mesmo em pacientes em ventilação mecânica e de grande familiaridade para as equipes de UTI que já têm o CAM-ICU (do qual deriva) incorporado em sua rotina de trabalho, pois é a ferramenta diagnóstica de *delirium* mais utilizada em todo mundo. Portanto, se apresenta como promissora a sua utilização rotineira como escore de gravidade de *delirium*, justificando seu estudo e maior entendimento do seu valor prognóstico na população com COVID-19 na UTI.

2 JUSTIFICATIVA

Com base no que foi exposto sobre a relevância do *delirium* como marcador prognóstico na Terapia Intensiva e o grande substrato predisponente ao *delirium* na infecção pelo novo coronavírus, justificamos a importância do nosso estudo.

A correlação entre a gravidade do *delirium* e o prognóstico na população de pacientes criticamente enfermos com COVID-19 é um aspecto muito pouco explorado na literatura médica até então. O entendimento dos fatores relacionados a um pior prognóstico do *delirium* é importante para minimizar os impactos negativos a curto e longo prazo. O reconhecimento precoce dos grupos de risco, permite a alocação de recursos e reforço de medidas e, a longo prazo, minimiza os impactos sociais e funcionais associados ao *delirium*.

Escolhemos como ferramenta de avaliação de *delirium* o CAM-ICU-7, por sua perspectiva de fácil aceitação por parte das equipes de intensivistas já habituados a utilizar o CAM-ICU, score do qual ele se desdobra.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a incidência de *delirium* em pacientes internados na UTI com diagnóstico de COVID-19 e correlacionar sua gravidade com a mortalidade hospitalar.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

a) Avaliar os fatores de risco identificados para o desenvolvimento de *delirium* no grupo de pacientes estudados;

b) Correlacionar a presença de *delirium* com os seguintes desfechos: evolução para coma, evolução para ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar, tempo de UTI e mortalidade tardia em um ano do grupo sobrevivente à internação;

c) Correlacionar a gravidade do *delirium* através da média do CAM-ICU-7 com os seguintes desfechos: evolução para coma, evolução para ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar, tempo de UTI e mortalidade tardia em um ano do grupo sobrevivente à internação.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo que aconteceu entre maio e agosto de 2020 nos leitos de UTI de dois hospitais terciários privados na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, sendo eles, Copa D'or e Copa Star, destinados a pacientes com COVID-19. Todos os pacientes admitidos nestas UTIs foram avaliados quanto ao diagnóstico de *delirium* através do CAM-ICU-7, durante os primeiros sete dias de internação, sendo incluídos no estudo apenas os pacientes com o diagnóstico de COVID-19 confirmados por PCR para SARS-CoV-2 no swab de orofaringe ou nasofaringe.

4.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Os critérios de inclusão foram: estar dentro das primeiras 24h de internação em UTI, ter mais de 18 anos, ter confirmação diagnóstica da infecção pelo coronavírus através da PCR para coronavírus detectada nos swabs de nasofaringe ou orofaringe e ter capacidade de colaborar com a aplicação do CAM-ICU-7.

Os critérios de exclusão foram: permanecer durante todos os primeiros sete dias em coma, ou seja, com escala de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) menor do que RASS -3, estar em terapêutica paliativa e estar impossibilitado de compreender as questões e comandos do CAM-ICU (exemplos: surdez, amaurose, déficit cognitivo prévio grave).

4.3 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados aconteceu entre maio de 2020 e agosto de 2020, onde todos os pacientes que foram admitidos nas UTI destinadas a COVID-19 dos hospitais estudados eram avaliados pelos próprios pesquisadores do estudo e tinham seus dados prospectivos registrados.

Através da ficha de coleta de dados (Apêndice A), foram anotados a beira leito os seguintes dados da admissão:

- Identificação do paciente;
- Data de início dos sintomas;
- Data da admissão hospitalar;
- Data da admissão em UTI;
- Data da alta da UTI;
- Data da alta hospitalar;
- Data do óbito;
- Dados demográficos (sexo e idade);
- Dados antropométricos (peso e altura);
- Comorbidades clínicas;
- Presença de insuficiência respiratória na admissão;
- Uso de corticoide prévio na admissão;
- Pressão arterial média na admissão;
- Ureia na admissão;
- Escores prognósticos da admissão, sendo eles: *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS III) (Moreno *et al.*, 2005), Charlson (Charlson *et al.*, 1994), Modified Frailty Index (m-FI), (Searle *et al.*, 2008) e E-pre-deliric (Wassenaar *et al.*, 2015).

Durante os sete dias de avaliação, os seguintes dados clínicos foram anotados diariamente:

- Parâmetros do CAM-ICU-7;
- Escala de RASS;
- Tipo de sedativo utilizado;
- Tipo de suporte ventilatório (ar ambiente, cateter nasal de O₂, ventilação mecânica invasiva ou ventilação mecânica não-invasiva);
- Escore de SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (Vincent *et al.*, 1996);
- Uso de contenção mecânica;
- Uso de psicóticos;
- Exames laboratoriais possivelmente relacionados ao prognóstico (ureia, creatinina, hemoglobina, PCRT, proBNP, Troponina I, D-dímero, linfócitos, ferritina, LDH) também foram anotados.

Os pacientes foram seguidos até a alta hospitalar ou óbito. A evolução para coma e para ventilação mecânica na internação hospitalar, após o sétimo dia da admissão, foram dados coletados do prontuário eletrônico, através da plataforma EPIMED (Zampieri *et al.*, 2017).

Foi avaliado também o desfecho mortalidade tardia em um ano dos sobreviventes à alta hospitalar através do site governamental da Corregedoria Geral de Justiça do Estado do Rio de Janeiro, onde são registrados todos os óbitos acontecidos em nosso estado.

4.4 APLICAÇÃO DAS FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS

Os pacientes incluídos no estudo eram avaliados diariamente, por um examinador médico experiente, durante os primeiros sete dias da internação, quanto ao nível de sedação, através da Escala de RASS. Esta escala classifica o nível de sedação de um paciente numa faixa de 10 pontos, variando de -5 (não responde a voz ou estímulo físico) até + 4 (combativa). Coma foi definido como uma pontuação menor do que RASS -3, ou seja, RASS -4 (apenas responsivo a estímulo físico) ou RASS -5 (que não responde a um estímulo físico), em semelhança à definição utilizada na maioria dos estudos sobre o tema.

Os pacientes que possuíam classificação entre RASS -3 e RASS +4 eram submetidos, desde o primeiro dia de admissão, à avaliação diagnóstica através do CAM-ICU, quanto à presença ou não de *delirium*, e à aplicação da ferramenta CAM-ICU-7 para pontuação do grau de *delirium*. Desta forma, eram classificados na avaliação diária como: sem *delirium* (pontuação de 0 a 2), *delirium* moderado (pontuação entre 3 e 6) e *delirium* grave (pontuação entre 6 e 7).

Ao longo dos sete dias de avaliação, calculou-se, para cada paciente, a média aritmética do score CAM-ICU-7 dos dias em que o paciente havia sido submetido à aplicação da ferramenta. Através dessas médias do escore, os pacientes que apresentaram *delirium* em ao menos um dia de avaliação foram categorizados em grupos quanto à gravidade média do *delirium*: 0-3 (*delirium* brando), 3-5,99 (*delirium* moderado) e 6-7 (*delirium* grave).

Nos pacientes que estavam sob sedação profunda, caracterizada como coma, era inviável a aplicação destas ferramentas diagnósticas, portanto, não havia como caracterizar a presença ou não de *delirium* naquele determinado dia. Por conseguinte, os que permaneceram em coma durante toda a primeira semana não foram passíveis de avaliação em relação à ocorrência de *delirium* e foram excluídos da amostra.

Os dados da avaliação da Escala de RASS e do CAM-ICU-7 eram registrados diariamente na ficha de coleta de dados de cada paciente.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo se enquadrou no parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDOR - Instituto D'or de Pesquisa e Ensino sob o número CAAE 17079119.7.0000.5249 de 18 de julho de 2019 (Anexo A), havendo dispensa na aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A amostra desta coorte foi composta por pacientes admitidos em UTI com o diagnóstico de COVID-19. A variável de exposição foi o desenvolvimento ou não de *delirium* ao longo do período de avaliação. Os dados foram descritos dividindo os pacientes em grupo que teve *delirium* e grupo que não teve *delirium*. As comorbidades, os escores prognósticos, as variáveis laboratoriais e os desfechos foram testados quanto à diferença entre os grupos sem e com *delirium*, utilizando-se teste t para variáveis numéricas e teste chi-quadrado ou teste exato de Fischer para as variáveis categóricas. Na tabela descritiva, as variáveis numéricas foram sumarizadas como mediana e intervalos interquartis (IQR), enquanto as categóricas foram resumidas como quantidade e percentual em cada grupo.

Os desfechos binários (mortalidade na UTI, mortalidade em um ano, evolução para coma e evolução para ventilação mecânica) foram analisados com modelos de regressão logística. Os tempos de permanência na UTI e no hospital foram analisados por modelos de subdistribuição de riscos competitivos (Kruskal-

Wallis ou Mann-Whitney U test). E a duração da ventilação mecânica foi ajustada por uma regressão linear múltipla.

Na primeira etapa, foram realizadas análises univariadas para as variáveis de desfechos binários (evolução para coma, evolução para ventilação mecânica e mortalidade) e ajustados modelos de regressão logística univariados para as variáveis explicativas (Idade, E-pre-deliric, Charlson, SAPS3, Modified Frailty Index (m-FI), CAM-ICU-7, D-dímero, PCRt, linfócitos e ferritina) e os seus resultados foram expostos através do odds ratio (OR) e área sob a curva ROC.

Adicionalmente, foi analisado o efeito na acurácia de modelos preditivos para a mortalidade na UTI ao acrescentar o CAM-ICU-7 junto com os escores prognósticos já conhecidos na literatura. E, também, foi ajustada a presença de *delirium* pelo E-pre-deliric para comparar a acurácia na amostra com o que já foi relatado na literatura.

Para os desfechos contínuos (tempo de permanência na UTI e tempo de permanência hospitalar), foram ajustados modelos de sobrevida de Cox, tendo como desfecho a alta, ou seja, modelado o tempo até a alta dos pacientes. Seus resultados foram mostrados através do *hazard ratio* (HR) e curva de sobrevida para os preditores SAPS3, idade, *Modified Frailty Index* (m-FI), E-pre-deliric e evolução para ventilação mecânica.

A partir dessas análises univariadas, de cada uma das variáveis citadas, escolhemos as variáveis com melhor significância estatística, menor superposição de informações e melhor interação entre os modelos, para as análises multivariadas, e partir daí, testamos dois modelos logísticos: Modelo1, incluindo SAPS3, *Modified Frailty Index* (m-FI) e média do CAM-ICU-7 e o Modelo 2, incluindo Charlson, E-pre-deliric e média do CAM-ICU-7. O modelo 1 mostrou maior significância dos resultados encontrados e foi utilizado na análise multivariada subsequente.

Na análise multivariada, estudamos a presença de *delirium* ajustada pelo SAPS 3 (gravidade do paciente) e m-FI (presença de fragilidade), correlacionando *delirium* com os desfechos: evolução para ventilação mecânica, evolução para coma, chance de alta hospitalar, chance de alta da UTI, mortalidade hospitalar e mortalidade tardia.

De forma similar, estudamos na multivariada a gravidade do *delirium* (mensurada pela média do CAM-ICU-7) ajustada pelo SAPS 3 (gravidade do paciente) e m-FI (presença de fragilidade), correlacionando o CAM-ICU-7 com os

seguintes desfechos: evolução para ventilação mecânica, evolução para coma, chance de alta hospitalar, chance de alta da UTI, mortalidade hospitalar e mortalidade tardia.

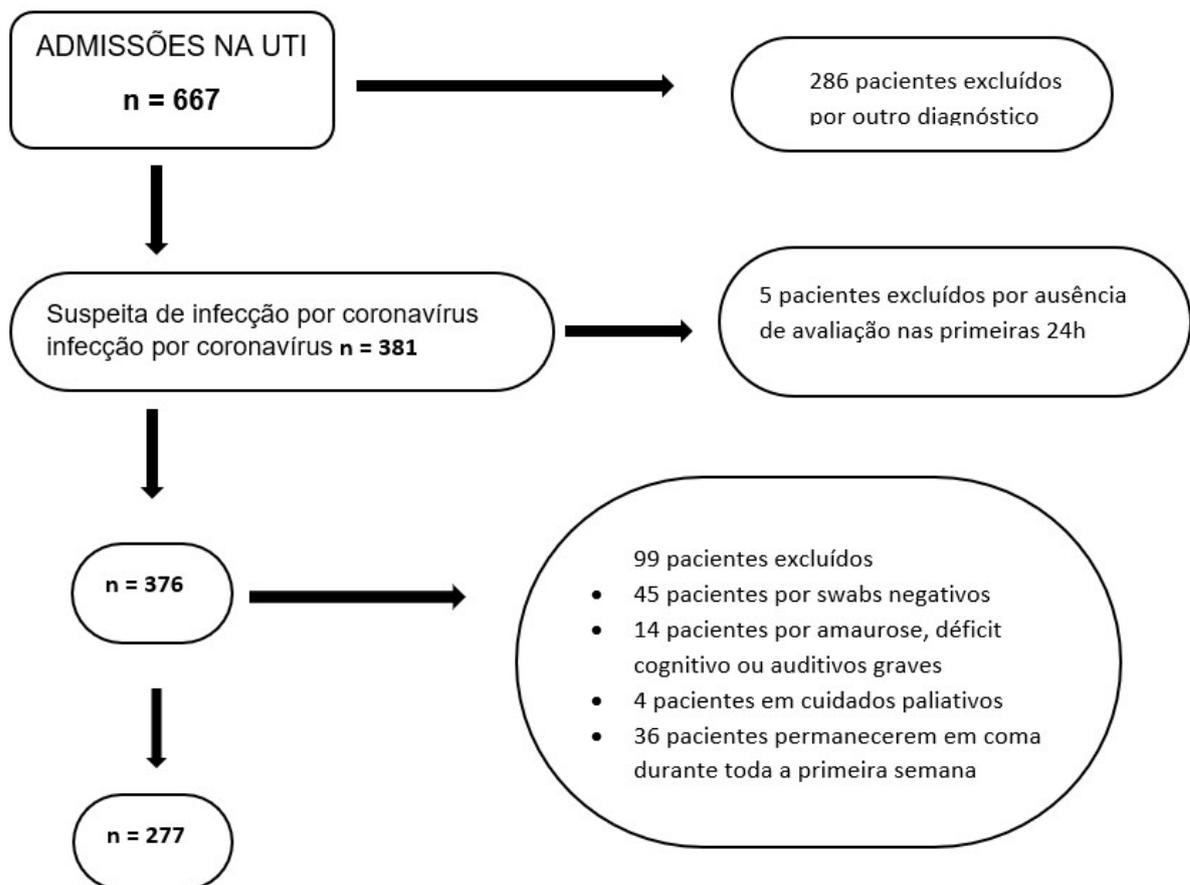
Modelos de regressão logística foram utilizados para o cálculo dos odds ratios dos desfechos das variáveis categóricas (mortalidade, mortalidade tardia, evolução para coma, evolução para ventilação mecânica). O desfecho tempo de permanência (na UTI e hospitalar) foi analisado pelo modelo de subdistribuição de risco competitivo de Fine-Gray (Austin; Fine, 2017; Fine; Gray, 1999), onde foi calculada a razão de risco da chance de alta (*hazard ratios*) dos pacientes com *delirium* em relação aos sem *delirium* na média do tempo de alta de toda a amostra.

Para todos os testes das multivariadas a significância estatística foi definida como intervalo de confiança de 95% e p-valor < 0,05. Todas as análises foram feitas com o software R versão 3.5.2, utilizando os pacotes *stats* e *cmprisk*.

5 RESULTADOS

No período de avaliação, foram internados 667 pacientes nas UTIs destinadas dos hospitais estudados, sendo que 286 confirmaram outros diagnósticos, restando 381 pacientes com quadros clínicos sugestivos de COVID-19, destes 104 pacientes foram excluídos: 45 pacientes (11,8%) por não terem apresentado confirmação diagnóstica através da PCR do swab, 14 pacientes (3,6%) por terem déficit cognitivo ou déficit auditivo graves, 4 pacientes (1%) por estarem em cuidados paliativos e 36 pacientes (9,4%) por terem permanecido em coma durante todo o período da análise. Portanto, o total de 277 pacientes foram incluídos em nossa análise.

O fluxograma de inclusão dos pacientes está descrito na figura 1 e os resultados encontrados estão expostos nas tabelas 1 e 2.



Fonte: A autora, 2024

Figura 1: Fluxograma da inclusão dos pacientes no estudo

Tabela 1: Descrição das variáveis clínicas e demográficas

Variáveis	Sem Delirium	Delirium	p-valor
Número de pacientes	176	101	
Idade			< 0,001
Média (IQR)	64,5 (52,8-72,0)	80,0 (67,0-87,0)	
Sexo			0,3248
Número (%)			
Feminino	48 (27,27)	34 (33,66)	
Masculino	128 (72,73)	67 (66,34)	
Índice de massa corporal (IMC)			0,0848
Média (IQR)	27,69 (24,9-31,4)	26,5 (26,8-30,5)	
Etilismo			0,2939
Não	172 (97,73)	96 (95,05)	
Sim	4 (2,27)	5 (4,95)	
Demência/ déficit cognitivo			< 0,001
Número (%)			
Não	172 (97,73)	79 (78,22)	
Sim	4 (2,27)	22 (21,78)	
Insuficiência renal crônica			1,000
Número (%)			
Não	170 (96,59)	97 (96,04)	
Sim	6 (3,41)	4 (3,96)	
Uso de corticoide			0,2682
Número (%)			
Não	120 (68,18)	76 (75,25)	
Sim	56 (31,82)	25 (24,75)	
Insuficiência respiratória			< 0,001
Número (%)			
Não	133 (75,57)	42 (41,58)	
Sim	43 (24,43)	59 (58,42)	
Hipertensão arterial sistêmica			< 0,001
Número (%)			
Não	93 (52,84)	31 (30,69)	
Sim	83 (47,16)	70 (69,31)	
Obesidade			0,9329
Número (%)			
Não	118 (67,05)	69 (68,32)	
Sim	58 (32,95)	32 (31,68)	
Imunossupressão / câncer			0,0343
Número (%)			
Não	153 (86,93)	77 (76,24)	
Sim	23 (13,07)	24 (23,76)	
CAM-ICU-7			<0,001
Média (IQR)	0,0 (0,0-0,0)	2,5 (1,3-4,3)	
SAPS 3			< 0,001
Média (IQR)	44,0 (41,0-50,0)	54,00 (49,0-57,0)	
Frailty			< 0,001
Número (%)	48 (27,3)	56 (55,6)	
Charlson			< 0,001
Média (IQR)	0,0 (0,0-2,0)	3,0 (1,0-6,0)	
E-pre-deliric			< 0,001
Média (IQR)	19,0 (14,0-26,0)	33,0 (25,0-43,0)	
PCRt D1			0,00478
Média (IQR)	6,9 (3,7-13,9)	9,72 (5,3-17,2)	
Uso prévio de Midazolam N(%)	27 (15)	28 (37,6)	< 0,001
Uso prévio de Fentanil N(%)	39 (22)	43 (42,5)	< 0,001

Variáveis	Sem <i>Delirium</i>	<i>Delirium</i>	p-valor
Número de pacientes	176	101	
Uso prévio de bloqueador neuromuscular N(%)	14 (7,9)	10 (9,9)	0,29
Uso prévio de Propofol N(%)	11 (6,2)	19 (18,8)	0,48
Uso prévio de Dexmedetomedina N(%)	26 (14,8)	48 (47,5)	< 0,001
Uso de ventilação mecânica invasiva N(%)	36 (20,4)	48 (47,5)	< 0,001

Fonte: A autora (2023).

Tabela 2: Descrição dos desfechos clínicos

Variáveis	Sem <i>Delirium</i>	<i>Delirium</i>	p-valor
Tempo de internação em UTI			< 0,001
Média (IQR)	6 (4-12)	13 (7-25)	
Tempo de internação hospitalar			< 0,001
Média (IQR)	8 (5-14)	17 (9-37)	
Dias totais de ventilação mecânica			< 0,001
Média (IQR)	0 (0-0)	2(0-10)	
Coma			< 0,001
Número (%)			
Não	146 (82,95)	57 (56,44)	
Sim	30 (17,05)	44 (43,56)	
Mortalidade hospitalar			< 0,001
Número (%)			
Não	167 (94,89)	75 (74,26)	
Sim	9 (5,11)	26 (25,74)	
Mortalidade em 1 ano			< 0,001
Número (%)			
Não	166 (99,4)	71 (94,7)	
Sim	1 (0,6)	4 (5,3)	

Fonte: A autora (2023).

Tabela 3: *Delirium* e seus desfechos na análise multivariada

Desfechos	OR/HR, IC 95%	p-valor
Chance de alta hospitalar	0,5 (0,4-0,7)	p < 0,001
Chance de alta da UTI	0,53 (0,4-0,7)	p < 0,001
Progressão para ventilação mecânica	51,35 (11,7-226,4)	p < 0,001
Mortalidade hospitalar	3,04 (1,26-7,36)	p < 0,014
Mortalidade tardia (mortalidade em 1 ano dos sobreviventes à internação)	1,96 (0,25-15,39)	p = 0,521

Fonte: A autora (2023).

Tabela 4: Correlação de escores clínicos e desfechos com a gravidade do *delirium* mensurada através da média do CAM-ICU-7

	Média do CAM-ICU-7 (< 3)	Médiana do CAM-ICU-7 (3-5.99)	Média do CAM-ICU-7 (6-7)	p-valor
Total de pacientes	56	32	13	
Média do SAPS 3 (IQR)	52,0 (44,0-57,0)	56,0 (49,0-58,5)	54,0 (50,0-63,0)	< 0,001
Fragilidade - MFI (N%)	23 (41,07)	23 (71,88)	10 (76,92)	< 0,001
Média do CAM-ICU-7 (IQR)	1,4 (0,96-2,0)	4,0 (3,65-5,0)	6,5 (6,0-7,0)	< 0,001
Tempo de internação - UTI (IQR)	12,00 (6,00-24,25)	16,50 (8,00-26,50)	13,00 (5,00-25,00)	< 0,001
Tempo de internação - HOSPITAL (IQR)	16,00 (8,00-40,00)	17,00 (9,75-28,50)	20,00 (13,00-44,00)	< 0,001
Evolução para ventilação mecânica (N%)	15 (26,79)	13 (40,62)	10 (76,92)	< 0,001
Mortalidade hospitalar (N%)	10 (17,85)	11 (34,38)	5 (38,46)	< 0,001

Fonte: A autora (2023).

Tabela 5: Correlação da gravidade do *delirium* mensurada pela média do CAM-ICU-7 com os diferentes desfechos na análise multivariada, ajustada pela m-FI (fragilidade) e SAPS3 (gravidade)

Desfechos	Média do CAM-ICU-7: 3-5.99 (HR ou OR, IC 95%, p-valor)	Média do CAM-ICU-7: 6-7 (HR ou OR, IC 95%, p-valor)
Chance de alta do hospital	0,6 (0,4-1,1), p=0,084	0,6 (0,3-1,2), p=0,144
Chance de alta da UTI	0,7 (0,4-1,1), p=0,120	0,59 (0,3-1,4), p=0,220
Evolução para coma	2,2 (0,8-5,9), p=0,126	7,1 (1,9-31,0), p=0,005
Evolução para ventilação mecânica invasiva	2,2 (0,8-6,0), p=0,119	11,09 (2,8-58,5), p=0,002
Mortalidade	1,46 (0,4-4,8), p =0,534	1,77 (0,4-7,6), p=0,447
Mortalidade tardia	1,61 (0,5-5,0), p=0,410	1,62 (0,4-6,7), p=0,514

Fonte: A autora (2023).

Em nossa análise, os principais fatores de risco identificados para a ocorrência de delirium foram: maior média de idade, em anos (80 X 64,5 anos, $p < 0,001$), presença de déficit cognitivo, em percentual (22 X 4%, $p < 0,001$), admissão em insuficiência respiratória, em percentual (58,42 X 24,43%, $p < 0,001$), presença de hipertensão arterial sistêmica prévia, em percentual (69,31 X 47,16%, $p < 0,001$) e a presença de imunossupressão (uso de imunossupressor, quimioterápico ou neoplasia ativa), em percentual (23,76 X 13,07%), $p = 0,0343$.

A maioria dos pacientes era de gênero masculino (70,4%), tinham uma média de Charlson (CCI) de 1 (0-3,0), média de SAPS3 de 47 (42,0-54,0) e a média de pontuação no escore de fragilidade (m-FI) foi de 18,2 (9,1-27,3) (Tabela 1).

Os pacientes com *delirium* tinham mais comorbidades, mais fragilidade e mais severidade clínica, avaliada por diferentes escores prognósticos (Charlson, m-FI, SOFA, SAPS-3) e, também valores mais altos de marcadores inflamatórios na admissão (PCRt na admissão 9,72 vs 6,9, p -valor = 0,048) (Tabela 1).

Além disso, o uso prévio de sedativos e bloqueadores neuromusculares foi mais frequente no grupo que desenvolveu *delirium*: Midazolam (37,6% vs 15%, $p < 0,001$), Fentanil (42,5% vs 22%, $p < 0,001$), bloqueador neuromuscular (9,9% vs 7,9%, $p = 0,29$) e Dexmedetomidina (47,5% vs 14,8%, $p < 0,001$) (Tabela 1).

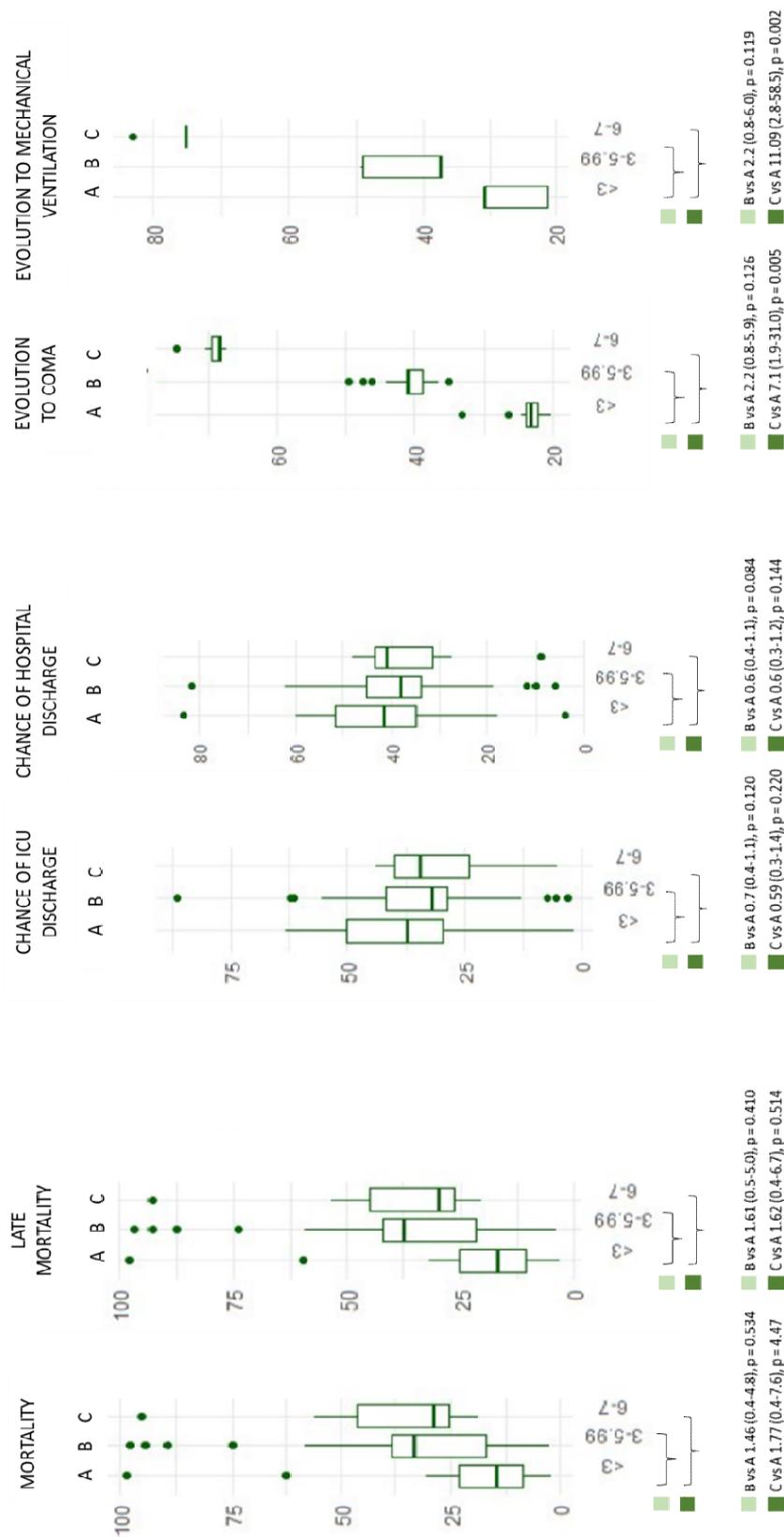
A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com *delirium* versus sem *delirium* foi expressivamente maior, respectivamente, 25,74% vs 5,11% ($p < 0,001$). A mortalidade adicional em um ano dos sobreviventes após a alta foi 8,8 vezes maior nos pacientes com *delirium* 5,3% vs 0,6% (Tabela 2).

Pacientes com *delirium* tiveram maior risco de progressão para ventilação mecânica invasiva OR: 51,35 (IC 95%, 11,65-226,35), $p < 0,001$ e tiveram menor chance de alta da UTI: HR 0,54 (IC 95%, 0,40-0,71), $p < 0,001$ do que os que não apresentaram *delirium*. Na análise multivariada, *delirium* foi um marcador independente de mortalidade: OR 3,04 (IC 95% 1,26-7,36), $p = 0,014$ (Tabela 3).

Delirium foi classificado de acordo com a média do CAM-ICU-7 em três níveis de severidade: brando (média do CAM-ICU-7: 0-2,99), moderado (média do CAM-ICU-7: 3-5,99) e grave (média do CAM-ICU-7: 6-7). A mortalidade foi progressivamente maior, dentre essas três graduações: 17,9% no delirium brando, 34,4% no *delirium* moderado e 38,5% no *delirium* grave, com $p < 0,001$ (Tabela 4). Após a análise multivariada, ajustada para o SAPS3 e presença de fragilidade (m-FI) e usando como referência o *delirium* brando, o grupo com delirium mais grave

(média do CAM-ICU-7 > 6) teve maior risco de progressão para ventilação mecânica OR: 11,09 (IC 95% 2,8-58,5), $p=0,002$ e maior risco de progressão para coma OR: 7,1 (IC 95% 1,9-31,0), $p=0,005$ (Figura 2). *Delirium* moderado e severo, respectivamente, tiveram resultados comparáveis em relação à alta da UTI: HR 0,7 (IC 95% 0,4-1,1), $p=0,120$ e 0,6 (IC 95% 0,3-1,4), $p=0,220$ e em relação à mortalidade hospitalar: 1,46 (IC 95% 0,4-4,8), $p=0,534$ e 1,77 (IC 95% 0,4-7,6), $p=0,447$ (Tabela 5).

Os resultados do presente estudo foram publicados no artigo intitulado “*Delirium severity and outcomes of critically ill COVID-19 patients*”, na revista *Critical Care Science*, em 2023 (Apêndice B).



Legenda - A: Média do CAM-ICU-7 <3; B: Média do CAM-ICU-7 3-6; C: Média do CAM-ICU-7 > 6.

Fonte: A autora (2023).

Figura 2: Comparação dos três estratos medianos da gravidade do *delirium* com os seguintes desfechos (em razão de chances ou razão de riscos, intervalo de confiança de 95%): mortalidade, mortalidade tardia, chance (em porcentagem) de alta da Terapia Intensiva, chance (em porcentagem) de alta da UTI, chance (em porcentagem) de evolução para coma, chance (em porcentagem) de evolução para ventilação mecânica invasiva

6 DISCUSSÃO

Em nossa coorte, houve uma alta incidência de *delirium* (36,5%) e o *delirium* se correlacionou com o aumento da mortalidade hospitalar, maior tempo de internação na UTI, maior tempo de internação hospitalar e maior necessidade de ventilação mecânica, mesmo quando ajustado por escores de gravidade (SAPS3 e m-FI).

Além disso, a ocorrência de *delirium* foi maior do que na população geral de UTI sem COVID-19. Outros estudos também encontraram dados similares (Garcez *et al.*, 2020; Martinotti *et al.*, 2021; Pranata *et al.*, 2021).

A mortalidade tardia dos pacientes sobreviventes após um ano foi baixa (5,3%), porém 8,8 vezes maior do que no grupo que não apresentou *delirium* na internação. Há poucos estudos analisando a mortalidade tardia na população com COVID-19. O estudo observacional de Ceccato *et al.* 2022 encontrou uma mortalidade tardia de apenas 1% em 1 ano, ocorrência baixa, em similaridade aos nossos resultados.

Embora fosse esperada uma mortalidade maior em 1 ano, em semelhança com outras populações de pacientes críticos de outras etiologias (Lokhandwala *et al.*, 2018; Pisani *et al.*, 2009) no caso dos pacientes com COVID-19 nessa fase inicial da pandemia, houve alta mortalidade hospitalar dos pacientes com maiores fragilidades, mais comorbidades e mais gravidade (discrepante em relação a outros perfis de pacientes sépticos) (Boehme *et al.*, 2022), portanto, restou um grupo de sobreviventes menos graves, e com isso, com menor mortalidade do que se esperaria em uma população geral sobrevivente à UTI.

Há poucos estudos em pacientes críticos com COVID-19 correlacionando especificamente a gravidade do *delirium* com os desfechos. Nosso estudo evidenciou que nessa população quanto mais grave era o *delirium*, maior era a mortalidade, sendo o dobro da mortalidade de pacientes no grupo com *delirium* moderado a grave, em relação aos pacientes com *delirium* brando (17,9% no *delirium* brando vs 34,4% no *delirium* moderado vs 38,5% no *delirium* grave). Assim como descrito para o *delirium* rapidamente reversível, o *delirium* brando implicou em menor risco de morte (Khan *et al.*, 2020).

Destacamos também o grande desafio que foi o rastreamento de *delirium* durante a pandemia, o que pode ter subestimado a incidência encontrada em nosso estudo.

Havia uma série de fatores dificultadores ao rastreamento de *delirium*, desde a economia de insumos como equipamentos de proteção individual (EPI), como também o risco relacionado à transmissibilidade e, especialmente, a pouca disponibilidade de recursos humanos devido à enorme sobrecarga de trabalho relacionada à gravidade dos doentes e à lotação das UTIs.

O manejo do *delirium* no período da pandemia foi um grande desafio. Houve um ambiente de elevado risco de *delirium* coexistindo com uma crise de saúde mundial com escassos recursos humanos, insumos materiais e medicamentosos contribuindo para resultados negativos no desfecho dos pacientes. Os dados descritos durante a pandemia do COVID-19 servem de referência para o desenvolvimento de medidas e protocolos funcionais para manejo e prevenção precoce do *delirium* em outros cenários de crise que possam surgir (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement, 2020).

Ressaltamos a relevância deste estudo por uma série de fatores: desenho de uma coorte prospectiva, coleta de dados a beira leito, tamanho expressivo da amostra, escolha cuidadosa das variáveis a serem estudadas e multivariada ajustando os principais fatores confundidores e, principalmente, por termos estudado a correlação da severidade do *delirium* com o seu prognóstico através da ferramenta do CAM-ICU-7, pouco estudada até o momento nesta população. Além disso, também destacamos a avaliação realizada da mortalidade tardia que tem dados escassos nesta população.

Ao detectarmos o impacto de *delirium* grave no prognóstico dos pacientes admitidos com COVID-19 na UTI, enfatizamos a importância da utilização rotineira das ferramentas CAM-ICU e CAM-ICU-7 para diagnosticar os doentes com *delirium* mais grave e direcionar o olhar da equipe de saúde para este grupo, que necessita de maior alocação de recursos e atenção pelo risco de desfechos mais desfavoráveis.

Em relação às limitações, também há alguns pontos a serem mencionados. Primeiramente, só foi possível que estudássemos a primeira semana de internação dos pacientes e fizéssemos apenas uma avaliação diária quanto ao *delirium*, dada à necessidade de racionamento dos EPI nessa primeira fase da pandemia. Os primeiros dias de internação é o período mais importante para identificação do *delirium* (Khan *et al.*, 2019), tanto por haver maior incidência, quanto pelo fato de ser

o momento em que esta avaliação se relaciona mais diretamente ao motivo da admissão (com menos vieses de outros fatores relacionados à UTI), porém o tempo curto de avaliação provavelmente subestimou a ocorrência do *delirium*. Além disso, identificar um preditor precoce de gravidade é mais estratégico para definições de conduta já na admissão na UTI.

Outro ponto a ser destacado é que um percentual grande de nossa amostra permaneceu em coma em todo período da análise, por dois motivos: 1) devido à gravidade da hipoxemia muitos necessitaram de sedação profunda, para tolerar maiores pressões em ventilação mecânica; 2) devido à carência de sedativos, usamos excessivamente benzodiazepínicos; portanto, possivelmente subestimamos a incidência de *delirium* excluindo esta parcela da amostra.

Vale salientar que nosso estudo foi conduzido na primeira fase da pandemia, onde não havia vacinas e não se utilizava corticoide para pneumonia viral, havendo um fenótipo de infecção caracterizado por quadros respiratórios mais graves e mais duradouros, que exigiam sedações mais potentes e, com isso, maior tempo de coma.

Outra questão a ser destacada é que não discriminamos os subtipos de *delirium* em nossa análise. Embora tivéssemos acesso a estes dados, devido ao número de pacientes incluídos e o nosso foco principal nos estratos do CAM-ICU-7, optamos por não segmentar excessivamente nossa amostra, para que otimizássemos a força de nossos achados.

Apesar de termos estudado a mortalidade tardia que é um desfecho muito relevante, não avaliamos outros desfechos tardios muito significantes como perda de funcionalidade, disfunção cognitiva tardia, qualidade de vida e síndrome pós-UTI.

Estudo espanhol recente de Nanwani-Nanwani *et al.* (2023) avaliou a prevalência da Síndrome Pós-cuidados intensivos (PICS - *Post-intensive care syndrome*) após 90 dias da alta de pacientes com COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica e até 75% dos pacientes apresentou critério de PICS, se caracterizando por comprometimentos físicos motores, psiquiátricos e cognitivos reforçando a importância de novas pesquisas sobre esta entidade de grande impacto funcional na vida dos sobreviventes. No Japão 2021, Banno *et al.*, encontraram dados similares: uma incidência de 67% de PICS em 4 meses ou 1 ano de seguimento. Teria sido interessante essa avaliação em nossa amostra, mas isso

não foi capaz dada à circunstância da sobrecarga de trabalho assistencial a pandemia.

7 CONCLUSÃO

A população admitida em UTI com COVID-19 foi uma população com alta incidência de *delirium* em nossa amostra.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de *delirium* em nossa coorte foram idade, presença de déficit cognitivo, insuficiência respiratória na admissão, histórico de hipertensão arterial sistêmica, presença de imunossupressão, fragilidade, gravidade e presença de múltiplas comorbidades.

Delirium foi um marcador independente de maior mortalidade hospitalar, maior mortalidade tardia em um ano, menos chance de alta da UTI e maior chance de evolução para coma e para ventilação mecânica.

O estudo da gravidade do *delirium* se mostrou relevante em nossa coorte, reforçando a importância da aplicação da escala de estratificação do *delirium* CAM-ICU-7 na UTI. Na primeira semana de UTI, a média do CAM-ICU-7 > 6, representando o *delirium* mais grave, se correlacionou de forma independente com maior chance de evolução para coma e para ventilação mecânica.

Estudos adicionais seriam importantes para reafirmar a severidade do *delirium* como marcador prognóstico na UTI, assim como, a associação do *delirium* com outros desfechos tardios como: perda de funcionalidade, déficit cognitivo e síndrome pós-UTI.

REFERÊNCIAS

Aghagoli, G. *et al.* Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care*, [S.l.], v. 34, n. 3, p. 1062-1071, 2021.

Ahmad, I.; Rathore, F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*, [S.l.], v. 77, p. 8-12, 2020.

Alkeridy, W.A. *et al.* A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19. *J Am Geriatr Soc*, [S.l.], v. 68, n. 7, p. 1382-1384, 2020.

Al-Qadheeb, N.S. *et al.* Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium with Low-Dose IV Haloperidol: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*, [S.l.], v. 44, n. 3, p. 583-591, 2016.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000. xxxvii, 943 p.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2015. 970 p.

Andrews, L.J.; Benken, S.T. COVID-19: ICU delirium management during SARSCoV-2 pandemic - Pharmacological considerations. *Crit Care*, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 1-9, 2020.

Andrews, P.S. *et al.* Relationship between intensive care unit delirium severity and 2-year mortality and health care utilization. *Am J Crit Care*, [S.l.], v. 29, n. 4, p. 311-317, 2020.

Austin, P.C.; Fine, J.P. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*, [S.l.], v. 36, n. 27, p. 4391-4400, 2017.

Banno, A. *et al.* One-Year Outcomes of Postintensive Care Syndrome in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single Institutional Study. *Crit Care Explor*, [S.l.], v. 3, n. 12, p. e0595, 2021.

Barnes-Daly, M.A.; Phillips, G.; Ely, W.E. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients. *Crit Care Med*, [S.l.], v. 45, n. 2, p. 171-178, 2017.

Beach, S.R. *et al.* Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*, [S.I.], v. 65, p. 47-53, 2020.

Bergeron, N. *et al.* Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, [S.I.], v. 27, n. 5, p. 859-864, 2001.

Boehme A.K. *et al.* Disorders of Consciousness in Hospitalized Patients with COVID-19: The Role of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Neurocrit Care*, [S.I.], v. 36, n. 1, p. 89-96, 2022.

Burry, L.D. *et al.* Pharmacological and non - pharmacological interventions to prevent delirium in critically ill patients: a systematic review and network meta - analysis. *Intensive Care Med*, [S.I.], v. 47, n. 9, p. 943-960, 2021.

Callea, A. *et al.* Delirium in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a prospective, cross-sectional, cohort study. *Intern Emerg Med*, [S.I.], v. 17, n. 5, p. 1445-1452, 2022.

Ceccato, A. *et al.* One-year mortality after ICU admission due to COVID-19 infection. *Intensive Care Med*, [S.I.], v. 48, n. 3, p. 366-368, 2022.

Charlson, M. *et al.* Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, [S.I.], v. 47, n. 11, p. 1245-1251, 1994.

Chen, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, [S.I.], v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.

Chenchula, S. *et al.* Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *Med Virol*, [S.I.], v. 94, n. 7, p. 2969-2976, jul. 2022.

Davis, D.H. *et al.* Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*, [S.I.], v. 135, n. Pt 9, p. 2809-16, 2012.

Ely, E.W. *et al.* Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, [S.I.], v. 286, n. 21, p. 2703-2710, 2001a.

Ely, E.W. *et al.* Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*, [S.I.], v. 29, n. 7, p. 1370-1379, 2001b.

Fine, J.P.; Gray, R.J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*, [S.I.], v. 94, n. 446, p. 496-509, 1999.

Forchette, L.; Sebastian, W.; Liu, T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci*, [S.I.], v. 41, n. 6, p. 1037-1051, 2021.

Fotuhi, M. *et al.* Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimer's Dis*, [S.I.], v. 76, n. 1, p. 3-19, 2020.

Francis, J. *et al.* A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA*, [S.I.], v. 263, n. 8, p. 1097-2101, 2000.

Garcez, F.B. *et al.* Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*, [S.I.], v. 68, n. 11, p. 2440-2446, 2020.

Girard, T.D. *et al.* Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*, [S.I.], v. 38, n. 7, p. 1513-1520, 2010.

Gutowski, M. *et al.* ICU Delirium Is Associated with Cardiovascular Burden and Higher Mortality in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *J Clin Med*, [S.I.], v. 12, n. 15, 2023.

Han, J.H. *et al.* Delirium in older emergency department patients: recognition, risk factors, and psychomotor subtypes. *Acad Emerg Med*, [S.I.], v. 16, n. 3, p. 193-200, 2009.

Helms, J. *et al.* Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: A cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*, [S.I.], v. 24, n. 1, p. 1-11, 2020a.

Helms, J. *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*, [S.I.], v. 382, n. 23, p. 2268-2270, 2020b.

Ibanez, A. *et al.* The impact of SARS-CoV-2 in dementia across Latin America: a call for an urgent regional plan and coordinated response. *Alzheimers Dement*, [S.I.], v. 6, n. 1, p. 1-13, 2020.

Inouye, S.K. *et al.* Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*, [S.I.], v. 113, n. 12, p. 941-948, 1990.

Inouye, S.K. *et al.* The CAM-S: development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts. *Ann Intern Med*, [S.I.], v. 160, n. 8, p. 526-533, 2014.

Irwin, S.A. *et al.* Psychiatric issues in palliative care: recognition of delirium in patients enrolled in hospice care. *Palliat Support Care*, [S.I.], v. 6, n. 2, p. 159-164, 2008.

Khan, B.A. *et al.* The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med*, [S.I.], v. 45, n. 5, p. 851-857, 2017.

Khan, S.H. *et al.* Time trends of delirium rates in the intensive care unit. *Hear Lung*, [S.I.], v. 49, n. 5, p. 572-577, 2020.

Khan, S.H. *et al.* Delirium Incidence, Duration, and Severity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*, [S.I.], v. 2, n. 12, p. e0290, 2020.

Klein, R.S. Mechanisms of COVID-19-related neurologic diseases. *Curr Opin Neurol*, [S.I.], v. 35, n. 3, p. 392, 2022.

Kotfis, K. *et al.* COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther*, [S.I.], v. 52, n. 2, p. 132-138, 2020.

Kotfis, K. *et al.* Delirium severely worsens outcome in patients with covid-19--a retrospective cohort study from temporary critical care hospitals. *J Clin Med*, [S.I.], v. 10, n. 13, p. 1-16, 2021.

Krewulak, K.D. *et al.* The CAM-ICU-7 and ICDSC as measures of delirium severity in critically ill adult patients. *PLoS One*. [S.I.], v. 15, p. 1-15, 2020.

LaHue, S.C. *et al.* Collaborative Delirium Prevention in the Age of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*, [S.I.], v. 68, n. 5, p. 947-949, 2020.

Lindroth, H. *et al.* Delirium Severity Trajectories and Outcomes in ICU Patients. Defining a Dynamic Symptom Phenotype. *Ann Am Thorac Soc*, [S.I.], v. 17, n. 9, p. 1094-1103, 2020.

Liu, K. *et al.* Implementation of the ABCDEF Bundle for Critically Ill ICU Patients During the COVID-19 Pandemic: A Multi-National 1-Day Point Prevalence Study. *Front Med*, Lausanne, v. 8, p. 1-13, 2021.

Lokhandwala, S. *et al.* One-year mortality after recovery from critical illness: A retrospective cohort study. *PLoS One*, [S.I.], v. 13, n. 5, p. 1-12, 2018.

Maamar, A. *et al.* Acquired agitation in acute respiratory distress syndrome with COVID-19 compared to influenza patients: a propensity score matching observational study. *Virology*, [S.I.], v. 19, n. 1, p. 1-9, 2022.

Madonna, D. *et al.* Factors Associated With Severity of Delirium Complicating COVID-19 in Intensive Care Units. *Frontiers in Neurology*, [S.I.], v. 13, p. 1-10, 2022.

Mao, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, [S.I.], v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.

Marengoni, A. *et al.* The impact of delirium on outcomes for older adults hospitalized with COVID-19. *Age Ageing*, [S.I.], v. 49, n. 6, p. 923-926, 2020.

Martinotti, G. *et al.* Delirium in COVID-19 patients: a multicentric observational study in Italy. *Neurology and Neurosurgery*, [S.I.], p. 3981-3988, 2021.

Minnema, J. *et al.* Delirium in older patients with COVID-19: Prevalence, risk factors and clinical outcomes across the first three waves of the pandemic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, [S.I.], v. 38, n. 11, p. e6024, nov. 2023.

Misra, S. *et al.* Frequency of neurologic manifestations in COVID-19. *Neurology*, [S.I.], v. 97, n. 23, p. E2269-E2281, 2021.

Moreno, R.P. *et al.* SAPS 3 -- From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Medicine*, [S.I.], v. 31, n. 10, p. 1345-55, 2005.

Morens, D.M. *et al.* Escaping Pandora's box - another novel coronavirus. *New England Journal of Medicine*, [S.I.], v. 382, n. 14, p. 1293-1295, 2020.

Nanwani-Nanwani, K. *et al.* Prevalence of post-intensive care syndrome in mechanically ventilated patients with COVID-19. *Scientific Reports*, [S.I.], v. 12, n. 1, p. 7977, 2022.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*, [S.I.], v. 369, p. m1461, apr. 2020.

Ouimet, S. *et al.* Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Medicine*, [S.I.], v. 33, n. 6, p. 1007-1013, 2007.

Pandharipande, P.P. *et al.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *New England Journal of Medicine*, [S.I.], v. 369, n. 14, p. 1306-1316, 2013.

Patel, S.B. *et al.* Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*, [S.I.], v. 189, p. 658-665, 2014.

Pisani, M.A. *et al.* Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*, [S.I.], v. 180, n. 11, p. 1092-1097, 2009.

Pranata, R. *et al.* Delirium and Mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) - A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*, [S.I.], v. 95, n. 104388, 2021.

Pun, B.T. *et al.* Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*, [S.I.], v. 9, n. 3, p. 239-250, 2021.

Salluh, J.I. *et al.* Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care*, [S.I.], v. 14, n. 6, p. R210, 2010.

Salluh, J.I.F. *et al.* Outcome of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, [S.I.], v. 350, p. 1-10, 2015.

Searle, S.D. *et al.* A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatrics*, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 24, 2008.

Serafim, R.B. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*, [S.I.], v. 27, n. 1, p. 27-54, 2021.

Serafim, R.B. *et al.* Outcomes of subsyndromal delirium in critical ill patients: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, [S.I.], v. 21, n. 1, p. 179, 2017.

Serafim, R.B. *et al.* Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *J Crit Care*, [S.I.], v. 30, n. 4, p. 799-807, 2015.

Shehabi, Y. *et al.* Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med*, [S.I.], v. 38, n. 12, p. 2311-8, 2010.

Sher, Y. *et al.* COVID-19-Associated Hyperactive Intensive Care Unit Delirium With Proposed Pathophysiology and Treatment: A Case Report. *Psychosomatics*, [S.I.], v. 61, n. 5, p. 544-550, 2020.

Stollings, J.L. *et al.* Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med*, [S.I.], v. 47, n. 10, p. 1089-1103, 2021.

Ticinesi, A. *et al.* Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clin Experim Res*, [S.I.], v. 32, p. 2159-2166, 2020.

Trzepacz, P.T. *et al.* Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, [S.I.], v. 13, n. 2, p. 229-42, 2001.

Varga, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, [S.I.], v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.

Velavan, T.P. *et al.* The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*, [S.I.], v. 25, n. 3, p. 278-280, 2020.

Vincent, J.L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, v. 22, n. 7, p. 707-710, 1996.

Wassenaar, A. *et al.* Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Crit Care*, [S.I.], p. 1-9, 2018.

Wassenaar, A. *et al.* Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med*, [S.I.], v. 41, n. 6, p. 1048-1056, 2015.

Westphal, G.A. *et al.* Incidence of Delirium in Critically Ill Patients With and Without COVID-19. *J Intensive Care Med*, [S.I.], v. 38, n. 8, p. 751-759, 2023.

World Health Organization. Who. *Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19)*. 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>>. Acesso em: 13 jan. 2024.

Wu, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, [S.I.], v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020.

Yang, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, [S.I.], v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020.

Zambrelli, E. *et al.* Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Med*, [S.I.], v. 70, p. 111, 2020.

Zampieri, F.G. *et al.* The Epimed Monitor ICU Database: a cloud-based national registry for adult intensive care unit patients in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*, [S.l.], v. 29, n. 4, p. 418-426, 2017.

Zhu, W. *et al.* Delirium in hospitalized COVID-19 patients: a prospective, multicenter, cohort study. *J Neurol*, [S.l.], v. 270, n. 10, p. 4608-4616, 2023.

GLOSSÁRIO

1 Identificação e dados demográficos

Etiqueta: Campo destinado a colagem de etiqueta contendo dados de identificação do paciente: nome completo, sexo do paciente, data de nascimento, data de admissão na emergência, e número do prontuário.

Início dos sintomas: Anotar a data no modelo DD / MM / AA referida pelo paciente ou família (no caso de paciente impossibilitado de se comunicar) como o primeiro dia dos sintomas gripais. No caso de pacientes assintomáticos, considerar a data da admissão.

Hospital: Informar qual o hospital no qual o paciente havia sido internado: Copa Dór ou Copa Star.

Internação no CTI: Anotar a data no modelo DD / MM / AA na qual o paciente havia sido admitido na UTI.

Internação hospitalar: Anotar a data no modelo DD / MM / AA na qual o paciente havia sido admitido no hospital.

Altura: altura, mensurada ou estimada, em metros.

Peso: peso atual, mensurado ou estimado, em quilogramas.

IMC: Relação do peso medidos em quilogramas com o quadrado da altura medida em metros.

SAPS 3: Calcular e anotar o valor do escore, baseado em variáveis laboratoriais e fisiológicas coletadas na primeira hora da admissão no CTI. Descrição detalhada do escore abaixo.

Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3)

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	-11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO ₂ /FIO ₂ < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO ₂ < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO ₂ ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
PS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	0	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	3	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

Adaptado de Moreno RP. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345-55.

Frailty: Calcular e anotar o valor percentual correspondente ao “Modified frailty index” (índice de fragilidade modificada), baseado em 11 variáveis clínicas do paciente. A pontuação do escore varia de 0 a 11 e pode-se estimar o percentual de morbimortalidade esperado para aquele paciente, onde cada pontuação aumenta em 9,09% a sua morbimortalidade, conforme descrito abaixo.

MODIFIED FRAILTY INDEX - 11

COMORBIDADES	0= AUSENTE/1=PRESENTE
1- História de diabetes mellitus insulino dependente ou não	
2- História de insuficiência cardíaca	
3- História de hipertensão arterial sistêmica, requerendo uso de anti-hipertensivos	
4- História de acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório	
5- Independente nas atividades diárias	
6- História de infarto agudo do miocárdio	
7- História de doença vascular periférica	
8- História de acidente vascular cerebral com déficit neurológico	
9- História de DPOC ou pneumonia	
10- História de angina ou angioplastia percutânea com intervenção coronariana ou cirurgia cardíaca.	
11- Alteração do sensório	

Fonte: Searle *et al* (2008).

PAM: Pressão arterial média do paciente na admissão na UTI, calculada através da fórmula da razão da soma do valor da pressão arterial sistólica (PAS) com o dobro da pressão arterial diastólica (PAD) por três ($PAS + 2 \times PAD / 3$), expressa em milímetros de mercúrio.

BUN: Anotar o valor do nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) calculado a partir do produto da razão da uréia (Ur) em miligrama por decilitro (mg/dL) por 2,1428, por 0,0556, expresso em milimol por litro (mmol/L), ou seja, $(Ur \text{ (mg/dL)} / 2,1428) \times 0,0556$.

Uso de corticóide: Assinalar este campo caso o paciente estivesse em uso de corticóide no momento da admissão hospitalar.

Insuficiência respiratória: Assinalar este campo se o paciente foi admitido em insuficiência respiratória, definido como, dados da gasometria arterial com invasiva.

E-pre-deliric: Anotar o valor correspondente ao cálculo deste escore,

expresso em percentual, referente ao risco de *delirium*, calculado com os dados das variáveis descritas abaixo, conforme a fórmula a seguir: Risco de *delirium* = $1/[1 + \exp - (-3,907 + 0,025 \times \text{idade} + 0,878 \text{ história de disfunção cognitiva} + 0,505 \text{ de história de abuso de álcool} + 0 \text{ para admissão cirúrgica ou } 0,370 \text{ para admissão clínica ou } 1,219 \text{ para admissão por trauma ou } 0,504 \text{ para admissão neurológica ou neurocirúrgica} + 0,612 \text{ para admissão de urgência} - 0,006 \times \text{PAM no momento da admissão na UTI} + 0,283 \text{ para uso de corticóide na ocasião da internação} + 0,982 \text{ para insuficiência respiratória} + 0,018 \times \text{BUN em mmol/l no momento da admissão na UTI}]$.

VARIÁVEIS E-PRE-DELIRIC	
Idade	Anotar a idade de 18 a 110 anos.
História de disfunção cognitiva	Não () Sim ()
História de abuso de álcool	Não () Sim ()
Categoria de admissão	Cirúrgica () Clínica () Trauma () Neurologia ou Neurocirurgia ()
Admissão de urgência	Não () Sim ()
PAM no momento da admissão na UTI em mmHg	Anotar o valor de 50 -200mmHg
Insuficiência Respiratória	Não () Sim ()
Uso de corticóide na ocasião da internação	Não () Sim ()
BUN no momento da admissão na UTI em mmol/L de 0 - 10	Anotar o BUN de 0 a 10

Fonte: Wassenaar *et al.* (2015).

Charlson: Anotar o valor em pontos correspondente ao cálculo do Charlson comorbidity Index, conforme detalhado abaixo.

Charlson Comorbidities index

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO	PONTOS
Infarto do miocárdio	História de infarto do miocárdio provável ou definitivo (alteração de marcadores de necrose miocárdica ou do ECG)	1 ponto
Insuficiência cardíaca congestiva	Dispneia paroxística noturna, resposta a uso de diuréticos, diuréticos ou agentes redutores da pós-carga	1 ponto
Doença vascular periférica	Claudicação intermitente ou by-pass para insuficiência arterial crônica prévia, história de gangrena ou insuficiência arterial aguda ou aneurisma de aorta abdominal ou torácico não tratados (>ou = a 6 cm)	1 ponto
Acidente cerebrovascular ou ataque isquêmico transitório	História de acidente vascular cerebral com pouca sequelas ou ataque isquêmico transitório	1 ponto
Demência	Déficit cognitivo crônico	1 ponto

Doença pulmonar obstrutiva crônica	-	1 ponto
Doença do tecido conjuntivo	-	1 ponto
Doença ulcerosa péptica	História de qualquer tratamento prévio para doença ulcerosa ou história de sangramento prévio por doença ulcerosa	1 ponto
Doença hepática branda	Hepatite crônica ou cirrose sem hipertensão porta	1 ponto
Diabetes não complicada	Sem lesão de órgão alvo	1 ponto
Hemiplegia	-	2 pontos
Doença renal crônica moderada a grave	Grave= paciente em diálise, paciente pós-transplante ou uremia; moderada = creatinina > 3mg/dL	2 pontos
Diabetes com lesão de órgão alvo	-	2 pontos
Tumor sólido localizado	-	2 pontos
Leucemia	-	2 pontos
Linfoma	-	2 pontos
Doença hepática moderada a grave	Grave= cirrose com hipertensão porta, com história de sangramento de varizes de esôfago, moderada = cirrose e hipertensão porta sem história prévia de sangramento de varizes de esôfago	3 pontos
Tumor sólido metastático	-	6 pontos
SIDA*	-	6 pontos
Idade	Adicionar 1 ponto a cada década acima de 50 anos, sendo a pontuação máxima 4 pontos	0 a 4 pontos

Fonte: Charlson (1987).

Alta do CTI: Anotar a data no modelo DD / MM / AA na qual o paciente recebeu alta da UTI.

Alta hospitalar: Anotar a data no modelo DD / MM / AA na qual o paciente recebeu alta da UTI.

1 Comorbidades

Demência ou déficit cognitivo: Assinalar no caso de pacientes em que havia relato de déficit cognitivo prévio.

DM: Assinalar se o paciente tem o diagnóstico de Diabetes Mellitus.

DPOC: Assinalar se o paciente tem o diagnóstico de Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Etilismo: Assinalar se o paciente tem história atual de etilismo.

HAS: Assinalar se o paciente tem o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

IC: Assinalar se o paciente tem o diagnóstico de Insuficiência cardíaca.

Imunossupressão/ câncer: Assinalar se paciente com doença oncológica

ativa, em curso de quimioterapia ou uso de imunossupressores, portadores do vírus de imunodeficiência humana (HIV) com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ou linfócitos T CD4 < 500 ou uso de corticosteróides em doses maiores do que 20mg de prednisona ou equivalentes por mais de 14 dias.

IRC: Assinalar se paciente portador de insuficiência renal crônica definido como taxa de filtração glomerular < 60ml/min ou doença estrutural renal ou albuminúria ou transplante renal ou creatinina > 1,5mg/dL por mais de 3 meses.

Obesidade: Assinalar se paciente portador de obesidade definido como índice de massa corporal (IMC) > 30kg/m²

2 Parâmetros avaliados durante os primeiros sete dias do UTI

D1, D2, D3, D4, D5, D6 e D7 - Anotar em cada uma destas sete colunas os parâmetros correspondentes ao primeiro dia de UTI (D1), segundo dia de UTI (D2), terceiro dia de UTI (D3), quarto dia de UTI (D4), quinto dia de UTI (D5), sexto dia de UTI (D6) e sétimo dia de UTI (D7).

RASS - Richmond Agitation and sedation scale (RASS) - Anotar o valor correspondente à classificação do paciente, em cada um dos dias avaliados, segundo a Escala de agitação e sedação de Richmond (RASS), conforme abaixo.

Escala de sedação e agitação de Richmond (RASS)

Valor	Termo	Descrição
+4	combativo	combativo, violento, risco imediato aos profissionais de saúde
+3	muito agitado	arranca tubos e cateteres, agressivo
+2	agitado	movimentos freqüentes, mal adaptado a ventilação
+1	inquieto	ansioso sem movimentos agressivos
0	alerta e calmo	
-1	sonolento	não totalmente alerta mas acordado (abertura ocular/contato visual aos chamados por mais de 10 segundos)
-2	sedação leve	acorda momentaneamente ao chamado verbal por menos de 10 segundos
-3	sedação moderada	movimento ou abertura ocular ao chamado verbal (sem contato visual)
-4	sedação intensa	sem resposta a voz, mas movimento ou abertura ocular à estimulação física
-5	não responsivo	sem resposta à estimulação verbal ou física

Flutuação e início agudo - Do primeiro ao sétimo dia de internação no CTI, anotar pontuação 0 ou 1, conforme o CAM-ICU-7. Caso haja flutuação de consciência no decorrer das últimas 24h ou alteração cognitiva de início agudo nas últimas 24h, pontuar 1 e caso não haja, pontuar zero.

Déficit de atenção - Do primeiro ao sétimo dia de internação na UTI, anotar a pontuação de 0 a 2, conforme o CAM-ICU-7 no teste das letras, onde são soletradas 10 letras, sendo elas: S, A, V, E, A, H, A, A, R e T, solicitando que o paciente identifique com um aperto de mão toda vez que for falada a letra A. Pacientes com mais de 8 acertos, recebem a pontuação 0, pacientes com 4 a 7 acertos recebem a pontuação 1, e os pacientes que têm entre 0 e 3 acertos, recebem a pontuação 2.

Pensamento desorganizado - Do primeiro ao sétimo dia de internação na UTI, anotar a pontuação de 0 a 2, conforme o CAM-ICU-7, no conjunto de perguntas e 1 comando referente à organização do pensamento. Aplicar um dos conjuntos de questões e o comando, e pontuar de acordo com o número de acertos: pontuação 0, quando houver mais de 4 acertos; pontuação 1, quando houver 2 ou 3 acertos e; pontuação 2, quando houver nenhum ou 1 acerto.

Alteração do nível de consciência - Do primeiro ao sétimo dia de internação na UTI, anotar a pontuação de 0 a 1, conforme o CAM-ICU-7, onde RASS -1 ou +1 pontuam 1 ponto e RASS > +1 ou < -1, pontuam dois pontos.

Score CAM-ICU7: Do primeiro ao sétimo dia de internação, anotar a pontuação somada nos 4 critérios avaliados pelo CAM-ICU-7 (flutuação ou início agudo, déficit de atenção, pensamento desorganizado e alteração do nível de consciência), obtendo-se uma pontuação que varia entre 0 a 7, conforme detalhado acima.

PCR-t: Anotar valor da proteína C reativa titulada em mg/dL (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de menor valor), em cada um dos dias avaliados.

D-dímero: Anotar o valor do D-dímero em mg/dL (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de maior valor), em cada um dos dias avaliados.

Ferritina: Anotar o valor da ferritina em mg/dL (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de maior valor), em cada um dos dias avaliados.

Troponina I: Anotar o valor da troponina I em ng/mL (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de maior valor), em cada um dos dias avaliados.

ProBNP: Anotar o valor do peptídeo natriurético tipo B em ng/mL (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de maior valor), em cada um dos dias avaliados.

LDH: Anotar o valor da lactato desidrogenase sérica em UI/L (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de maior valor), em cada um dos dias avaliados.

Linfócitos: Anotar o valor absoluto dos linfócitos/mL (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de menor valor), em cada um dos dias avaliados.

Hb: Anotar o valor da dosagem da hemoglobina em g/dL (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de menor valor), em cada um dos dias avaliados.

Ureia: Anotar a dosagem da ureia em mg/dl (se houver mais do que uma dosagem nas 24h, utilizar a de maior valor), em cada um dos dias avaliados.

Creatinina: Anotar a dosagem da creatinina em mg/dl - utilizar o resultado do dia (se houver mais que um nas 24h, utilizar o maior valor).

AA/ O2 / CNAF / VNI / VM: Anotar se houve, e qual foi, o suporte ventilatório utilizado pelo paciente, em cada um dos dias avaliados: AA, quando o paciente permaneceu durante todo o período daquele determinado dia em ar ambiente; O2, quando o máximo de suporte de oxigênio que o paciente recebeu naquele determinado dia foi suplementação de O2 de baixo fluxo, seja por máscara com reservatório, seja por cânula nasal de baixo fluxo; CNAF, quando o máximo de suporte de oxigênio que o paciente recebeu naquele determinado dia foi cateter nasal de alto fluxo, sem utilização de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva; VNI, quando o máximo de suporte ventilatório que o paciente recebeu naquele determinado dia foi ventilação mecânica não-invasiva; VM quando o máximo de suporte que o paciente recebeu naquele determinado dia foi ventilação mecânica invasiva.

Dexmede / FTN / PPF / BZD: Anotar qual ou quais foram os sedativos em infusão contínua, utilizados pelo paciente naquele determinado dia, em cada um dos dias avaliados. Dexmede, se o paciente utilizou dexmedetomina; FTN, se o paciente utilizou fentanil; PPF, se o paciente utilizou propofol; BZD, se o paciente utilizou benzodiazepínico.

Uso de antipsicóticos: Anotar se o paciente fez uso de algum antipsicótico oral, enteral ou venoso naquele determinado dia, em cada um dos dias avaliados.

Contenção mecânica: Anotar se houve o uso de restritores mecânicos de membros superiores e/ou de membros inferiores naquele determinado dia, em cada um dos dias avaliados.

SOFA: Anotar o valor correspondente à pontuação do escore de SOFA, naquele determinado dia, em cada um dos dias avaliados, conforme abaixo.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Pontos	0	1	2	3	4
Respiratório: PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 com suporte ventilatório	< 100 com suporte ventilatório
Coagulação Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	>150	101-150	51-100	21-50	< 20
Hepático Bilirrubinas (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	<12
Cardiovascular * Hipotensão	Sem Hipotensão	PAM < 70mmHg	Dopamina > 5 ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5 ou Adrenalina > 0,1 ou Noradrenalina > 0,1	Dopamina > 15 ou Adrenalina > 0,1 ou Noradrenalina > 0,1
Neurológico Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) ou Débito Urinário	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500mL/dia	> 5,0 ou <200ml/dia

* Drogas adrenérgicas administradas por um período maior do que 1 hora (doses em mcg/Kg/min)

Elementos da escala coma de Glasgow

Abertura ocular

Existem quatro níveis (pontos):

4. Olhos se abrem espontaneamente.
3. Olhos se abrem ao comando verbal. (Não confundir com o despertar de uma pessoa adormecida; se assim for, marque 4, se não, 3.)
2. Olhos se abrem por estímulo doloroso.
1. Olhos não se abrem.

Melhor resposta verbal

Existem 5 níveis (pontos):

5. Orientado (O paciente responde coerentemente e apropriadamente às perguntas sobre seu nome e idade, onde está e porquê, a data etc).
4. Confuso (O paciente responde às perguntas coerentemente, mas há alguma desorientação e confusão).
3. Palavras inapropriadas. (Fala aleatória, mas sem troca conversacional).
2. Sons ininteligíveis. (Gemendo, sem articular palavras.)
1. Ausente.

Melhor resposta motora

Existem 6 níveis (pontos):

6. Obedece a ordens verbais (O paciente faz coisas simples quando lhe é ordenado).
5. Localiza estímulo doloroso.
4. Retirada inespecífica à dor.
3. Padrão flexor à dor (decorticação).
2. Padrão extensor à dor (descerebração).
1. Sem resposta motora.

Pontuação total: de 3 a 15 pontos - avaliação realizada uma vez por dia durante a avaliação rotineira diurna.

Observação: Caso o paciente esteja sedado, utilizar os parâmetros anteriores à sedação.

Apêndice A - Ficha de Coleta de Dados

FICHA DE AVALIAÇÃO DE DELIRIUM EM PACIENTES

COM COVID-19 NA UTI

Início dos sintomas: __/__/__

Internação no CTI: __/__/__ Internação hospitalar: __/__/__

Altura: __m Peso: __kg IMC: __kg/m² SAPS 3: ____ :FRAILITY __

ETIQUETA

COMORBIDADES:

Demência ()

Etilismo ()

Imunossupressão/Câncer ()

DM ()

HAS ()

IRC ()

DPOC ()

IC ()

Obesidade ()

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
RASS							
1 – Flutuação ou início agudo							
2 – Déficit de atenção							
3 – Alteração do nível de consciência							
4 – Pensamento desorganizado							
Score CAM-ICU 7							
PCRt							
D-dímero							
Ferritina							
Troponina-I							
LDH							
Pro-BNP							
Linfócitos							
Hb							
Uréia							
Creatinina							
AA/O2/VNI/HFOT/ VM							
Precedex/FTN/PPF/BZD							
Uso de antipsicóticos							
Contenção mecânica							
SOFA							

ALTA DO CTI: __/__/__ ALTA DO HOSPITAL: __/__/__

Apêndice B - Artigo aceito para publicação em outubro de 2023 pela revista *Critical Care Science*

ORIGINAL ARTICLE

Luciana Leal do Rego¹, Jorge Ibrain Figueira Salluh¹, Vicente Cés de Souza-Dantas¹, José Roberto Lapa e Silva², Pedro Póvoa³, Rodrigo Bernardo Serafim¹

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

2.Postgraduate Program in Clinical Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

3.Polivalente Intensive Care Unit, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.

Conflicts of interest: None.

Submitted on July 7, 2023
Accepted on October 3, 2023

Corresponding author:

Rodrigo Bernardo Serafim
Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
Rua Diniz Cordeiro, 30 - Botafogo
Zip code: 22281-100, Rio de Janeiro (RJ), Brazil
E-mail: rodrigobserafim@gmail.com

Responsible editor: Antonio Paulo Nassar Jr.

DOI: 10.5935/2965-2774.20230170-en

Delirium severity and outcomes of critically ill COVID-19 patients

ABSTRACT

Objective: To investigate the impact of *delirium* severity in critically ill COVID-19 patients and its association with outcomes.

Methods: This prospective cohort study was performed in two tertiary intensive care units in Rio de Janeiro, Brazil. COVID-19 patients were evaluated daily during the first 7 days of intensive care unit stay using the Richmond Agitation Sedation Scale, Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) and Confusion Method Assessment for Intensive Care Unit-7 (CAM-ICU-7). *Delirium* severity was correlated with outcomes and one-year mortality.

Results: Among the 277 COVID-19 patients included, *delirium* occurred in 101 (36.5%) during the first 7 days of intensive care unit stay, and it was associated with a higher length of intensive care unit stay in days (IQR 13 [7 - 25] *versus* 6 [4 - 12]; $p < 0.001$), higher hospital mortality (25.74% *versus* 5.11%; $p < 0.001$) and additional higher one-year mortality (5.3% *versus* 0.6%,

$p < 0.001$). *Delirium* was classified by CAM-ICU-7 in terms of severity, and higher scores were associated with higher in-hospital mortality (17.86% *versus* 34.38% *versus* 38.46%, 95%CI, p value < 0.001). Severe *delirium* was associated with a higher risk of progression to coma (OR 7.1; 95%CI 1.9 - 31.0; $p = 0.005$) and to mechanical ventilation (OR 11.09; 95%CI 2.8 - 58.5; $p = 0.002$) in the multivariate analysis, adjusted by severity and frailty.

Conclusion: In patients admitted with COVID-19 in the intensive care unit, *delirium* was an independent risk factor for the worst prognosis, including mortality. The *delirium* severity assessed by the CAM-ICU-7 during the first week in the intensive care unit was associated with poor outcomes, including progression to coma and to mechanical ventilation.

Keywords: *Delirium*; COVID-19; Coronavirus infections; Critical illness; Psychiatric status rating scales; Surveys and questionnaires; Risk factors; Prognosis; Critical care outcomes; Intensive care units

INTRODUCTION

In addition to pulmonary manifestations and acute respiratory failure, novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) may cause neurological conditions,⁽¹⁾ including encephalopathy, *delirium*, and coma.⁽²⁻⁵⁾ A direct effect of the virus on the central nervous system, the release of inflammatory cytokines, and the activation of the coagulation cascade are some of the underlying mechanisms for neurological complications of COVID-19.⁽⁶⁾ Moreover, critically ill COVID-19 patients are frequently exposed to hypoxemia, deep sedation, systemic corticosteroids,^(3,7) restrictions on family visits and prolonged mechanical ventilation (VM),⁽⁸⁾ which are well-described risk factors for the occurrence of persistent *delirium* in intensive care unit (ICU) patients.^(3,9-11) *Delirium* occurrence has a well-documented association with worse patient outcomes, such as increased ICU length of stay (LOS), cognitive decline, depression, postintensive care syndrome and higher short-term mortality.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Severity and



duration of *delirium* are also independently associated with higher mortality and morbidity in the ICU.^(15,16)

Although there are many studies assessing the incidence and impact of *delirium* in critically ill COVID-19 patients,^(14,17,18) few have focused on *delirium* severity in this setting.^(5,13,19) Therefore, the aim of the present study is to investigate the impact of *delirium* severity in critically ill COVID-19 patients and its association with the main outcomes.

METHODS

Study design and participants

We conducted a prospective cohort study in the ICUs of two tertiary hospitals in Rio de Janeiro, Brazil, between May 1st and 31st August 2020. All adult patients admitted with clinical and radiological suspicion of COVID-19 were evaluated daily during the first seven days of ICU stay. Subsequently, according to the results of the polymerase chain reaction (PCR) tests, we excluded and removed patients with negative results from the analysis. Only those with a confirmed diagnosis of coronavirus infection by a positive PCR for severe acute respiratory syndrome coronavirus

2 (SARS-CoV-2) in nasopharynx and oropharynx swabs were included in the study. Exclusion criteria were inability to collaborate with the *delirium* assessment (deafness, amaurosis, previous severe dementia or other severe cognitive impairment), persistence of coma (defined by Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS] -4 and -5 in first week of admission) and a previous decision of palliative care. Patients who could not be evaluated in the first 24 hours of ICU stay were also excluded. A flowchart of patient inclusion is provided in figure 1.

The study was approved by the Research Ethics Committee (*Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino*, CAAE 17079119.7.0000.5249), with a waiver in the application of informed consent due to the observational nature of the study.

Data collection

Demographic and clinical data were collected prospectively from the charts, electronic records or patient proxies, including the date of symptom onset and presence of comorbidities (dementia or cognitive deficit, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, alcoholism, systemic arterial hypertension, heart failure, immunosuppression or active

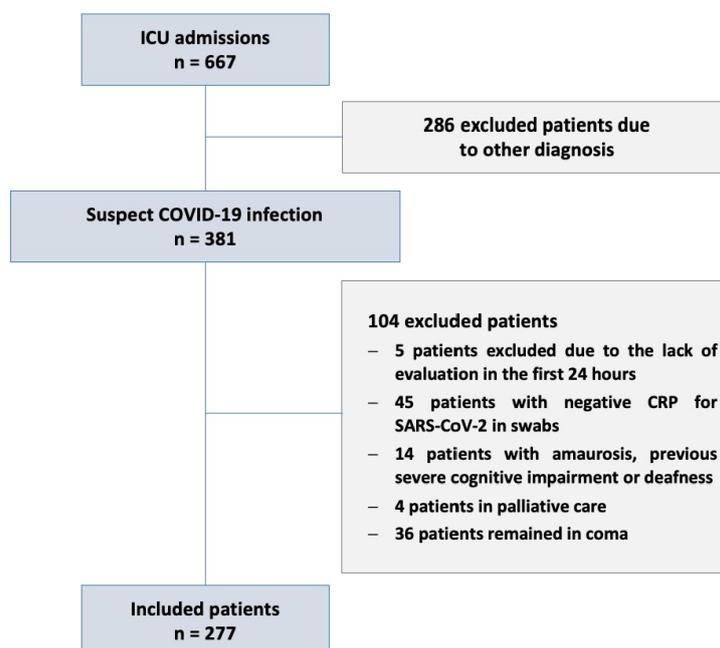


Figure 1 - Flowchart of the inclusion of patients.

ICU - intensive care unit; CRP - C-reactive protein; SARS-CoV-2 - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

cancer, chronic kidney disease or obesity). The E-predeliric,⁽²⁰⁾ Charlson Comorbidities Index (CCI),⁽²¹⁾ modified Frailty Index (m-FI)⁽²²⁾ and Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3)⁽²³⁾ on admission were calculated and recorded. During the first seven days of ICU stay, the RASS,⁽²⁴⁾ Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)⁽²⁵⁾ and Confusion Assessment Method for the ICU-7 (CAM-ICU-7, a validated *delirium* severity 7-point scale that graduates and sums each component of the CAM-ICU);⁽²⁶⁾ the use of systemic corticosteroids, sedatives, and antipsychotics; and laboratory data and Sequential Organ Failures Assessment (SOFA)⁽²⁷⁾ were checked and recorded daily.

Every morning during the first seven days of ICU stays, a systematic evaluation of sedation, coma and *delirium* was performed by three senior intensivists, most of the time by the same intensivists, using the RASS scale, the CAM-ICU and the CAM-ICU-7.

Assessment of *delirium* was only possible in patients with RASS scores greater than RASS-3. Patients with RASS-4 and RASS-5 scores were categorized as comas. Patients who had *delirium* on at least one of the days of analysis were considered patients in the group with *delirium*, and patients who did not have *delirium* on any of the days analyzed were considered without *delirium*. Patients who remained in a coma for the entire time of the analysis were excluded. The CAM-ICU-7 mean was calculated by the arithmetic mean of the days that this patient was assessed for *delirium* during the seven days of the analysis.

Outcomes

Our primary outcomes were *delirium* incidence and severity (measured by the CAM-ICU-7 score) and its association with hospital mortality rates. In addition, we evaluated secondary outcomes: progression to coma and to MV, ICU LOS and one-year mortality in survivors after discharge (these last data were extracted from the governmental database of *Corregedoria Geral do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro - TJRJ*). We emphasize that nonclinical factors had an impact on our length of hospital stay, such as respiratory isolation time and lack of availability of hospital ICU and non-ICU beds to receive these patients.

Statistical analysis

Data are presented as medians with interquartile ranges (IQRs) for continuous variables and absolute values and percentages for categorical variables. As appropriate, categorical variables were compared using the chi squared or Fisher's exact test, and continuous variables were compared using the Kruskal–Wallis or Mann–Whitney U test.

Delirium severity was described by calculating the CAM-ICU-7 means in the first seven days of ICU stay and stratified accordingly with strata as described in the original article (< 3: mild *delirium*; 3 - 5.99: moderate *delirium* and 6 - 7: severe *delirium*).⁽²⁶⁾ The length of stay in the ICU and in the hospital was analyzed using the Fine-Gray subdistribution hazard competing risk model.^(28,29) The hazard ratio of discharge chance from the hospital and ICU was calculated by comparing *delirium* and non-*delirium* patients with the median time to discharge of the total sample.

The association of *delirium* severity with outcomes was explored using a univariate analysis by estimating the risk ratios. After univariate analysis, variables that presented a $p < 0.25$ were entered in the multivariate analysis to correlate *delirium* with the primary and secondary outcomes. Multivariable adjusted logistic regression models adjusted by SAPS 3 and frailty were used to estimate the odds ratios (for mortality, late mortality, progression to coma and to MV) and hazard ratios (chance of hospital and ICU discharge) and 95% confidence intervals (95%CI). All tests were two-sided, and statistical significance was defined at a level of 95%CI, with a p value < 0.05 . All analyses were performed with R software version 4.2.1 using the final fit and survival packages.

RESULTS

A total of 277 patients were included in the study (Figure 1), and overall, *delirium* occurred in 101 patients (36.5%). Most patients (70.4%) were men, and the mean CCI was 1.0 (0-3.0). Patients had a mean SAPS 3 score of 47.0 (42.0 - 54.0), and the mean m-FI was 18.2 (9.1 - 27.3).

Patients who presented *delirium* had more comorbidities, were frailer and had higher severity of illness scores (as expressed by a higher CCI, m-FI, SOFA and SAPS 3, respectively), and had higher C-reactive protein - CRP (9.72mg/dL [5.26 - 17.20] versus 6.90mg/dL [3.70 - 13.95]; $p = 0.048$) at admission. The use of sedative and neuromuscular blockage was more frequent in patients with *delirium*: midazolam (37.6% versus 15%; $p < 0.001$), fentanyl (42.5% versus 22%; $p < 0.001$), neuromuscular blockage (9.9% versus 7.9%; $p = 0.29$) and dexamethasone (47.5% versus 14.8%, $p < 0.001$) (Table 1).

The in-hospital mortality rates in the *delirium* and non-*delirium* groups were 25.74% versus 5.11%, respectively ($p < 0.001$). The additional one-year mortality of patients who were discharged alive from the hospital was 5.3% in *delirium* versus 0.6% in non-*delirium* patients, $p < 0.001$ (Table 2).

Table 1 - Clinical and demographic variables of the population with and without delirium

Clinical characteristics	Non delirium (n = 176)	Delirium (n = 101)	p value
Age	64.5 (52.8 - 72.0)	80.0 (67.0 - 87.0)	< 0.001
Sex (male)	128 (72.7)	67 (66.3)	0.3248
Body mass index	27.69 (24.9 - 31.4)	26.5 (23.8 - 30.5)	0.0848
Alcoholism	4 (2.3)	5 (4.9)	0.2939
Dementia/cognitive impairment	4 (2.3)	22 (21.8)	0.001
Chronic kidney disease	6 (3.4)	4 (3.9)	1.000
Corticosteroid use	56 (31.8)	25 (24.8)	0.2682
Acute respiratory failure	43 (24.4)	59 (58.4)	< 0.001
Hypertension	83 (47.2)	70 (69.3)	< 0.001
Obesity	58 (32.9)	32 (31.7)	0.9329
Imunosuppression/cancer	23 (13.1)	24 (23.8)	0.0343
CAM-ICU-7	0 (0.0 - 0.0)	2.50 (1.3 - 4.3)	< 0.001
SAPS 3	44.0 (41.0 - 50.0)	54.0 (49.0 - 57.0)	0.001
Frailty (m-FI)	48 (27.3)	56 (55.6)	0.001
Charlson Comorbidities Index	0 (0.0 - 2.0)	3.0 (1.0 - 6.0)	0.001
E-predeliric	19.0 (14.0 - 26.0)	33.0 (25.0 - 43.0)	0.001
CRP mean Day 1	6.90 (3.7 - 13.9)	9.72 (5.3 - 17.2)	0.0478
Midazolam use	27 (15.0)	38 (37.6)	0.001
Fentanyl use	39 (22)	43 (42.5)	0.001
Neuromuscular blockade use	14 (7.9)	10 (9.9)	0.29
Propofol use	11 (6.2)	19 (18.8)	0.48
Dexmedetomidine use	26 (14.8)	48 (47.5)	0.001
Invasive mechanical ventilation	36 (20.4)	48 (47.5)	0.001

CAM-ICU-7 - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; m-FI - modified Frailty Index; CRP - C-reactive protein. Results expressed as the median (interquartile range) or n (%).

Table 2 - Clinical outcomes of the population with and without delirium

Outcomes	Non delirium	Delirium	p value
Length of ICU stay	6 (4 - 12)	13 (7 - 25)	< 0.001
Length of hospital stay	8 (5 - 14)	17 (9 - 37)	< 0.001
Invasive mechanical ventilation days	0 (0 - 0)	2 (0 - 10)	< 0.001
Progression to mechanical ventilation	2 (1.1)	38 (37.6)	< 0.001
Coma	30 (17.0)	44 (43.6)	< 0.001
In-hospital mortality	9 (5.1)	26 (25.7)	< 0.001
One-year (additional) mortality	1 (0.6)	4 (5.3)	< 0.001

ICU - intensive care unit. Results expressed as the median (interquartile range)

Patients were at increased risk of requiring invasive MV after developing delirium (OR 51.35 [95%CI 11.65 - 226.35]; $p < 0.001$) and had a lower chance of discharge from the ICU (HR 0.54 [95%CI 0.40 - 0.71]; $p < 0.001$) than those without delirium. In multivariate analysis, delirium was also independently associated with mortality OR 3.04 (95%CI 1.26 - 7.36); $p = 0.014$ (Table 3).

Delirium was classified according to the CAM-ICU-7 mean in three levels of severity: mild, moderate, and severe. A higher level of delirium was associated with a higher frailty status prevalence (41.1% versus 71.9% versus 77%; $p < 0.001$) and higher in-hospital mortality (17.9% versus 34.4% versus 38.5%; $p < 0.001$) (Table 4).

Table 3 - Delirium and outcomes in multivariate analysis

Outcomes	Measures of effect (95%CI)	p value
Chance of hospital discharge	HR 0.5 (0.4 - 0.7)	< 0.001
Chance of ICU discharge	HR 0.53 (0.4 - 0.7)	< 0.001
Progression to mechanical ventilation	OR 51.35 (11.7 - 226.4)	< 0.001
In-hospital mortality	OR 3.04 (1.26 - 7.36)	< 0.014
One year (additional) mortality	OR 1.96 (0.25 - 15.39)	0.521

HR - hazard ratio; OR - odds ratio; 95%CI - 95% confidence interval; ICU - intensive care unit. Results expressed as the median (interquartile range) or n (%).

Table 4 - Clinical scores and patient outcomes relative to the stratification of delirium severity by Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit-7

	CAM-ICU-7			p value
	Median (< 3)	Median (3 - 5.99)	Median (6 - 7)	
Total of patients	56	32	13	
Mean SAPS 3	52.0 (44.0 - 57.0)	56.0 (49.0 - 58.5)	54.0 (50.0 - 63.0)	< 0.001
Frailty-m-FI	23 (41.07)	23 (71.88)	10 (76.92)	< 0.001
Mean CAM-ICU-7	1.4 (0.96 - 2.0)	4.0 (3.65 - 5.0)	6.5 (6.0 - 7.0)	< 0.001
ICU length of stay	12.00 (6.00 - 24.25)	16.50 (8.00 - 26.50)	13.00 (5.00 - 25.00)	< 0.001
Hospital length of stay	16.00 (8.00 - 40.00)	17.00 (9.75 - 28.50)	20.00 (13.00 - 44.00)	< 0.001
Evolution to MV	15 (26.79)	13 (40.62)	10 (76.92)	< 0.001
Mortality	10 (17.85)	11 (34.38)	5 (38.46)	< 0.001

CAM-ICU-7 - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit 7; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; m-FI - modified Frailty Index; ICU - intensive care unit; MV - mechanical ventilation. The results are expressed as the median (interquartile range) or n (%).

After multivariate analysis, using mild *delirium* as a reference and adjusting by the SAPS 3 score and frailty, moderate and severe *delirium* had a higher risk of progression to invasive MV (patients who were not in invasive MV and evolved with acute respiratory failure, requiring invasive MV; OR 2.2 [95%CI 0.8 - 6.0]; $p = 0.119$; and OR 11.09 [95%CI 2.8 - 58.5]; $p = 0.002$) and a higher risk of progression to coma (OR 2.2 [95%CI 0.8 - 6.0]; $p = 0.126$ and OR 7.1 [95%CI 1.9 - 31.0]; $p = 0.005$, respectively) (Figure 2). Moderate and severe *delirium*, had comparable results for chance of ICU discharge (HR 0.7 [95%CI 0.4 - 1.1]; $p = 0.120$ and 0.6 [95%CI 0.3 - 1.4]; $p = 0.220$) and for mortality (1.46 [95%CI 0.4 - 4.8]; $p = 0.534$ versus 1.77 [95%CI 0.4 - 7.6]; $p = 0.447$), respectively (Table 5).

DISCUSSION

In our prospective cohort, the incidence of *delirium* was high (36.5%), and it was associated with increased in-hospital mortality, increased ICU and hospital LOS and a higher use of MV, even when adjusted for other severity scores (SAPS 3 and frailty).

The *delirium* occurrence was higher when compared to a similar ICU population without COVID-19.^(15,16,30) This

finding was similar to that of other studies in critically ill COVID-19 patients.⁽³¹⁻³³⁾

Our cohort described a very low one-year mortality of patients with *delirium* after discharge (5.3%); nevertheless, it was 8 times higher than late mortality in non-COVID patients. Despite few studies describing late mortality in patients with COVID-19, our result was similar to other recent observational studies that found only 1% one-year mortality in COVID-19 survivors.⁽³⁴⁾ Although *delirium* occurrence in non-COVID-19 patients has been associated with a higher 1-year mortality,^(35,36) late survival to COVID-19 is closely associated with comorbidities and functional status.⁽³⁷⁾ In our cohort, *delirium* survivors were less frail (m-FI: 27.3 [95%CI 18.0 - 36.4] versus 18.0 [95%CI 9.1 - 27]; $p < 0.001$), had a lower CCI (CCI: 3.0 [95%CI 2.7-3.2] versus 4.8 [95%CI 3.8 - 5.7]; $p < 0.001$) and had a lower severity score (SAPS3: 50.8 [95%CI 50.4 - 51.3] versus 65.1 [95%CI 64.1 - 66.1]; $p < 0.001$) than nonsurvivors. We also described the correlation between *delirium* severity (according to the mean CAM-ICU-7 assessment) and outcomes.

There are only a few studies comparing *delirium* severity and outcomes in critically ill COVID-19 patients.⁽³⁸⁾ Only one study described an increase in mortality in

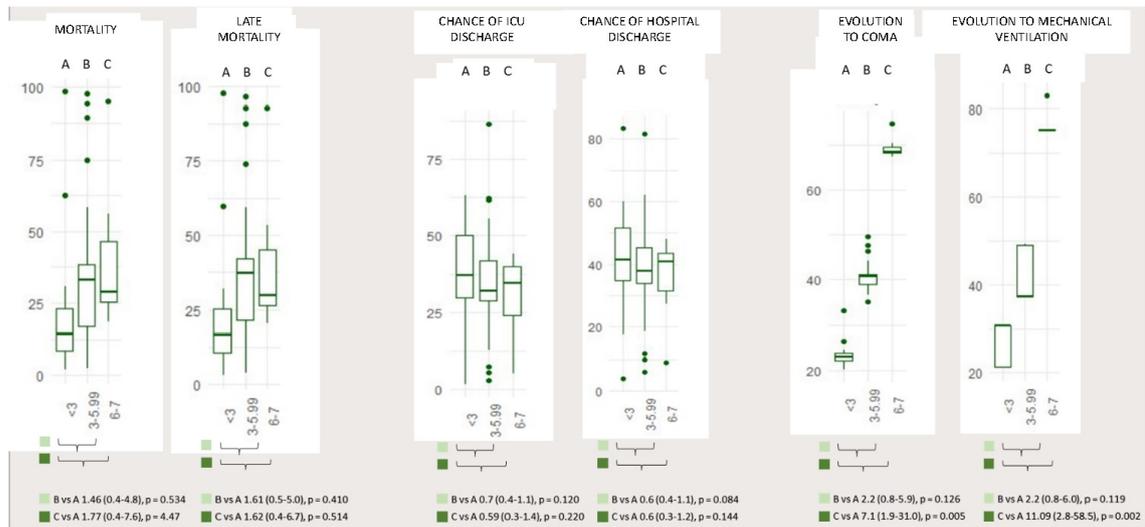


Figure 2 - Comparison of the three median strata of delirium severity with the following outcomes (in odds ratio or hazard ratio, 95% confidence intervals): mortality, late mortality, chance (in percentage) of intensive care unit discharge, chance (in percentage) of hospital discharge, chance of evolution to coma (in percentage) and chance (in percentage) of evolution to invasive mechanical ventilation. (A) Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7 mean < 3; (B) Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7 mean between 3 - 5.99; (C) Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7 mean > 6..

ICU - intensive care unit.

Table 5 - Outcomes in delirium patients classified by Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit-7 mean in multivariate analysis

Outcomes	CAM-ICU-7			
	Mean (3 - 5.99)		Mean (6 - 7)	
	Measures of effect (95%CI)	p value	Measures of effect (95%CI)	p value
Chance of hospital discharge	HR 0.6 (0.4 - 1.1)	0.084	HR 0.6 (0.3 - 1.2)	0.144
Chance of ICU discharge	HR 0.7 (0.4 - 1.1)	0.120	HR 0.59 (0.3 - 1.4)	0.220
Evolution to coma	OR 2.2 (0.8 - 5.9)	0.126	OR 7.1 (1.9 - 31.0)	0.005
Evolution to mechanical ventilation	OR 2.2 (0.8 - 6.0)	0.119	OR 11.09 (2.8 - 58.5)	0.002
Mortality	OR 1.46 (0.4 - 4.8)	0.534	OR 1.77 (0.4 - 7.6)	0.447
Late mortality	OR 1.61 (0.5 - 5.0)	0.410	OR 1.62 (0.4 - 6.7)	0.514

CAM-ICU-7- Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7; HR - hazard ratio; OR - odds ratio; 95%CI - 95% confidence interval; ICU - intensive care unit.

coma patients but did not describe subgroups of delirium severity.⁽³⁷⁾ Our study described that the mortality of patients with moderate to severe delirium was nearly twice that observed in mild delirium (respectively 17.9% and 34.4% versus 38.5%; $p < 0.001$). Similar to rapid reverse delirium, mild delirium represents a lower risk of death.⁽⁵⁾

In our cohort, severe delirium was also associated with a high amount of resources used (MV or length of stay). Monitoring delirium severity can identify high-risk patients and resource allocation. The imbalance between supply and demand for medical resources during the pandemic highlights the importance of projecting future demands in the ICU regarding delirium severity.

Delirium diagnosis and monitoring was also a challenge during the COVID-19 pandemic. Spread barriers need to be adopted, and the main emphasis has been placed on organizational barriers in the COVID-19 population. In our sample, E-predeliric had a discriminative performance similar to that of patients without COVID-19, with an issue hindering bedside delirium screening. Our performance of the E-predeliric score in delirium prediction had an area under the ROC curve of 0.783, $p < 0.001$, which is very similar to that described in non-COVID-19 patients.^(20,38) Understanding delirium patterns and characteristics can help to select appropriate screening tools and preventive measures for future conditions.

Our study has many strengths, including the prospective design, the bedside data collection (not chart-based method), the size of our sample, the multivariate analysis adjusting for possible confounders and mainly the assessment of *delirium* severity and its prognosis in this population. There are few studies describing outcomes and late mortality in patients with *delirium* and COVID-19, and the CAM-ICU-7 has been underexplored in this population.

While effective pharmacological therapies for *delirium* are not yet available,⁽¹⁸⁾ our data emphasize *delirium* as a predictor of poor outcomes in the ICU population admitted with COVID-19 and the importance of implementing a screening protocol as well as monitoring the severity of *delirium*.

However, some limitations need to be highlighted. First, it is worth noting that our analysis focused only on the first week of ICU stay, which may have underestimated the incidence of *delirium*. However, it is important to recognize that *delirium* is more likely to occur during the initial days of admission.⁽⁹⁾ Therefore, early monitoring for *delirium* remains critical in guiding decision-making during ICU treatment. Second, as we performed this study at the beginning of the first wave of the pandemic and there was a large concern about the virus spreading, we limited patient assessment to one visit a day, which may also have reduced our detection of *delirium*. Third, the sample we analyzed may not represent the entire population, as many patients were unable to be evaluated using the CAM-ICU or CAM-ICU-7. This could result in a potentially less severe patient population. A significant number of patients needed MV and deep sedation due to severe hypoxemia. Additionally, many patients require benzodiazepines for sedation due to a shortage of short-acting drugs.^(39,40) Fourth, the lack of details regarding corticosteroid use in our study population could represent a confounding bias. It is important to note that our study was conducted in the early stages of the pandemic when there was still controversy and concern about the use of corticosteroids, especially in advanced infection cases. Finally, we evaluated only late mortality, and we did not evaluate other late outcomes, such as the prevalence of functional decline or the presence of posttraumatic stress syndrome.

CONCLUSION

The incidence of *delirium* was high in COVID-19 patients. *Delirium* was an independent risk factor for the

worst prognosis, including mortality during hospitalization, but had a slight impact on 1-year mortality.

Our study emphasizes the applicability of the CAM-ICU-7 scale in the COVID-19 intensive care unit population and reinforces the importance of graduating *delirium* and its correlation with worse outcomes. The *delirium* severity assessed by the CAM-ICU-7 during the first week in the intensive care unit was associated with poor outcomes, including evolution to coma and to mechanical ventilation.

Authors' contributions

LL Rego and RB Serafim were responsible for the data collection and data input, study design, analysis and drafting of the manuscript. JIF Salluh, JR Lapa e Silva, P Póvoa e VC Souza-Dantas provided critical analysis, revisions, and editorial assistance. All the authors have read and approved the final manuscript.

REFERENCES

1. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CO, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020;24(1):491.
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90.
5. Khan SH, Lindroth H, Perkins AJ, Jamil Y, Wang S, Roberts S, et al. Delirium incidence, duration, and severity in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(12):e0290.
6. Frontera JA, Melmed K, Fang T, Granger A, Lin J, Yaghi S, et al. Toxic metabolic encephalopathy in hospitalized patients with COVID-19. *Neurocrit Care*. 2021;35(3):693-706.
7. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87.
8. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.
9. Andrews PS, Wang S, Perkins AJ, Gao S, Khan S, Lindroth H, et al. Relationship between intensive care unit delirium severity and 2-year mortality and health care utilization. *Am J Crit Care*. 2020;29(4):311-7.

10. Andrews LJ, Benken ST. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic - pharmacological considerations. *Crit Care*. 2020;24(1):375.
11. Bury LD, Cheng W, Williamson DR, Adhikari NK, Egerod I, Kanji S, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions to prevent delirium in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):943-60.
12. Uginet M, Breville G, Assal F, Lövsblad KO, Vargas MI, Pugin J, et al. COVID-19 encephalopathy: clinical and neurobiological features. *J Med Virol*. 2021;93(7):4374-81.
13. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med*. 2021;47(10):1089-103.
14. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorini FL, Mojoli F, Natalini G, Pessina CM, Ranieri VM, Rech R, Scudeller L, Rosano A, Storti E, Thompson BT, Tirani M, Villani PG, Pesenti A, Ceconi M; COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-55.
15. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h2538.
16. Serafim RB, Soares M, Bozza FA, Lapa E Silva JR, Dal-Pizzol F, Paulino MC, et al. Outcomes of subsyndromal delirium in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):179.
17. Westphal GA, Fernandes RP, Pereira AB, Moerschberger MS, Pereira MR, Gonçalves AR. Incidence of delirium in critically ill patients with and without COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2023;38(8):751-9.
18. Williamson CA, Faiver L, Nguyen AM, Ottenhoff L, Rajajee V. Incidence, predictors and outcomes of delirium in critically ill patients with COVID-19. *Neurohospitalist*. 2022;12(1):31-7.
19. Kotfis K, Witkiewicz W, Szylińska A, Witkiewicz K, Nalewajska M, Feret W, et al. Delirium severely worsens outcome in patients with covid-19—a retrospective cohort study from temporary critical care hospitals. *J Clin Med*. 2021;10(13):2974.
20. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, Slooter AJ, Kuiper MA, Hoogendoorn ME, et al. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1048-56.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
22. Farhat JS, Falvo AJ, Horst HM, Swartz A, Velanovich V, Patton JH, et al. Are the frail destined to fail?: Frailty index as a predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2011;213(3S):S65.
23. Jahn M, Rekowski J, Gerken G, Kribben A, Canbay A, Katsounas A. The predictive performance of SAPS 2 and SAPS 3 in an intermediate care unit for internal medicine at a German university transplant center: A retrospective analysis. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222164.
24. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.
25. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-9.
26. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al. The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(5):851-857.
27. Moreno R, Vincent JL, Mates R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):686-96.
28. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36(27):4391-400.
29. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496-509.
30. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kail AC, Salluh JI. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):47-54.
31. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Varia R, Kuswardhani RA. Delirium and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) – A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104388.
32. Garcez FB, Aliberti MJ, Poco PC, Hiratsuka M, Takahashi SF, Coelho VA, et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(11):2440-6.
33. Martinotti G, Bonanni L, Barlati S, Miuli A, Sepede G, Prestia D, et al. Delirium in COVID-19 patients: a multicentric observational study in Italy. *Neurol Sci*. 2021;42(10):3981-8.
34. Ceccato A, Pérez-Arnal R, Motos A, Barbé F, Torres A; CiberesUCCICOMD Consortium. One-year mortality after ICU admission due to COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2022;48(3):366-8.
35. Lokhandwala S, McCague N, Chahin A, Escobar B, Feng M, Ghasssemi MM, et al. One-year mortality after recovery from critical illness: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197226.
36. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1092-7.
37. Boehme AK, Doyle K, Thakur KT, Roh D, Park S, Agarwal S, et al. Disorders of consciousness in hospitalized patients with COVID-19: the role of the systemic inflammatory response syndrome. *Neurocrit Care*. 2022;36(1):89-96.
38. Wassenaar A, Schoonhoven L, Devlin JW, van Haren FM, Slooter AJ, Jorens PG, et al. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Crit Care*. 2018;22(1):114.
39. Watne LO, Torby K, Holten AR, Olasveengen TM, Romundstad LG, Neerland BE. Delirium is common in patients hospitalized with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2021;16(7):1997-2000.
40. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, Simpson BK, Wilson-Linville S, Hinojal Olmedillo B, Vallejo de la Cueva A, van der Jagt M, Navarro Casado R, Leal Sanz P, Orhun G, Ferrer Gómez C, Núñez Vázquez K, Piñero Otero P, Taccone FS, Gallego Curto E, Caricato A, Woien H, Lacave G, O'Neal HR Jr, Peterson SJ, Brummel NE, Girard TD, Ely EW, Pandharipande PP; COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239-50.

Anexo A - Aprovação do CEP IDOR

IDOR - INSTITUTO D'OR DE
PESQUISA E ENSINO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das Características Epidemiológicas e Desfechos Clínicos em Pacientes Internados em Unidades de Cuidados de Intensivos

Pesquisador: Marcio Soares

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17079119.7.0000.5249

Instituição Proponente: INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.460.788

Apresentação do Projeto:

A proposta apresenta um estudo retrospectivo de coorte hospitalar, com o objetivo de avaliar as características epidemiológicas, a evolução clínica e os fatores associados com os principais desfechos clínicos em pacientes internados nas UTIs da Rede D'Or São Luiz.

As informações apresentadas à seguir foram retiradas do formulário de informações básicas da pesquisa.

Resumo:

Os avanços em medidas de suporte e na monitoração resultaram em melhora significativa dos cuidados de pacientes clínicos e cirúrgicos que necessitam de internações em unidades de terapia intensiva (UTI). Por outro lado, o fato de tais pacientes apresentarem doenças que colocam em risco suas vidas acaba por impor limitações éticas e operacionais à elaboração de estudos com intervenção. Por consequência, numerosas rotinas em uso corrente nunca foram testadas de forma randomizada e prospectiva. Assim, a eficiência da terapia intensiva também tem sido amplamente investigada por estudos epidemiológicos. Um outro aspecto relevante é que apesar desses avanços substanciais, muitas vezes o conhecimento vigente não é adequadamente traduzido para a prática. Desta forma o conhecimento crescente sobre tratamento e monitoração em medicina intensiva não é oferecido de modo equânime a todos pacientes. A compreensão das características epidemiológicas e clínicas, do uso de intervenções e dos fatores associados com a evolução clínica

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar

Bairro: Botafogo

CEP: 22.281-100

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3883-6013

Fax: (21)3883-6000

E-mail: cep.idor@dor.org

IDOR - INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO



Continuação do Parecer: 3.460.768

nestes pacientes é fundamental para as políticas de saúde e pode ajudar os profissionais de saúde em discussões sobre os pacientes e no aconselhamento destes e de seus familiares. Entretanto, tais informações são provenientes quase que exclusivamente de estudos com amostras relativamente pequenas ou realizados em poucos centros. A Rede D'Or São Luiz é hoje a maior rede de hospitais privados do Brasil, contando com cerca de 1.600 leitos em UTIs de diversas especialidades que atendem uma grande população de pacientes críticos ou que necessitam de monitoração contínua. Desta forma, um estudo multicêntrico nas suas unidades assistenciais é extremamente necessário e oportuno por ser útil para a orientação das políticas assistenciais e gerenciais, para a melhoria dos cuidados dos pacientes e para fortalecer e consolidar o grupo de pesquisa em medicina intensiva do IDOR e da Rede D'Or São Luiz.

Introdução:

Nos últimos anos, a medicina tem alcançado níveis de evoluções científicas e tecnológicas que, geralmente, têm possibilitado aumentos nas chances de cura e de controle de diversas doenças, com conseqüente impacto na qualidade de vida dos pacientes. Paralelamente, observamos um crescimento geométrico do custo e da complexidade do cuidado dos pacientes. Esforços têm sido dispendidos para otimizar a qualidade das ações de saúde, sejam de prevenção, diagnóstico e de tratamento, e a alocação de recursos financeiros e humanos. Os cuidados intensivos desempenham um papel fundamental no atendimento dos pacientes, que acabam por necessitar de uma internação na unidade terapia intensiva (UTI) por intercorrências agudas graves, pós-operatório de grandes cirurgias e complicações relacionadas à doenças crônicas de base ou de outra natureza.[1] Os avanços em medidas de suporte e na monitoração resultaram em melhora significativa dos cuidados de pacientes clínicos e cirúrgicos. Atualmente, procedimentos cirúrgicos de grande porte e transplantes são mais seguros devido a existência de unidades fechadas onde uma monitoração contínua ocorre durante o período de pós-operatório imediato. Sobretudo, o tratamento e recuperação plena de pacientes clínicos gravemente enfermos tais como aqueles que sofrem de infecções graves ocorre como resultado do tratamento intensivo. Contudo, apesar de avanços substanciais nas áreas de ventilação mecânica, diálise, terapia antimicrobiana e monitoração hemodinâmica, muitas vezes o conhecimento

vigente não é adequadamente traduzido para a prática. Assim, o conhecimento crescente sobre tratamento e monitoração em medicina intensiva

não é oferecido de modo equânime a todos pacientes. Um número reduzido de leitos de UTI tem papel importante nesse problema, contudo mesmo

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6000 **E-mail:** cep.idor@dor.org

IDOR - INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO



Continuação do Parecer: 3.460.788

quando os pacientes tem acesso a uma UTI, há ainda grande variabilidade no tratamento e a adesão à medidas de boa prática clínica não ocorre.[1,2] Por outro lado, o fato de tais pacientes apresentarem doenças que colocam em risco suas vidas acaba por impor limitações éticas e operacionais à elaboração de estudos com intervenção. Por consequência, numerosas rotinas em uso corrente nunca foram testadas de forma randomizada e prospectiva. Assim, a eficiência da terapia intensiva também tem sido amplamente investigada por estudos observacionais. Diversos estudos demonstram que a não-adesão a padrões de tratamento está associada a maiores mortalidade e morbidade.[3-7] Apenas 50% dos norte-americanos recebem os tratamentos ideais para sua condição médica e até 30% recebe intervenções inapropriadas. Em 2010, um dia de internação na UTI custava em torno de US\$ 4.300, um valor seis vezes superior ao de pacientes internados em enfermarias. As UTIs consumiram 13% dos gastos hospitalares e apenas nos EUA representaram um custo de US\$108 bilhões, cerca de 0,74% do PIB americano.[REF] Tais números são preocupantes, em especial, se considerarmos a crescente demanda por leitos de UTI. Desta forma, é razoável dizer que esforços não devem ser feitos para a melhoria de performance das UTIs.[1,2] Diversas medidas de performance de UTI tem sido propostas nos últimos 30 anos.[3-8] É intuitivo e correto assumir que a taxa de mortalidade pode ser um critério de qualidade. Entretanto, a taxa de mortalidade bruta não leva em consideração as peculiaridades de cada paciente ou população de pacientes tratado em um determinado país, cidade, hospital ou UTI. Assim, taxas de mortalidade padronizadas que são ajustadas para a gravidade, co-morbidades e outros aspectos individuais são frequentemente utilizadas. A gravidade das doenças agudas é frequentemente avaliada por escores que integram variáveis clínicas, fisiológicas e demográficas. Escores de gravidade são ferramentas interessantes para descrever populações de UTI e explicar seus diferentes desfechos. Os escores mais frequentemente utilizados são as versões do APACHE, SAPS e MPM.[8-12] Mais do que utilizar escores de gravidade, aqueles que atuam em UTI devem buscar a aderência a intervenções clínicas de qualidade. A aderência a intervenções como profilaxia de

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6000 **E-mail:** cep.idor@dor.org

IDOR - INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO



Continuação do Parecer: 3.460.768

trombose venosa profunda, redução de infecções nosocomiais, uso de regimes adequados de sedação, notificação de eventos adversos graves é essencial e aceita como benchmarking de qualidade.[3-7] A compreensão das características epidemiológicas e clínicas, do uso de intervenções e dos fatores associados com a evolução clínica nestes pacientes é fundamental para as políticas de saúde e pode ajudar os profissionais de saúde em discussões sobre os pacientes e no aconselhamento destes e de seus familiares. Entretanto, tais informações são provenientes quase que exclusivamente de estudos com amostras relativamente pequenas ou realizados em poucos centros. A Rede D'Or São Luiz é hoje a maior rede de hospitais privados do Brasil, contando com cerca de 1.600 leitos em UTIs de diversas especialidades que atendem a uma grande população de pacientes críticos ou que necessitam de monitoração contínua. Desta forma, um estudo multicêntrico nas suas unidades assistenciais é extremamente necessário e oportuno por ser útil para a orientação das políticas assistenciais e gerenciais, para a melhoria dos cuidados dos pacientes e para fortalecer e consolidar o grupo de pesquisa em medicina intensiva do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR) e da Rede D'Or São Luiz.

Hipótese:

A compreensão das características epidemiológicas e clínicas, do uso de intervenções e dos fatores associados com a evolução clínica nestes pacientes pode contribuir para as políticas de saúde e ajudar os profissionais de saúde em discussões sobre os pacientes e no aconselhamento destes e de seus familiares.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte hospitalar. Esta pesquisa será coordenada pelo Departamento de Medicina Intensiva do IDOR e utilizará informações dos registros dos pacientes de uma base de dados institucional utilizada para avaliação da qualidade e de desempenhos das UTIs dos hospitais da Rede D'Or São Luiz. Serão analisadas as informações sobre os dados epidemiológicos, as características clínicas e os principais desfechos dos pacientes internados nas UTIs dos hospitais da Rede D'Or São Luiz entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de maio de 2019. As

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6000 **E-mail:** cep.idor@idor.org

IDOR - INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO



Continuação do Parecer: 3.460.768

informações referentes a todas internações no período de pacientes de ambos os sexos e com idade maior que 18 anos serão analisadas de modo agregado e sem identificação dos mesmos, assim como dos hospitais e UTIs. As informações utilizadas no estudo são registradas de forma rotineira em todas as UTIs dos hospitais da Rede D'Or São Luiz em uma base de dados com finalidades gerenciais e de apoio a iniciativas de melhoria da qualidade assistencial. Não será necessário nenhuma coleta de dados adicionais àquelas habitualmente coletadas como parte da rotina gerencial das UTIs da Rede D'Or São Luiz para registrar e monitorar todos os pacientes internados. Estas informações incluem idade, gênero, comorbidades, capacidade funcional prévia, procedência da internação, tipo de internação, diagnósticos para a internação na UTI, uso de medidas de suporte invasivo (tais como ventilação mecânica, vasopressores e suporte dialítico), o escore SAPS 3 [13] para a avaliação da gravidade da doença aguda, dados relacionais à infecções, complicações clínicas (tais como, insuficiência renal, respiratória, hemorragia digestiva, trombose venosa profunda), dados laboratoriais de rotina, duração da internação na UTI e no hospital, letalidade na UTI e no hospital, e reinternações na UTI. Dados o seu caráter retrospectivo e pro utilizar informações registradas em uma base gerencial utilizada rotineiramente na Rede D'Or São Luiz, o presente estudo NÃO interferirá de forma alguma com a rotina de funcionamento das UTIs e nem com os cuidados aos pacientes. As informações foram inseridas em uma plataforma de coleta de dados na internet através de um site dedicado (www.epimedmonitor.com) e com certificação digital de segurança. Neste sistema, o acesso se dá através de nomes de usuários e senhas individualizadas, que expiram a cada seis meses, com gestão centralizada do controle dos acessos. Além disso, todos os logs de registro são armazenados no sistema. Acessos simultâneos de um mesmo usuário são bloqueados pelo sistema e, após 20 minutos de inatividade, a sessão de acesso é interrompida automaticamente. O usuário tem o seu acesso bloqueado em caso de três tentativas com senhas incorretas, sendo necessária a solicitação de desbloqueio ao centro coordenador. As informações dos pacientes são registradas a manejas de forma a manter a

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6000 **E-mail:** cep.idor@dor.org

IDOR - INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO



Continuação do Parecer: 3.460.788

confidencialidade e preservar a identidade dos sujeitos de pesquisa. Todas as informações são criptografadas (Geotrust ® com chave de 128 bits) e armazenadas em servidores centrais espelhados, sendo um no Rio de Janeiro e outro em São Paulo. Os datacenters tem acesso restrito a funcionários com autorização específica para tal e dispõe de toda a infra-estrutura que atende aos padrões internacionais de segurança e manutenção, para garantir o seu funcionamento e disponibilização com o mínimo de downtime (SLA 99,5%). Habitualmente, cada UTI elege um ou mais profissionais responsável (is) pela coleta dos dados. A extração dos dados do sistema será feita de modo agregado, como anonimização dos dados de identificação de pacientes, UTIs e hospitais. Um procedimento de checagem de dados implausíveis e dispare será feito, além de uma checagem em duplicata de uma amostra aleatória de 5% do total de pacientes incluídos. Os dados serão enviados para o IDOR, centro coordenador, para realização das análises estatísticas de modo consolidado.

Critério de Inclusão:

Serão analisadas as informações sobre os dados epidemiológicos, as características clínicas e os principais desfechos dos pacientes internados nas UTIs dos hospitais da Rede D'Or São Luiz entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de maio de 2019. As informações referentes a todas internações no período de pacientes de ambos os sexos e com idade maior que 18 anos serão analisadas de modo agregado e sem identificação dos mesmos, assim como dos hospitais e UTIs.

Metodologia de Análise de Dados:

As comparações de variáveis categóricas serão feitas com os testes exato de Fisher e do qui-quadrado (com a correção de Yates quando indicado).

As variáveis contínuas serão apresentadas na forma de média \pm desvio padrão ou de mediana (intervalo interquartil) e comparadas com o teste t-

Student ou o teste U de Mann-Whitney Rank-sum conforme indicado. As variáveis selecionadas nas análises univariadas ($p < 0,25$) e as consideradas clinicamente relevantes serão submetidas a análises multivariadas por regressão logística binária

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6000 **E-mail:** cep.idor@dor.org

IDOR - INSTITUTO D'OR DE
PESQUISA E ENSINO



Continuação do Parecer: 3.460.788

[15] ou por modelos de riscos proporcionais de Cox [16]. Os resultados das análises uni e multivariada das regressões logísticas serão expressos em razões de chance e respectivos intervalos de confiança de 95%. A avaliação da discriminação dos modelos será feita através do cálculo da área sobre a curva ROC (receiver operating characteristic curve) [17]. A calibração será avaliada com o teste do goodness-of-fit de Hosmer-Lemeshow [15]. Nas análises de sobrevida, serão utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox. O tempo de sob revida será computado em dias. Os resultados das análises uni e multivariada com os modelos de Cox serão expressos em razões de risco e respectivos intervalos de confiança de 95%. A análise de eficiência na utilização dos recursos será feita como proposto por Rothen e colaboradores, utilizando as taxas padronizadas de mortalidade e de uso de recursos.[REFS] Em todas as análises, será adotado como nível para significância estatística um p-valor < 0,05 bicaudado.

Desfecho Primário:

Status Vital: Vivo ou morto à saída do hospital.

Desfecho Secundário:

Duração da internação na Uti e no Hospital e o status vital à saída da UTI.

Tamanho da Amostra no Brasil: 479.000

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

As informações utilizadas no estudo são registradas de forma rotineira em todas as UTIs dos hospitais da Rede D'Or São Luiz em uma base de dados com finalidades gerenciais e de apoio a iniciativas de melhoria da qualidade assistencial (Sistema Epimed Monitor, Epimed Solutions). Não será necessário nenhuma coleta de dados adicionais àquelas habitualmente coletadas como parte da rotina gerencial das UTIs da Rede D'Or São Luiz para registrar e monitorar todos os pacientes internados. Estas informações incluem idade, gênero, comorbidades, capacidade funcional prévia, procedência da internação, tipo de internação, diagnósticos para a internação na UTI, uso de medidas de suporte invasivo (tais como ventilação

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar

Bairro: Botafogo

CEP: 22.281-100

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3883-6013

Fax: (21)3883-6000

E-mail: cep.idor@dor.org

IDOR - INSTITUTO D'OR DE
PESQUISA E ENSINO



Continuação do Parecer: 3.460.788

mecânica, vasopressores e suporte dialítico), o escore SAPS 3 [13] para a avaliação da gravidade da doença aguda, dados relacionais à infecções, complicações clínicas (tais como, insuficiência renal, respiratória, hemorragia digestiva, trombose venosa profunda), dados laboratoriais de rotina, duração da internação na UTI e no hospital, letalidade na UTI e no hospital, e reinternações na UTI. Dados o seu caráter retrospectivo e pro utilizar informações registradas em uma base gerencial utilizada rotineiramente na Rede D'Or São Luiz, o presente estudo NÃO interferirá de forma alguma com a rotina de funcionamento das UTIs e nem com os cuidados aos pacientes.

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa: 479.000

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Sim

Justificativa:

Tendo em vista que o presente projeto de pesquisa utilizará somente dados/registros obtidos a partir da revisão de prontuários e bases de dados coletados nas unidades e recomendados pela AMIB e pela ANVISA. Não haverá nenhuma forma de intervenção diagnóstica, terapêutica ou de qualquer natureza. Em todos os casos, a confidencialidade e o anonimato das informações serão preservados. Assim, em caráter excepcional, solicita-se a dispensa da necessidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todas as informações serão analisadas de modo agregado, preservando a confidencialidade e a identidade dos participantes.

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as características epidemiológicas, a evolução clínica e os fatores associados com os principais desfechos clínicos em pacientes internados nas UTIs da Rede D'Or São Luiz.

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6000 **E-mail:** cep.idor@dor.org

IDOR - INSTITUTO D'OR DE
PESQUISA E ENSINO



Continuação do Parecer: 3.460.788

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O estudo é de caráter observacional e não implicará em nenhum desconforto ou risco adicional aos pacientes nele arrolados, como já afirmado.

Todos os procedimentos fazem parte da avaliação habitual de uma UTI, conforme recomendado pela ANVISA e pela AMIB.

Benefícios:

Os pacientes dos quais as informações foram obtidas não terão nenhum benefício direto na sua realização. Entretanto, a partir das conclusões do estudo, aqueles que futuramente serão atendidos, beneficiar-se-ão de um melhor entendimento dos aspectos relacionados aos dados epidemiológicos e indicadores de qualidade de cuidado prestado. Em todos os casos, a confidencialidade e o anonimato das informações será preservada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta apresenta uma abordagem investigativa epidemiológica bastante abrangente, com a finalidade de examinar as características epidemiológicas, a evolução clínica e os fatores associados com os principais desfechos clínicos em pacientes internados nas UTIs.

Os proponentes justificam a realização da pesquisa com base na necessidade de analisar retrospectivamente características, eventos e desfechos comuns dada a dificuldade de realização de estudos prospectivos randomizados impostas pelo caráter crítico e de risco iminente de vida normalmente apresentados em pacientes internados em UTIs.

A proposta é relevante, o desenho experimental parece adequado e os direitos dos participantes parecem preservados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estavam disponíveis para presente apreciação os seguintes termos:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1392330.pdf

CARTA_DE_ANUENCIA_epidemio_UTIassinada.pdf

Folha_de_rosto_epidemio_UTIassinada.pdf

Termo_compromisso_Epidemio_UTI.pdf

Dispensa_TCLE_epidemio_UTI.pdf

Projeto_Geral_UTI_Rede_DOR_v2019.pdf

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6000 **E-mail:** cep.idor@dor.org

**IDOR - INSTITUTO D'OR DE
PESQUISA E ENSINO**



Continuação do Parecer: 3.460.788

Os documentos apresentados foram considerados satisfatórios.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não tendo sido identificadas razões de ordem ética que pudessem impedir a realização, concluo pela aprovação da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1392330.pdf	04/07/2019 17:36:41		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_epidemiologia_assinada.pdf	04/07/2019 17:35:48	Aline Reis da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_epidemiologia_assinada.pdf	04/07/2019 17:35:39	Aline Reis da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso_Epidemiologia_UTI.pdf	04/07/2019 16:11:51	Aline Reis da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_epidemiologia_UTI.pdf	04/07/2019 16:10:55	Aline Reis da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Geral_UTI_Rede_DOr_v2019.pdf	04/07/2019 16:10:35	Aline Reis da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 18 de Julho de 2019

Assinado por:
DENILSON CAMPOS DE ALBUQUERQUE
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 3º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6000 **E-mail:** cep.idor@dor.org