



Delirium na Unidade de Terapia Intensiva

Delirium in the Intensive Care Unit

Delirio en la Unidad de Cuidados Intensivos

Reinaldo de Sousa Itaborahy¹, Luciano da Silva Lima¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características do delirium na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Revisão bibliográfica:** O delirium, uma forma de disfunção cerebral aguda, é um problema comum e complexo na (UTI), sendo caracterizado como uma perturbação que se desenvolve em um curto período de tempo, flutua e representa uma mudança aguda da atenção e consciência básicas. A incidência de delirium na UTI varia de 45 a 87% e a maior taxa de incidência é encontrada em pacientes de UTI submetidos à ventilação mecânica atingindo mais de 80%. O delirium pode se apresentar como estados hiperativos ou hipoativos e pode flutuar entre os dois como delirium misto. **Considerações finais:** O delirium é um grave problema na UTI e está associado a resultados adversos como maior mortalidade, maior tempo de internação, maiores custos e maior declínio cognitivo pós internação. Dessa forma, a prevenção e o tratamento do delirium perpassam pela identificação e eliminação dos fatores de risco potenciais e em intervenções não farmacológicas, sendo o tratamento aplicado de forma limitada no tempo e na menor dose possível para o manejo de sintomas altamente estressantes ou comportamento de alto risco.

Palavras-chave: Delirium, Unidade de terapia intensiva, Adultos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of delirium in the Intensive Care Unit (ICU). **Bibliographic review:** Delirium, a form of acute brain dysfunction, is a common and complex problem in the (ICU), being characterized as a disturbance that develops in a short period of time, fluctuates and represents an acute change in basic attention and awareness. The incidence of delirium in the ICU ranges from 45 to 87% and the highest incidence rate is found in ICU patients undergoing mechanical ventilation reaching more than 80%. Delirium can present as hyperactive or hypoactive states and can fluctuate between the two as mixed delirium. **Final considerations:** Delirium is a serious problem in the ICU and is associated with adverse outcomes such as higher mortality, longer hospital stay, higher costs and greater post-hospital cognitive decline. Thus, the prevention and treatment of delirium involve the identification and elimination of potential risk factors and non-pharmacological interventions, with the treatment applied in a time-limited manner and at the lowest possible dose for the management of highly stressful symptoms or behavior of delirium high risk.

Keywords: Delirium, Intensive care unit, Adults.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del delirio en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). **Revisión bibliográfica:** El delirio, una forma de disfunción cerebral aguda, es un problema común y complejo en la (UCI), caracterizándose como un trastorno que se desarrolla en un corto período de tiempo, fluctúa y representa un cambio agudo en la atención básica y la conciencia. La incidencia de delirio en la UCI oscila entre el 45 y el 87 % y la mayor tasa de incidencia se encuentra en pacientes de la UCI sometidos a ventilación mecánica alcanzando más del 80 %. El delirio puede presentarse como estados hiperactivos o hipoactivos y puede fluctuar entre los dos como delirio mixto. **Consideraciones finales:** El delirio es un problema grave en la UCI y se asocia a desenlaces adversos como mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria, mayores costes y mayor deterioro cognitivo posthospitalario. Así, la prevención y el tratamiento del delirio implican la identificación y eliminación de los potenciales factores de riesgo y las intervenciones no farmacológicas, siendo el tratamiento aplicado de forma acotada en el tiempo y a la menor dosis posible para el manejo de los síntomas altamente estresantes o de la conducta del delirio alto riesgo. **Palabras clave:** Delirio, Unidad de Cuidados Intensivos, Adultos.

INTRODUÇÃO

O delirium, uma forma de disfunção cerebral aguda, sendo um problema comum e complexo na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). É caracterizada por uma mudança aguda ou flutuação mental, desatenção e pensamento desorganizado ou um nível alterado de consciência. O delirium pode ser um sintoma prodômico de homeostase perturbada e um sinal precoce de infecção ou hipóxia (KHAN BA, et al., 2020; PALAKSHAPPA JA e HOUGH CL, 2021; SIEBER M, et al., 2021; KOTFIS K, et al., 2022).

Este distúrbio é especialmente comum na UTI, com três quartos dos pacientes em ventilação mecânica sofrendo com a doença e até metade daqueles que não recebem ventilação mecânica desenvolvendo delirium. O delirium pode se apresentar como estados hiperativos ou hipoativos e pode flutuar entre os dois como delirium misto. O delirium hiperativo é o tipo mais reconhecível de delirium, caracterizado por inquietação e agitação. O delirium hipoativo é caracterizado por pensamento e raciocínio mais lentos, letargia e diminuição do movimento (MART MF, et al., 2021; STOLLINGS JL, et al., 2021; BOWMAN EML, et al., 2021; ZHANG S, et al., 2021).

Acredita-se que a gênese do delirium seja multifatorial, e os fatores de risco são tradicionalmente divididos em fatores predisponentes e fatores precipitantes. Os fatores predisponentes são idade avançada, comprometimento cognitivo basal, comorbidades (especialmente doenças respiratórias), aumento dos níveis de dor e deficiência visual ou auditiva. Fatores precipitantes especificamente para pacientes de UTI incluem o uso de medicamentos sedativos e analgésicos, especificamente benzodiazepínicos, propofol, dexmedetomidina e fentanil, medicamentos com propriedades anticolinérgicas, bem como privação de sono, eventos adversos iatrogênicos, gravidade da doença, sepse, hipoxemia, desidratação, hipotensão, distúrbios metabólicos e anemia (HERLING SF, et al., 2018; WASSENAAR A, et al., 2018).

O delirium afeta os resultados de saúde imediatos e de longo prazo de pacientes gravemente enfermos, pois pode aumentar o tempo de ventilação mecânica, o tempo de internação na UTI e no hospital, além da chance de enfraquecimento funcional e morte. As chances de um desfecho ruim com delirium são aumentadas em pacientes frágeis, naqueles com idade avançada e que já apresentam dificuldades cognitivas (PALAKSHAPPA JA e HOUGH CL, 2021; BURRY L, et al., 2019).

Embora o delirium possa ser um problema angustiante, há evidências de que ele pode ser tratado por meio de atenção cuidadosa à prevenção, detecção e minimização do impacto de longo prazo nos pacientes e suas famílias. Nesse sentido, torna-se essencial o conhecimento acerca do delirium a fim de propiciar adequado diagnóstico e manejo, além de atuar na prevenção dos fatores precipitantes. O objetivo do estudo foi analisar as características do delirium.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5), o delirium é definido como um distúrbio na atenção, consciência e cognição com capacidade reduzida de direcionar, focar, manter e desviar a atenção e orientação reduzida para o ambiente. A perturbação se desenvolve em um curto período de tempo, flutua e representa uma mudança aguda da atenção e consciência básicas. É importante ressaltar que os distúrbios de atenção, consciência e cognição não são explicados por distúrbios neurocognitivos pré-existentes e não ocorrem no contexto de um nível gravemente reduzido de excitação, como sedação ou coma. Há evidências de que a perturbação é uma consequência fisiológica direta de outra condição médica, intoxicação ou abstinência de substância, exposição a uma toxina ou devido a múltiplas etiologias (STOLLINGS JL, et al., 2021; HERLING SF, et al., 2018; WASSENAAR A, et al., 2018).

Uma meta-análise descobriu que aproximadamente um terço dos pacientes gravemente enfermos desenvolve delirium. De acordo com estudos epidemiológicos, a incidência de delirium pós operatório é de aproximadamente 45-50%. A incidência de delirium na UTI varia de 45 a 87% e a maior taxa de incidência é encontrada em pacientes de UTI submetidos à ventilação mecânica e atingindo mais de 80% (PRENDERGAST NT, et al., 2022; KOTFIS K, et al., 2018; SIEBER M, et al., 2021; BOWMAN EML, et al., 2021). Um estudo demonstrou que o desenvolvimento de delirium durante a internação na UTI foi associado a um aumento de 39% no custo dos cuidados na UTI (VASILEVSKIS EE, et al., 2018).

Entretanto, apesar de sua elevada incidência, o delirium permanece subdiagnosticado em 25% a 75% dos pacientes. Este quadro pode ser ocasionado pela natureza flutuante dos sintomas clínicos, além da falta de conhecimento dos profissionais envolvidos sobre o distúrbio, ao baixo uso de ferramentas de avaliação além da falta de registro do fenômeno pelos profissionais. Quando não diagnosticado e tratado de forma precoce, este distúrbio apresenta taxa de mortalidade de cerca de 25% a 33%. É estimado que a cada dia em delirium há um incremento de 10% no risco de morte (SILVA MHO, et al., 2018; WASSENAAR A, et al., 2018; SOUZA TL, et al., 2018; SIEBER M, et al., 2021).

Etiologia e fatores de risco

A fisiopatologia do delirium não é totalmente compreendida. Suas causas podem ser múltiplas e podem envolver várias patologias simultâneas. As hipóteses atualmente incluem anormalidades no metabolismo oxidativo cerebral, efeitos neurotóxicos diretos de citocinas inflamatórias, como aquelas liberadas durante a sepse e choque séptico, e alterações nos neurotransmissores que modulam a cognição, o comportamento e o humor (por exemplo, colinérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, ácido gama-aminobutírico (GABA)) (BURRY L, et al., 2019).

O delirium se desenvolve em meio a fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Os não modificáveis são idade mais avançada, sexo masculino, demência, coma prévio, cirurgia de emergência pré-UTI ou trauma, internação por doença neurológica, fragilidade, comorbidades (incluindo doença cardiovascular, renal e câncer), depressão ou outra doença psiquiátrica, uso de álcool, anemia, estado nutricional ruim e deficiência visual e auditiva (WILSON JE, et al., 2020; HERLING SF, et al., 2018; DEVLIN JW, et al., 2018; SILVA MHO, et al., 2018).

Já entre os fatores de risco modificáveis estão: tabagismo, isolamento e restrição física, hipertensão arterial sistêmica, privação do sono, imobilidade, ausência da família ou de visitas, ausência de relógios e de janelas, necessidade de transfusões de sangue, uso de medicamentos psicoativos (por exemplo, antipsicóticos e anticonvulsivantes), tempo prolongado de internação, dispositivos invasivos, necessidade de ventilação mecânica, distúrbios hidroeletrólíticos e febre (SILVA MHO, et al., 2018; DEVLIN JW, et al., 2018; CHA S e BROWN CH 4TH, 2020).

Em pacientes hospitalizados, os anticolinérgicos e os benzodiazepínicos (especialmente lorazepam e midazolam) estão independentemente associados ao aumento do risco de delirium, pois pioram os desequilíbrios dos neurotransmissores da deficiência colinérgica e o excesso de ácido dopaminérgico e

GABA, levando a um maior risco de delirium. Além disso, esses estudos demonstraram uma relação dose-dependente, em que o risco é maior com doses mais altas de benzodiazepínicos. Este é particularmente o caso quando os benzodiazepínicos são usados como sedativos para ventilação mecânica (MART MF, et al., 2021). Ademais, o uso e abstinência de outras drogas e as mudanças na medicação estão associados ao delirium. Diidropiridinas (bloqueadores dos canais de cálcio do tipo L normalmente usados no tratamento da hipertensão), anti-histamínicos e opioides podem transmitir o maior risco de delirium, embora a dor insuficientemente controlada possa ser um fator de risco, no entanto, a relação exata entre medicação para dor, controle da dor e risco de delirium permanece incerta (CAMPBELL NL, et al., 2019; WILSON JE, et al., 2020; ZHANG S, et al., 2021).

A melatonina é um hormônio cuja produção ocorre na hipófise estimulada pelo escuro de modo a estar relacionada ao ritmo circadiano, além de modular funções no organismo como a imunidade, sistema cardiovascular e metabólico. Em pacientes críticos há uma redução desse hormônio, levando às células a informação da falta de luz no meio externo e estando associada ao ritmo circadiano. O decréscimo na produção da melatonina coincide ápice do cortisol, pode-se observar distúrbios na produção desse hormônio em pacientes críticos com redução sérica da melatonina, o que pode propiciar e agravar quadros de delirium. Nesse contexto, vários estudos apontam que a inserção da melatonina no tratamento do delirium pode melhorar o quadro dos pacientes nessa condição (GOULART TL, et al., 2022). A doença crítica constitui um insulto sistêmico grave, e os pacientes internados em terapia intensiva com alta gravidade da doença ou alta pontuação *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), politrauma, falência de órgãos, e pacientes admitidos na UTI após cirurgia de emergência apresentam maior risco de delirium do que pacientes com insulto sistêmico menos grave. O coma também demonstrou ser um fator de risco para delirium, em particular quando iatrogênico induzido farmacologicamente (MART MF, et al., 2021).

Classificação do delirium

O método mais comum de subdivisão da população de delirium é, atualmente, por subtipo psicomotor, sendo dividido em três grupos: hipoativo, hiperativo e misto. No delirium hipoativo, a fala é silenciosa, lenta e menos intensa, e o paciente pode ficar apático, retraído, ter hipersonolência, diminuição da atividade, da consciência e do estado de alerta, e pode apresentar distúrbios perceptivos. No delirium hiperativo, o paciente pode falar mais alto, mais rápido e com mais frequência. Suas ações são mais rápidas e enos controladas, com maior atividade e perambulação. Há aumento da consciência, estado de alerta, inquietação, medo e maior probabilidade de alucinações e euforia do que no delirium hipoativo. O subtipo psicomotor misto se expressa como uma combinação transitória de sintomas de delirium hiperativo e delirium hipoativo (BOWMAN EML, et al., 2021).

A incidência, gravidade e extensão das flutuações observadas nos subtipos psicomotores variam; no entanto, os subtipos hipoativo e misto tendem a conferir piores resultados e consumir mais recursos médicos. Os dois subtipos mais comuns de delirium são misto (54%) e delirium hipoativo (44%); a forma hiperativa pura é extremamente rara (1,6%). Delirium hipoativo e misto são as apresentações mais comuns observadas na UTI, representando mais de 90% dos casos (MART MF, et al., 2021; BOWMAN EML, et al., 2021). O delirium hipoativo requer monitoramento regular usando ferramentas validadas, pois seu diagnóstico não é simples e envolve pacientes retraídos, excessivamente calmos e letárgicos. O delirium hipoativo é mais comum em pacientes idosos e está associado a pior prognóstico, sendo a mortalidade em 6 meses de 32% em comparação com 8,7% nos outros subtipos de delirium (KOTFIS K, et al., 2018).

Quadro clínico e diagnóstico

O delirium é uma síndrome neuropsiquiátrica grave que se caracteriza pelo início agudo de déficits de atenção e outros aspectos da cognição. Os pacientes também costumam ter excitação alterada, desde capacidade de resposta reduzida no nível do quase coma até hipervigilância e agitação intensa. Eles também podem experimentar sintomas altamente angustiantes de psicose, incluindo delírios e alucinações e humor alterado. As características do delirium tendem a variar em presença e gravidade. O delirium está associado a sofrimento considerável em pacientes e cuidadores (WILSON JE, et al., 2020; CHA S e BROWN CH 4TH, 2020).

Para detectar o delirium distúrbios de orientação, concentração, vigilância e atenção precisam ser identificados. Uma ferramenta útil para a detecção e quantificação de um delirium é o *Confusion Assessment Method in the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) e o *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC). O ICDSC avalia o conteúdo da consciência e pode ser utilizado em pacientes com dificuldade de se comunicar, principalmente os que estão em ventilação mecânica. O CAM-ICU também avalia o conteúdo da consciência e é considerado uma ferramenta superior a ICDSC para detecção em pacientes criticamente enfermos (KUKOLJA J e KUHN J, 2021; BASTOS AS, et al., 2019).

Complicações do delirium

O delirium na UTI está associado a resultados adversos de curto e longo prazo. Estes pacientes têm maior mortalidade, tanto no hospital quanto no ano seguinte à internação. O delirium na UTI é caracterizado por sintomas angustiantes, incluindo delírios, alucinações e desorientação. Além disso, o delirium interfere em tratamentos importantes, incluindo o uso de cateteres e dispositivos (que correm o risco de remoção não planejada) e terapias que requerem a participação do paciente (por exemplo, fisioterapia) (PRENDERGAST NT, et al., 2022; MART MF, et al., 2021; BOEHM LM, et al., 2021). Os pacientes com delirium experimentam maior duração da ventilação mecânica, internações prolongadas na UTI e internações hospitalares prolongadas. Dessa forma, é válido citar o aumento dos custos relacionados ao delirium. Essa condição ocasiona sobrecarga aos profissionais envolvidos, causando maior custo econômico e funcional, o que reduz a efetividade a equipe de trabalho (PRENDERGAST NT, et al., 2022; LIMA HB e SILVA JN, 2022).

A longo prazo, pacientes delirantes podem desenvolver disfunção neurocognitiva persistente caracterizada por déficits de atenção, concentração, velocidade de processamento, memória, funcionamento executivo, função visual e espacial, além da cognição global. Especificamente, os pacientes que deliram por períodos prolongados na UTI correm maior risco de comprometimento cognitivo grave um ou mais anos após a doença aguda. É importante ressaltar que esse comprometimento cognitivo contribui para dificuldades nas atividades da vida diária, incluindo a manutenção do emprego. O delírio é, portanto, comum e mórbido, com efeitos tanto na vida quanto nos meios de subsistência (MART MF, et al., 2021; PRENDERGAST NT, et al., 2022).

Manejo do delirium

Uma combinação de fatores de risco provavelmente interage para aumentar a vulnerabilidade ao delirium, e reduzir o número ou a gravidade desses fatores pode ajudar a prevenir o delirium ou atenuar seus efeitos quando presentes. Há evidências de que intervenções multicomponentes visando vários fatores de risco de delirium simultaneamente são eficazes na prevenção de delirium em pacientes hospitalizados (PALAKSHAPPA JA e HOUGH CL, 2021; KUKOLJA J e KUHN J, 2021).

Exemplos das intervenções estudadas incluíram atividades como: fornecer relógios, introduzir exercícios cognitivamente estimulantes, estabelecer uma comunicação clara com o paciente evitando a linguagem médica, encorajar a mobilização precoce, diminuir os ruídos do ambiente, fornecer aparelhos visuais e auditivos, se necessário, fornecer exposição à luz durante o dia com estimulação sensorial diurna (incluindo luz natural e música) e um ambiente calmo e escuro à noite, preservar o sono ininterrupto minimizando as intervenções noturnas de enfermagem e extrações de laboratório e revisar cuidadosamente os medicamentos. Ademais, é indispensável o controle da dor e de outros sintomas que podem estar causando incômodo ao paciente. Uma política de visita flexível para familiares na UTI. Horários flexíveis de visita à UTI podem contribuir para a prevenção do delirium e redução do estresse dos pacientes, bem como para a melhora da satisfação familiar (KOTFIS K, et al., 2018; ROSA RG, et al., 2019; BURTON JK, et al., 2021).

O delirium, especialmente se hiperativo e associado a agitação e agressividade, pode resultar em situações perigosas para pacientes e profissionais de saúde. Os antipsicóticos são comumente usados como medicação de primeira linha para atenuar o delirium agitado, mas ainda não demonstraram prevenir o delirium, reduzir sua gravidade ou resolver os sintomas em pacientes internados em UTI. O haloperidol é o antipsicótico típico mais utilizado no tratamento do delirium na UTI. Um regime de tratamento pragmático para a interrupção da agitação e dos sintomas psicóticos é começar com doses mais altas de haloperidol

(por exemplo, até 5 mg por dia em duas ou três doses) e depois diminuir a dose rapidamente para reduzir o risco de reações extrapiramidais e outros efeitos colaterais (PRENDERGAST NT, et al., 2022; BURRY LD, et al., 2021; KUKOLJA J e KUHN J, 2021).

Uma estratégia de minimização da sedação que vise reduzir a exposição a sedativos pode ser utilizada na prevenção do delírium. Os benzodiazepínicos só provaram ser benéficos em combinação com o haloperidol, mas não em monoterapia. Especialmente em pacientes idosos, os benzodiazepínicos têm um risco significativamente maior de efeitos colaterais e devem ser evitados sempre que possível. Portanto, os benzodiazepínicos só devem ser escolhidos se ansiedade ou agitação extrema dominarem o quadro clínico ou em delírium por abstinência alcoólica. Nos outros casos, é importante diminuir a medicação benzodiazepínica o mais rápido possível. No cenário da UTI, o agonista alfa-2 dexmedetomidina apresenta os resultados mais promissores no tratamento do delírium diminuindo sua duração (KUKOLJA J e KUHN J, 2021; PRENDERGAST NT, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O delírium é um grave problema na UTI e está associado a resultados adversos de curto e longo prazo como maior mortalidade, maior tempo de internação, maiores custos para o sistema de saúde e maior declínio cognitivo pós internação. Dessa forma, a prevenção e o tratamento do delírium perpassam pela identificação e eliminação dos fatores de risco potenciais e em intervenções não farmacológicas. O tratamento farmacológico deve ser usado de forma limitada no tempo e na menor dose possível para o manejo de sintomas altamente estressantes ou comportamento de alto risco se o tratamento não farmacológico não for eficaz.

REFERÊNCIAS

1. BASTOS AS, et al. Identification of delirium and subsyndromal delirium in intensive care patients. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2019; 72(2): 463-467.
2. BOEHM LM, et al. Delirium-related distress in the ICU: A qualitative meta-synthesis of patient and family perspectives and experiences. *Int J Nurs Stud*, 2021; 122: 104030.
3. BOWMAN EML, et al. Phenotypes and subphenotypes of delirium: a review of current categorisations and suggestions for progression. *Crit Care*, 2021; 25(1): 334.
4. BURRY L, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 9(9): CD011749.
5. BURRY LD, 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): 943-960.
6. BURTON JK, et al. Non-pharmacological interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021; 7(7): CD013307.
7. CAMPBELL NL, et al. Deprescribing in the Pharmacologic Management of Delirium: A Randomized Trial in the Intensive Care Unit. *J Am Geriatr Soc*, 2019; 67(4): 695-702.
8. CHA S, BROWN CH 4TH. Treating delirium in the intensive care unit: No easy answers. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020; 159(5): 1895-1898.
9. DEVLIN JW, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*, 2018; 46(9): e825-e873.
10. GOULART TL, et al. A eficácia da melatonina na prevenção do delírium em pacientes hospitalizados: uma revisão integrativa, *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 10: e10410.
11. HERLING SF, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 11(11): CD009783.
12. KHAN BA, et al. Biomarkers of Delirium Duration and Delirium Severity in the ICU. *Crit Care Med*, 2020; 48(3): 353-361.

13. KOTFIS K, et al. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2018; 50(2): 160-167.
14. KOTFIS K, et al. The future of intensive care: delirium should no longer be an issue. *Crit Care*, 2022; 26(1): 200.
15. KUKOLJA J, KUHN J. SOP: treatment of delirium. *Neurol Res Pract*, 2021; 3(1): 12.
16. LIMA HB, SILVA JN. Incidência do delirium em função da internação em Unidade de Terapia Intensiva: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(3): 8349-8360.
17. MART MF, et al. Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021; 42(1): 112-126.
18. PALAKSHAPPA JA, HOUGH CL. How We Prevent and Treat Delirium in the ICU. *Chest*, 2021; 160(4): 1326-1334.
19. PRENDERGAST NT, et al. Treatment of Delirium During Critical Illness. *Annu Rev Med*, 2022; 73: 407-421.
20. ROSA RG, et al. Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit: The ICU Visits Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019; 322(3): 216-228.
21. SIEBER M, et al. Outcome, demography and resource utilization in ICU Patients with delirium and malignancy. *Sci Rep*, 2021; 11(1): 18756.
22. SILVA MHO, et al. Delirium na terapia intensiva: fatores predisponentes e prevenção de eventos adversos. *Rev baiana enferm*, 2018; 32: e26031.
23. SOUZA TL, et al. Cuidados multiprofissionais para pacientes em delirium em terapia intensiva: revisão integrativa. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 2018; 39: e2017-0157.
24. STOLLINGS JL, et al. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med*, 2021; 47(10): 1089-1103.
25. VASILEVSKIS EE, et al. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient. *Med Care*, 2018; 56(10): 890-897.
26. WASSENAAR A, et al. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Crit Care*, 2018; 22(1): 114.
27. WILSON JE, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*, 2020; 6(1): 90.
28. ZHANG S, et al. Effectiveness of Bundle Interventions on ICU Delirium: A Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 2021; 49(2): 335-346.