

Melissa Tassano Pitrowsky¹, Cássia Righy Shinotsuka², Marcio Soares³, Marco Antonio Sales Dantas Lima⁴, Jorge Ibrain Figueira Salluh¹

Importância da monitorização do delirium na unidade de terapia intensiva

The importance of delirium monitoring in the intensive care unit

1. Médica da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Mestre em Medicina, Médica da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Doutor em Medicina, Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Doutor em Medicina, Médico Neurologista do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
5. Doutor em Medicina, Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Financiamento: Nenhum.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Recebido em 30 de junho de 2010

Aceito em 8 de setembro de 2010

Autor para correspondência:

Jorge Ibrain Figueira Salluh
Instituto Nacional de Câncer - Centro de Tratamento Intensivo - 10º Andar
Pça. Cruz Vermelha, 23
CEP: 20230-130 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
Fone: (21) 2506-6120 - Fax: (21) 2506-6209
E-mail: jorgesalluh@yahoo.com.br

RESUMO

O delirium é um estado confusional agudo associado a maior mortalidade na unidade de terapia intensiva e comprometimento da recuperação funcional em longo prazo. Apesar de sua elevada incidência e relevante impacto nos desfechos de pacientes criticamente enfermos, o delirium continua sendo sub-diagnosticado. Atualmente existem instrumentos validados para diagnosticar e monitorar o delirium, permitindo a detecção precoce dessa disfunção orgânica e início precoce do tratamento. Além dos fatores de risco não modificáveis do paciente,

existem aspectos clínicos e ambientais modificáveis que devem ser avaliados para reduzir a ocorrência e gravidade do delirium. Conforme demonstrado por estudos recentes, intervenções para reduzir a exposição a sedação excessiva e melhorar a orientação do paciente podem estar associadas a redução da incidência de delirium. Baixa incidência de delirium deve ser almejada e considerada como uma medida da qualidade nas unidades de terapia intensiva.

Descritores: Delirium; Confusão; Encefalopatia séptica; Unidades de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

Delirium consiste em um estado confusional agudo, representando a manifestação da disfunção cerebral aguda e que pode cursar com diferentes manifestações clínicas.⁽¹⁾ O déficit de atenção é o fenômeno mais aparente, embora possam ser observados outros distúrbios cognitivos e comportamentais como perda de memória, alucinações e agitação. O delirium permanece consideravelmente sub-diagnosticado, apesar de sua elevada prevalência na unidade de terapia intensiva (UTI).⁽²⁾ Há relatos de prevalência em UTI que variam de 28% a 73%.^(3,4) Esta variação pode ser atribuída à heterogeneidade da população avaliada (por exemplo, gravidade da doença, pacientes em ventilação mecânica ou não, idosos) assim como a definição de delirium e o instrumento escolhido para sua detecção.^(2,5) O quadro clínico varia de um paciente hipoativo e sonolento até agitação psicomotora com alucinações na forma hiperativa. O quadro mais freqüente do delirium é a forma hipoativa, enquanto a forma hiperreativa pura é relativamente rara (<5%).⁽⁶⁾ Pacientes idosos apresentam principalmente o quadro hipoativo ou misto. Há evidências atuais de que o delirium está associado com piores desfechos para pacientes criticamente enfermos, inclusive aumento da duração da ventilação mecânica, duração da permanência no hospital e mortalidade (Ely et al., 2001a; Pandharipande et al., 2005; Ely et al., 2004).^(1,7,8) Mais ainda, apesar de um adequado suporte clínico, os pacientes que apresentam delirium durante a hospitalização podem ter grave comprometimento da recuperação funcional global e seqüelas neurocognitivas de lon-

go prazo^(9,10) com importante impacto na qualidade de vida. Portanto, a compreensão da epidemiologia do delírium e seus fatores de risco são importantes para implementar medidas preventivas eficazes.

Fatores de risco, prevenção e intervenções viáveis

Os fatores de risco para delírium podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis.⁽¹¹⁾ Entre os fatores não modificáveis estão as características do paciente como idade, gênero, hábitos pessoais (por exemplo, tabagismo, abuso de álcool), comorbidades, doenças prévias do sistema nervoso, características genéticas (por exemplo, mutação APO-E4) e demência.^(13,14)

Considerando o presente potencial para intervenção, os médicos intensivistas devem focar nos fatores de risco modificáveis, especialmente nos pacientes com maior risco de desenvolvimento de delírium. O próprio ambiente típico da UTI representa um fator de risco para delírium, em razão da ausência de iluminação natural, e relógios, e isolamento do paciente. Algumas pequenas intervenções podem tornar o ambiente da UTI menos inóspito, permitindo uma melhor percepção do ambiente, como noite e dia por janelas e luzes, acesso a próteses visuais e auditivas e intervenções para minimizar a privação de sono.⁽¹⁵⁾ Além disso, a presença de suporte à vida invasivo, tubos, cateteres e drenos também são considerados fatores de risco, e devem ser removidos logo que possível. Em um estudo divisor de águas, Inouye et al.⁽¹⁵⁾ avaliaram 852 pacientes hospitalizados fora da UTI e os designaram para cuidados usuais ou tratamento com intervenções como reorientação dos pacientes, protocolo não farmacológico de sono, mobilização precoce e remoção precoce de cateteres e restrições, uso de óculos e aparelhos auditivos e correção da desidratação e eletrólitos. A intervenção reduziu significan-

temente a incidência de delírium (15% no tratamento usual em comparação com 9,9% no grupo com a intervenção; OR = 0,60; IC 95% = 0,39 a 0,92). Estes resultados foram subseqüentemente confirmados em condições de pós-operatório.⁽¹⁶⁾

Outras questões clínicas que também são fatores de risco e devem sempre ser verificados e corrigidos são as alterações eletrolíticas, infecções, abstinência de drogas e controle da dor. Embora o papel destas questões na prevenção do delírium na UTI ainda precise ser testado, estes fatores devem ser observados com cuidado, pois representam boa prática clínica e são fatores de risco bem conhecidos para delírium.

A sedação desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de delírium. Evitar sedação excessiva é benéfico para uma ampla variedade de desfechos clínicos,⁽¹⁷⁾ inclusive infecções adquiridas na UTI,⁽¹⁸⁾ duração da ventilação mecânica, e duração da internação na UTI⁽¹⁷⁾ (Quadro 1). É interessante que não apenas a exposição a sedação, mas também o tipo de sedativo pode influenciar o desenvolvimento de delírium. É crescente o número de evidências que indicam os benzodiazepínicos como droga associada a maior ocorrência de delírium.^(13,19) Em uma coorte de pacientes de trauma e cirurgia, mais de 70% apresentaram delírium durante a permanência na UTI, e o mais forte fator preditivo independente associado foi a exposição a midazolam.⁽¹³⁾ De forma semelhantemente, foi demonstrado que lorazepam também pode ser um fator independente de risco capaz de precipitar delírium em pacientes ventilados mecanicamente, enquanto os opióides não foram significativamente associados a maior incidência de delírium.⁽²⁰⁾ Contudo, os benzodiazepínicos são importantes para o tratamento de pacientes que fazem uso crônico e que desenvolvem abstinência com a retirada abrupta.

Dessa forma, estratégias de sedação não-gaba (ou poupadora de benzodiazepínicos) foram testadas em pacientes sub-

Quadro 1 - Estudos comparando estratégias poupadoras de benzodiazepínicos e um método alternativo de sedação, separados por ano e desfechos

Estudo	Ano	ERC	Desfechos melhorados por sedação poupadora de benzodiazepínicos
Brook et al. ⁽⁴²⁾	1999	Sim	Dias livres de ventilação mecânica, tempo internação UTI
Kress et al. ⁽⁴³⁾	2000	Sim	Dias livres de ventilação mecânica, tempo internação UTI
Brattebo et al. ⁽⁴⁴⁾	2002	Não	Dias livres de ventilação mecânica
De Jonghe et al. ⁽⁴⁵⁾	2005	Não	Dias livres de ventilação mecânica, tempo para acordar
Chanques et al. ⁽⁴⁶⁾	2006	Não	Dias livres de ventilação mecânica, dor e agitação, infecções
Quenot et al. ⁽⁴⁷⁾	2007	Não	Dias livres de ventilação mecânica, sucesso na extubação, PAV
Arias-Rivera et al. ⁽⁴⁸⁾	2008	Não	Sucesso na extubação
Bucknall et al. ⁽⁴⁹⁾	2008	Sim	Nenhum
Girard et al. ⁽⁵⁰⁾	2008	Sim	Dias livres de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar, sobrevivida
Robinson et al. ⁽⁵¹⁾	2008	Não	Dias livres de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar
Pandharipande et al. ⁽¹³⁾	2008	Sim	Dias livres de delírium e coma, alvo de sedação

ERC - estudo randomizado e controlado; UTI - unidade de terapia intensiva; PAV - pneumonia associada a ventilação mecânica.

metidos a ventilação mecânica com o objetivo de diminuir a ocorrência de delirium. No MENDS, que foi um estudo prospectivo, randomizado e controlado, Pahdharipande et al. concluíram que o uso de dexmedetomidina se associou com mais dias sem coma ou delirium (mediana de dias, 7,0 x 3,0; $p = 0,01$), quando comparado a lorazepam.⁽¹⁹⁾ Mais tarde o estudo SEDCOM,⁽²¹⁾ demonstrou que pacientes tratados com dexmedetomidina permaneceram menos tempo em ventilação mecânica (3,7 dias [IC 95%, 3,1 a 4,0] x 5,6 dias [IC 95%, 4,6 a 5,9; $p = 0,01$] e apresentaram menos delirium (54% x 76,6%, diferença = 22,6% [IC 95%, 14% a 33%]; $p < 0,001$), em comparação aos tratados com midazolam. Estes dois estudos sugerem que o uso de estratégias poupadoras de benzodiazepínicos podem se associar com menor risco de desenvolver delirium, entre outros importantes benefícios, como dias livres de ventilação mecânica e menor duração da permanência na UTI. Uma análise de subgrupos mostrou que esses benefícios clínicos parecem ser especialmente relevantes em pacientes com sepse.⁽¹⁹⁾

A prevenção farmacológica foi testada, propiciando resultados contraditórios. Prakanratana et al.⁽²²⁾ avaliaram o impacto de uma única dose de risperidona em 126 pacientes após cirurgia cardíaca. Este estudo randomizado e controlado mostrou uma diminuição da incidência de delirium com risperidona em comparação ao placebo (11,1% x 31,7%; $p = 0,009$; risco relativo = 0,35; intervalo de confiança [IC] 95% = 0,16 – 0,77).⁽²²⁾ Por outro lado, Gamberini não encontrou diferenças na incidência de delirium quando comparou rivastigmina com placebo em uma população similar.⁽²³⁾ O uso profilático de haloperidol em baixa dose se associa com episódios menos graves e mais curtos de delirium, com diminuição da duração da hospitalização em pacientes idosos com fratura de quadril.⁽²⁴⁾

Outro potencial fator de risco modificável para o delirium é a privação de sono. Pacientes admitidos à UTI têm propensão a redução da qualidade de sono, com fragmentação e outros distúrbios.⁽²⁵⁾ Em pessoas saudáveis, sabe-se que a privação do sono provoca desatenção, flutuação da capacidade mental e disfunção cognitiva,⁽²⁶⁾ características que também estão presentes nos pacientes com delirium. Mais ainda, as alterações neuro-hormonais e de estruturas anatômicas estão igualmente envolvidas no delirium e em distúrbios do sono. Inclusive, o “Checklist”, utilizado para triagem de delirium em terapia intensiva (ICDSC) usa a alteração do sono como um dos critérios para estabelecer o diagnóstico de delirium. Além disso, no ambiente da UTI, os fatores de risco para delirium e distúrbios do sono se superpõem, incluindo medicações, como benzodiazepínicos, que diminuem o sono de ondas lentas e REM levando grave fragmentação do sono.⁽²⁷⁾ Dessa forma, é plausível que o delirium possa ser também precipitado pela privação de sono⁽²⁸⁾.

Como diagnosticar e monitorar o delirium?

Em 1991 Inouye et al. desenvolveram um método fácil de usar, o Método para Avaliação da Confusão (sigla em inglês, CAM) baseado na população idosa fora da UTI.⁽²⁹⁾ Dez anos mais tarde, Ely et al. realizaram um estudo prospectivo de coorte em um único centro para avaliar a eficácia do Método de Avaliação da Confusão modificado para pacientes incapazes de expressão verbal (CAM-ICU) admitidos em uma UTI clínica.⁽³⁰⁾ O CAM-ICU foi capaz de detectar delirium nesta população com uma elevada confiabilidade entre avaliadores. No mesmo ano, os autores validaram o método CAM-ICU para pacientes em ventilação mecânica, e foi diagnosticado delirium em 83,3% dos pacientes.⁽³¹⁾ É viável uma ampla implementação de escalas de sedação e monitorização de delirium através do CAM-ICU pela equipe de enfermagem, conforme foi demonstrado em duas UTIs clínicas. Sessenta e quatro enfermeiros avaliaram 711 pacientes, e a concordância geral (kappa) entre enfermeiros à beira do leito e avaliadores de referência usando o Método de Avaliação de Confusão para UTI variou de 0,75 a 0,92.⁽³²⁾

Conforme as definições do Manual de Transtornos Mentais para Doenças e Estatísticas IV (DSM-IV), Bergeron criou uma lista de verificação de oito critérios (Lista de Verificação para Triagem de Delirium em Terapia Intensiva – “Checklist” - sigla em inglês ICDSC) para uso em pacientes de UTI. Foram avaliados de forma consecutiva, durante três meses, os pacientes admitidos a uma UTI mista, sendo que apenas 15 desenvolveram delirium. Destes, 93% tinham pelo menos 4 itens alterados. É importante enfatizar que 15 pacientes (19%) tiveram checklist alterado sem confirmação de delirium pela avaliação psiquiátrica (que foi o padrão de comparação). Na verdade, o ICDSC tem elevada sensibilidade (99%) e uma especificidade mais baixa (64%).⁽³³⁾ Em um estudo observacional de centro único, Plaschke et al. compararam o ICDSC e o CAM-ICU em 174 pacientes eletivos de uma UTI cirúrgica. Ocorreu uma boa concordância entre os dois métodos (o coeficiente kappa foi de 0,80; IC 95%: 0,78-0,84; $p < 0,001$).⁽³⁴⁾

Há outros métodos para detectar delirium, conforme recentemente mencionado por Luetz. Em um hospital universitário alemão, o autor avaliou três instrumentos de forma prospectiva: CAM-ICU, escala de triagem de delirium pela enfermagem (sigla em inglês, DDS) e o escore de detecção de delirium, usando o ICDSC como padrão de comparação. Mais uma vez o CAM-ICU foi capaz de diagnosticar delirium com elevada concordância entre examinadores. O DDS foi o instrumento menos sensível (30%).⁽³⁵⁾

Por outro lado, quando o delirium é rotineiramente monitorizado, há a possibilidade de tratamento desnecessário ou uso excessivo de antipsicóticos. Por esta razão van den Boogaard et al.⁽³⁶⁾ avaliaram 1742 pacientes durante três anos,

testando os efeitos da implementação da monitorização de delirium e uso de haloperidol. A equipe da UTI teve uma boa adesão (92%) e foi diagnosticado delirium em quase o dobro do diagnosticado antes da implementação (10% em 2006, 13% em 2007, e 23% em 2008; $p < 0,001$). Foi prescrito haloperidol para mais pacientes, mas em dose mais baixa e com duração menor. O tempo de tratamento com haloperidol diminuiu de cinco para três dias após a implementação do uso do CAM-ICU ($p = 0,02$), e a dose mediana prescrita de caiu de 18 mg para 6 mg ($p = 0,01$).⁽³⁶⁾

Por que precisamos monitorizar delirium: uma questão de segurança do paciente?

Há relatos de 3% a 66% de delirium não diagnosticado, provavelmente devido a diversos fatores de confusão.⁽³⁷⁾ Primeiramente, a terminologia apropriada e definição só foram propostas recentemente.⁽⁵⁾ Como a forma de apresentação mais freqüente é a hipoativa, e uma avaliação clínica usual pode não detectar o delirium em pacientes calmos e sonolentos com delirium, a maior parte destes pacientes ainda não é diagnosticada. Contudo, apesar deste conhecimento, o uso da avaliação clínica apenas em detrimento da utilização de instrumentos validados parece ser freqüente entre os médicos de UTI.^(2,38) Considerando que o delirium tem um grande impacto nos desfechos clínicos e subsequente qualidade de vida dos sobreviventes à UTI, este fato representa uma lacuna importante entre o conhecimento atual e sua tradução na prática clínica. Por outro lado, a forma hiperativa, com agitação e alucinações, é fonte de preocupação com a segurança do paciente. Extubação acidental, remoção acidental de catéteres, e outras lesões auto-inflingidas podem levar a conseqüências graves.⁽³⁹⁾ Além disto, os pacientes com delirium hipoativo têm o triplo de chance de serem reintubados, e também seu risco de mortalidade em 6 meses é o triplicado.⁽⁸⁾

Portanto, delirium deve ser rotineiramente monitorizado, para permitir o diagnóstico precoce e proporcionar dados precisos a respeito de sua incidência na UTI.⁽⁴⁰⁾ A monitorização do delirium na UTI é importante não apenas como um indicador de uma disfunção orgânica inicial, mas também para prevenção de lesões acidentais, promovendo um cuidado seguro e permitindo à equipe da UTI a instituição de medidas preventivas e terapêuticas para proporcionar reabilitação adequada e potencialmente diminuir as perdas relativas à qualidade de vida. Como mencionado antes, as mudanças ambientais são viáveis, e quando aliadas à atenção a aspectos clínicos, a liberação precoce da ventilação mecânica e alta da UTI podem ser mais rapidamente conduzidas. Recentemente Phandaripande et al. introduziram o conceito de “liberação e animação”, com o sentido de que os pacientes devem estar o mais precocemente possível despertos, liberados da ventilação mecânica e aptos

a realizar fisioterapia e terapia ocupacional. Neste comentário curto mas precioso, é proposto o pacote ABCD (sigla em inglês para a expressão *Awakening and Breathing Coordination of Daily sedation and ventilator removal trials; Choice of sedative or analgesic exposure; Delirium monitoring and Management; and Early mobility and exercise*, ou seja, coordenação entre despertar e tentativa de ventilação espontânea diária; melhor escolha do alvo de sedação e tipo de sedativo ou analgésicos; monitorização e controle do delirium e mobilidade e exercícios precoces) como uma estratégia para estimular os médicos a adotar estas práticas em seus cuidados diários.⁽⁴¹⁾

As baixas incidências de delirium devem ser objetivo freqüente para a melhoria da qualidade em UTI, e pode representar um melhor processo de cuidado e otimização dos desfechos centrados no paciente.

CONCLUSÃO

O delirium é uma manifestação aguda comum de disfunção cerebral em pacientes criticamente enfermos, hoje reconhecido como uma fonte importante de morbidade em curto e longo prazo. Deve ser instaurado a monitorização rotineira do delirium com a utilização de um instrumento validado. A instituição de medidas preventivas farmacológicas e não farmacológicas é uma forma viável e eficaz para reduzir a incidência de delirium. O delirium é passível de prevenção, e possivelmente, nunca deveria ocorrer. A adesão total às medidas no processo de cuidado e as tendências na prevalência do delirium deveriam ser introduzidos e utilizados como um indicador de qualidade em UTI.

ABSTRACT

Delirium is an acute confusional state associated with increased mortality in the intensive care unit and long-term impaired functional recovery. Despite its elevated incidence and major impact in the outcomes of critically ill patients, delirium remains underdiagnosed. Presently, there are validated instruments to diagnose and monitor delirium, allowing the detection of early organ dysfunction and treatment initiation. Beyond patient's non-modifiable risk factors, there are modifiable clinical and environmental aspects that should be accessed to reduce the occurrence and severity of delirium. As recent studies demonstrate that interventions aiming to reduce sedative exposure and to improve patients' orientation associated with early mobility have proved to reduce delirium, a low incidence of delirium should be targeted and considered as a measure of quality of care in the intensive care unit (ICU).

Keywords: Delirium; Confusion; Septic encephalopathy; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):360-8.
2. Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care*. 2009;24(4):556-62.
3. Janz DR, Abel TW, Jackson JC, Gunther M, Heckers S, Ely EW. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: A pilot study. *J Crit Care*. 2010 June 24. [Epub ahead of print].
4. Morandi A, Jackson JC, Ely EW. Delirium In the intensive care unit. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):43-58. Review.
5. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraletti G, Trompeo AC, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1907-15.
6. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(3):479-84.
7. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1892-900.
8. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62.
9. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513-20.
10. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijien S, Elseviers M, Bossaert L. Long term outcome after delirium in the intensive care unit. *J Clin Nurs*. 2009;18(23):3349-57.
11. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijien S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3):R77.
12. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007;35(1):112-7.
13. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008;65(1):34-41.
14. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):393-400.
15. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340(9):669-76.
16. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):516-22.
17. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998;114(2):541-8.
18. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care*. 2010;14(2):R30.
19. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644-53.
20. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-6.
21. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-99.
22. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(5):714-9.
23. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1762-8.
24. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005563.
25. Salas RE, Gamaldo CE. Adverse effects of sleep deprivation in the ICU. *Crit Care Clin*. 2008;24(3):461-76, v-vi.
26. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*. 1997;20(4):267-77.
27. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations. *Anaesthesia*. 2004;59(4):374-84.
28. Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, Patil N, Vaccaro B, Pandharipande P, Ely EW. Bench-to-bedside review: delirium

- in ICU patients - importance of sleep deprivation. *Crit Care*. 2009;13(6):234.
29. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, Shintani AK, Jackson JC, Foss J, et al. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1199-205.
 33. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-64.
 34. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, Weigand MA. Comparison of The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med*. 2008;34(3):431-6.
 35. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med*. 2010;38(2):409-18. Erratum in: *Crit Care Med*. 2010;38(6):1509.
 36. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, Roodbol G, van Achterberg T, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care*. 2009;13(4):R131.
 37. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(2):115-26.
 38. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J, Strength C, Pandharipande P, Girard TD, Burgess H, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med*. 2009;37(3):825-32.
 39. Garrouste Orgeas M, Timsit JF, Soufir L, Tafflet M, Adrie C, Philippart F, Zahar JR, Clec'h C, Goldran-Toledano D, Jamali S, Dumenil AS, Azoulay E, Carlet J; Outcomerea Study Group. Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2041-7.
 40. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119-41. Erratum in: *Crit Care Med* 2002;30(3):726.
 41. Pandharipande P, Banerjee A, McGrane S, Ely EW. Liberation and animation for ventilated ICU patients: the ABCDE bundle for the back-end of critical care. *Crit Care*. 2010;14(3):157.
 42. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2609-15.
 43. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-7.
 44. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ*. 2002;324(7350):1386-9.
 45. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade JC, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med*. 2005;33(1):120-7.
 46. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1691-9.
 47. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, Doise JM, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2031-6.
 48. Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez Mdel M, Santos-Díaz R, Gallardo-Murillo J, Sánchez-Izquierdo R, Frutos-Vivar F, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2054-60.
 49. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1444-50.
 50. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126-34.
 51. Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma*. 2008;65(3):517-26.