

Fernando Ariel Sosa¹, Javier Roberti^{1,2}, Margarita Tovar Franco¹, María Mercedes Kleinert¹, Agustina Riso Patrón¹, Javier Osatnik¹

Avaliação de *delirium* com uso do modelo PRE-DELIRIC em uma unidade de terapia intensiva na Argentina

Assessment of delirium using the PRE-DELIRIC model in an intensive care unit in Argentina

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Alemán - Buenos Aires, Argentina.
2. Fundación para la Investigación y la Asistencia de la Enfermedad Renal - Buenos Aires, Argentina.

RESUMO

Objetivo: Descrever a incidência e os fatores de risco para *delirium* na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário de ensino na Argentina, e conduzir o primeiro estudo não europeu para explorar o desempenho do modelo *PREdiction of DELIRium in ICu Patients* (PRE-DELIRIC).

Métodos: Estudo prospectivo observacional em uma unidade de terapia intensiva com 20 leitos localizada em um hospital terciário de ensino em Buenos Aires, Argentina. O modelo PRE-DELIRIC foi aplicado a 178 pacientes consecutivos dentro de 24 horas após sua admissão à unidade de terapia intensiva. Avaliou-se o *delirium* com uso da ferramenta *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU).

Resultados: A média de idade foi de 64,3 ± 17,9 anos. O tempo mediano de permanência na unidade de terapia intensiva foi de 6 dias (variação entre 2 e 56 dias). Dentre o total de pacientes, 49/178 (27,5%) desenvolveram *delirium*, definido como avaliação positiva segundo a CAM-ICU, durante a

permanência na unidade de terapia intensiva. Os pacientes no grupo com *delirium* eram significativamente mais velhos e tinham escore *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) significativamente mais elevado. A taxa de mortalidade na unidade de terapia intensiva foi de 14,6%; não se observou diferença significativa entre os dois grupos. Os fatores preditivos para desenvolvimento de *delirium* foram idade mais avançada, tempo prolongado de permanência na unidade e uso de opioides. A área sob a curva para o modelo PRE-DELIRIC foi de 0,83 (IC95%: 0,77 - 0,90).

Conclusões: A incidência observada de *delirium* salienta a importância deste problema no ambiente da unidade de terapia intensiva. Neste primeiro estudo conduzido fora da Europa, o PRE-DELIRIC previu de forma precisa o desenvolvimento de *delirium*.

Descritores: Delírio/epidemiologia; PRE-DELIRIC; CAM-ICU; Escalas de graduação psiquiátrica; Fatores de risco; Unidades de terapia intensiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 15 de setembro de 2017

Aceito em 3 de dezembro de 2017

Autor correspondente:

Javier Roberti
Av. Pueyrredón, 1640
11180 Buenos Aires
Argentina
E-mail: javierroberti@gmail.com

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20180010

INTRODUÇÃO

O *delirium*, um distúrbio da consciência com início agudo e evolução variável de comprometimento da funcionalidade cognitiva, é comum em pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI). Sua incidência, neste ambiente, varia de 16% a 80%, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados.⁽¹⁻⁵⁾ Dentre os fatores associados ao *delirium*, encontram-se a extubação não planejada e remoção de cateteres, a pneumonia nosocomial, a reintubação, o uso prolongado de ventilação com assistência mecânica, o tempo



prolongado de permanência no hospital e o comprometimento cognitivo em longo prazo.^(3,6-9) Na prática rotineira, a equipe de profissionais de saúde não diagnostica o *delirium* nos pacientes que apresentam esta condição.^(3,10-12) No entanto, o controle adequado da sedação e do *delirium* podem ter um impacto no desfecho dos pacientes admitidos à UTI.⁽¹⁰⁾

Um dos métodos recomendados para o diagnóstico e a avaliação desse evento é o *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU).⁽³⁾ Cada vez mais, estudos relatam que o risco de desenvolver *delirium* depende de uma complexa interação de fatores.⁽¹³⁾ Nos pacientes da UTI, a capacidade de prever o *delirium* pode ajudar a reduzir sua incidência, duração e severidade. O modelo *PREdiction of DELIRium in ICu* (PRE-DELIRIC) foi recentemente desenvolvido para essa finalidade.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Poucos estudos avaliaram a incidência de *delirium* e seus fatores de risco na população argentina, e nenhum estudo utilizou o PRE-DELIRIC para avaliar populações latino-americanas.⁽¹⁷⁾

No presente estudo, investigamos a incidência e os fatores de risco para *delirium* na UTI de um hospital terciário de ensino localizado na Argentina, e avaliamos o desempenho do modelo PRE-DELIRIC nesta população.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do *Hospital Alemán*, tendo sido realizado em conformidade com os padrões internacionais e nacionais de ética e as diretrizes da Administração Nacional Argentina de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT). O estudo cumpriu as exigências do decreto argentino 25.326 de *habeas data*. Este foi um estudo observacional, prospectivo de coorte, conduzido em uma UTI de 20 leitos de um hospital terciário de ensino localizado em Buenos Aires, Argentina, entre 1º de agosto de 2016 e 30 de janeiro de 2017.

Esta UTI estava equipada com suporte para múltiplos órgãos e tinha proporção enfermagem:paciente de 1:2. Durante o período do estudo, foram incluídos todos os pacientes consecutivamente admitidos à UTI por um período igual ou superior a 48 horas, com idade acima de 18 anos e com escore na escala de agitação e sedação de Richmond (RASS) entre -2 e +4. Excluíram-se os pacientes tratados com fármacos antipsicóticos nos últimos 10 dias, que tinham histórico de demência, estavam em quadro agudo de síndrome de abstinência de álcool, tinham *delirium* ou distúrbios visuais ou auditivos sérios antes da admissão à UTI, não eram capazes de compreender a

comunicação em espanhol ou inglês, tinham séria incapacidade mental, sofriam de doença terminal ou tinham idade inferior a 18 anos. Todas as informações de cunho pessoal dos participantes deste estudo descritivo foram mantidas anônimas e confidenciais.

Na admissão, colheram-se as seguintes informações: sexo, data da admissão, categoria da admissão, diagnóstico, descrição do uso prévio e atual de fármacos sedativos ou antipsicóticos, outras medicações utilizadas, escore segundo a *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), presença de procedimentos invasivos, dados de monitoramento e tipo de suporte a órgãos. O nível de vigília de cada paciente foi avaliado com utilização da RASS, que classifica o nível de agitação/sedação em uma escala de 10 pontos, que varia de -5 (impossível despertar, não responsivo a estímulo vocal ou físico) a +4 (combativo). Além disto, avaliaram-se a presença de acidose metabólica, a concentração de ureia, a presença de infecção e a condição de coma. Monitoraram-se continuamente a pressão arterial, a saturação de oxigênio e o eletrocardiograma.

O escore, segundo o modelo PRE-DELIRIC, foi determinado por ocasião da admissão à UTI. O modelo PRE-DELIRIC, desenvolvido e validado para pacientes de UTI, avalia dez fatores de risco para *delirium* que são facilmente observáveis dentro das primeiras 24 horas após admissão à UTI.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Como o PRE-DELIRIC é um modelo estático, não leva em conta a melhora e nem a piora da saúde, mas a modificação na probabilidade de desenvolver *delirium*.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Os seguintes preditores do modelo PRE-DELIRIC foram obtidos dentro das primeiras 24 horas após a admissão à UTI: idade, APACHE II, coma, situação de admissão urgente (admissão não planejada à UTI), categoria da admissão (cirúrgica, clínica, trauma, ou neurológica/neurocirúrgica), condição de infecção, uso de sedativos, uso de morfina (três grupos de dosagem), nível de ureia e acidose metabólica.⁽¹⁴⁾ No centro estudado, em vez de morfina utiliza-se remifentanil; assim as doses foram convertidas com uso de uma tabela padrão. Definiu-se insuficiência renal aguda como diminuição súbita (em 48 horas) da função renal, como aumento do nível absoluto de creatinina sérica de, pelo menos, 26,5µmol/L (0,3mg/dL) ou como um aumento porcentual da creatinina sérica igual ou superior a 50%; falência de múltiplos órgãos foi considerada falência de dois ou mais órgãos; insuficiência respiratória aguda foi definida como hipoxemia (pressão parcial de oxigênio - PaO₂ - inferior a 60mmHg), com ou sem hipercapnia (pressão parcial de dióxido de carbono - PaCO₂ - superior a 50mmHg).

Para avaliar a presença de *delirium*, utilizou-se o escore CAM-ICU, que foi desenvolvido para avaliação de quatro características do delírio nos pacientes críticos intubados: início agudo ou flutuação de *delirium*, perda de atenção, pensamento desorganizado e alteração do nível de consciência.^(3,18) A versão em espanhol da CAM-ICU foi validada. Dois médicos treinados realizaram a avaliação segundo a CAM-ICU uma vez ao dia pela manhã, para cada paciente que cumpria os critérios de inclusão. Em caso de discrepância, foi solicitado a intervenção de um terceiro médico intensivista. Foram realizadas outras avaliações durante o dia, caso os profissionais detectassem distúrbios da consciência, do comportamento psicomotor, emoções, humor, sensibilidade e do ciclo sono/vigília.

As comparações foram realizadas com utilização do teste *t* de Student, do teste *rank-sum* de Wilcoxon, teste qui-quadrado de Pearson, ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. Utilizou-se um modelo de regressão logística multivariada. Calcularam-se a sensibilidade e a especificidade, além da área sob a curva (ASC) Característica de Operação do Receptor (COR) com intervalo de confiança de 95% (IC) para os escores com o modelo PRE-DELIRIC. Considerou-se que valor de *p* inferior a 0,05 indica significância estatística. Todas as análises foram conduzidas com utilização do programa Stata v14 (StataCorp, College Station, TX). As variáveis categóricas são expressas como frequências e percentagens, e as variáveis contínuas, fornecidas como médias e desvios padrão ou medianas com as respectivas variações.

RESULTADOS

Analisamos os dados de 178 pacientes admitidos à UTI. O fluxograma da inclusão de pacientes é apresentado na figura 1, e as características dos pacientes são apresentadas na tabela 1. Dentre os 178 pacientes incluídos no estudo, 49 (27,5%) desenvolveram *delirium* durante a permanência na UTI, conforme definido por avaliação positiva, segundo o CAM-ICU. Os pacientes pertencentes ao Grupo *delirium* ($74,3 \pm 9,4$ anos de idade) foram significativamente mais velhos ($p < 0,001$) do que os do Grupo sem *delirium* ($60,5 \pm 18,8$ anos); os pacientes do primeiro grupo também tiveram escore APACHE II significativamente mais elevado ($19,3 \pm 8,8$ versus $12,6 \pm 8,2$; $p < 0,005$). O tempo mediano entre a admissão e avaliação positiva pelo CAM-ICU foi de 5 dias (variando entre um e 44 dias).

A taxa de mortalidade entre os pacientes na UTI foi de 14,6%; não se observou diferença significativa entre os dois grupos, embora a incidência tenha sido mais elevada

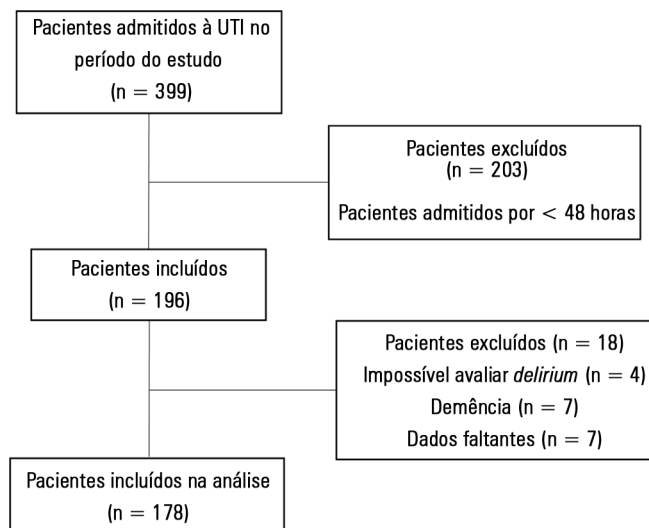


Figura 1 - Fluxograma da inclusão de pacientes.

no Grupo *Delirium*. Os pacientes neste grupo também tiveram incidência significativamente mais alta de sepse (25 [51,0%] versus 29 [22,5%]) e falência de múltiplos órgãos (11 [22,5%] versus 8 [6,3%]) durante o tempo de permanência na UTI do que aqueles do Grupo sem *delirium*. O uso de agentes vasoativos e opioides também foi significativamente maior na Grupo *delirium*. Os fatores preditivos para o desenvolvimento de *delirium* foram idade mais avançada, 1 dia adicional na UTI, uso de opioides e insuficiência renal (Tabela 2).

O poder discriminativo do modelo PRE-DELIRIC para prever a ocorrência de *delirium* foi determinado com base em uma ASC de 0,84 (IC95%: 0,77 - 0,91). A figura 2 apresenta a ASC do modelo PRE-DELIRIC. Os diferentes valores de corte são apresentados na tabela 3. Para um escore de 76% no PRE-DELIRIC, a sensibilidade para prever o desenvolvimento de *delirium* foi de 80%, e a especificidade foi de 79,70%.

DISCUSSÃO

Os 27% dos pacientes de UTI neste estudo que desenvolveram *delirium* não apresentaram mortalidade hospitalar significativamente mais alta do que os pacientes que não o desenvolveram. O modelo PRE-DELIRIC predisse o desenvolvimento de *delirium* nas condições de nosso hospital.

Dependendo da população de pacientes e do tipo de UTI, a incidência de *delirium* relatada na literatura varia significativamente (entre 16% e 80%).^(3,17) A incidência de *delirium* em nosso estudo concorda com os resultados de estudo internacional latino-americano, que incluiu a

Tabela 1 - Características e desfechos dos pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva

Características	Sem delirium N = 129	Com delirium N = 49	Total N = 178	Valor de p
Idade (anos)	60,9 ± 18,4	74,4 ± 9,4	64,6 ± 17,5	0,000
Feminino	60 (45,1)	21 (42)	81 (44,3)	0,706
Permanência na UTI (dias)	5 (1 - 43)	13 (3 - 56)	6 (0 - 56)	0,000
Escore PRE-DELIRIC	0,48 ± 0,27	0,82 ± 0,22	0,57 ± 0,30	0,000
Escore APACHE II	12,5 ± 8,1	19,4 ± 8,7	14,4 ± 8,8	0,000
Razão para admissão à UTI				
Enfermaria geral	56 (43,4)	22 (44,9)	78 (43,8)	0,858
Cirurgia	53 (41,1)	17 (34,7)	70 (39,3)	0,436
Pronto-socorro	20 (15,5)	10 (20,4)	30 (16,9)	0,435
Comorbidades				
DPOC	13 (10,1)	10 (20,4)	23 (12,9)	0,066
Doença hepatobiliar/cirrose	4 (3,0)	1 (2,0)	5 (2,7)	1,000
Diabetes	11 (8,5)	2 (4,1)	13 (7,3)	0,309
Cardiopatía	13 (10,2)	5 (10,2)	18 (10,1)	0,587
Imunossupressão	17 (13,2)	4 (8,2)	21 (11,8)	0,354
Desfechos				
Óbito hospitalar	15 (11,6)	11 (22,5)	26 (14,6)	0,068
Ventilação mecânica	23 (17,8)	26 (53,1)	49 (27,5)	0,000
Opioides (remifentanil)	67 (51,9)	39 (79,6)	106 (59,6)	0,001
Agentes vasoativos	27 (20,9)	26 (53,1)	53 (29,8)	0,000
Sepse	29 (22,5)	25 (51,0)	54 (30,3)	0,000
Falência de múltiplos órgãos	8 (6,3,3)	11 (22,5)	19 (10,8)	0,005
Insuficiência respiratória aguda	33 (25,6)	24 (49,0)	57 (32,0)	0,003
Glicose < 80 ou > 100mg/dL	5 (3,9)	2 (4,1)	7 (3,9)	1,000

UTI - unidade de terapia intensiva; PRE-DELIRIC - *PRE*diction of *DELIR*ium in *ICU*; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica. Valores expressos como média ± desvio padrão, n (%) ou mediana (variação).

Tabela 2 - Fatores preditivos para avaliação positiva pelo *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*

Variável	OR	EP	Valor de p	IC95%
Idade	1,07	0,020	0,000	1,03 - 1,11
Permanência na UTI (dias)	1,09	0,025	0,000	1,05 - 1,14
Uso de opioides	4,32	2,14	0,003	1,64 - 11,38
Insuficiência renal	2,88	1,61	0,059	0,96 - 8,62

OR - *odds ratio*; EP - erro padrão; IC95% - intervalo de confiança de 95%; UTI - unidade de terapia intensiva.

Argentina.⁽¹⁹⁾ Em outros estudos argentinos, a incidência de delirium foi de 43,3% nos pacientes idosos hospitalizados e 10,8% em pacientes adultos admitidos à enfermaria geral.^(20,21)

Os fatores predisponentes e precipitantes identificados em nosso estudo concordam com relatos prévios.^(11,13,22,23) Na verdade, tem sido frequentemente descrita uma associação entre idade e delirium, estabelecendo, assim, o

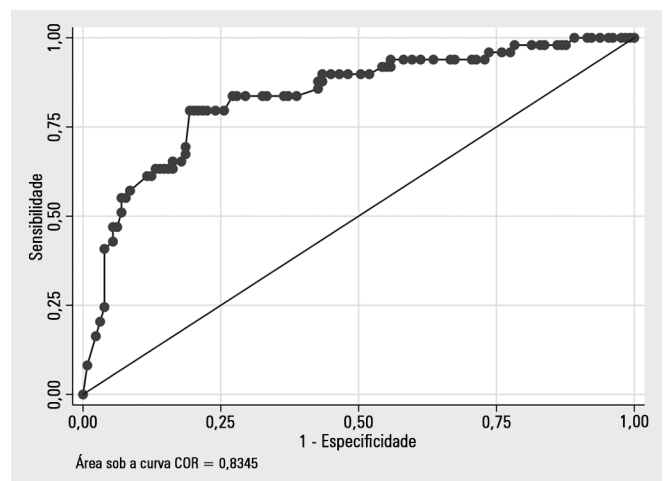
**Figura 2** - Curva Característica de Operação do Receptor para o modelo *PRE*diction of *DELIR*ium in *ICU* na predição do desenvolvimento de delirium na unidade de terapia intensiva. COR - Característica de Operação do Receptor.

Tabela 3 - Área sob a curva Característica de Operação do Receptor e pontos de corte para o modelo *PREdiction of DELIRium in ICU Patient*

Ponto de corte (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Pacientes corretamente classificados (%)	LR+	LR-
20	98,00	16,54	38,80	1,1742	0,1209
50	90,00	54,89	64,48	1,9950	0,1822
60	84,00	65,41	70,49	2,4287	0,2446
70	80,00	77,44	78,14	3,5467	0,2583
76	80,00	79,70	79,78	3,9407	0,2509
80	66,00	82,71	78,14	3,8165	0,4111

LR+ - *likelihood ratio* positivo; LR- - *likelihood ratio* negativo.

delirium como uma complicação frequente nos pacientes mais idosos na UTI.^(2,11,13,24-26) Foi detectada ainda uma associação independente entre *delirium* e mortalidade em longo prazo em pacientes críticos e em pacientes com pneumonia grave,^(25,27-29) porém análise contrafactual demonstrou que o *delirium* prolonga o tempo de permanência na UTI, sem causar óbito em pacientes críticos.⁽⁹⁾ Desse modo, o relacionamento entre *delirium* e mortalidade ainda é obscuro.

A finalidade do modelo PRE-DELIRIC é identificar pacientes com risco elevado de desenvolver *delirium* dentro das primeiras 24 horas de sua permanência na UTI, acelerando o início de medidas preventivas neste grupo de pacientes.⁽¹⁴⁾ O modelo PRE-DELIRIC foi desenvolvido na Holanda e baseia-se em dez fatores de risco. Em estudo prévio, este modelo teve uma ASC maior do que a predição de *delirium* pelas pessoas encarregadas dos cuidados (0,84 *versus* 0,59, respectivamente); nossos achados concordam com este resultado.⁽¹⁴⁾ Após validação do modelo em outros países europeus, confirmou-se poder discriminativo, e sua calibração foi aperfeiçoada.⁽¹⁵⁾ Embora um estudo prévio tenha relatado ASC de 0,77 para o modelo PRE-DELIRIC, os autores advertiram que seu valor preditivo em outras populações era desconhecido.⁽¹⁵⁾ No entanto, em estudo prospectivo que envolveu sete países, relatou-se ASC de 0,76.⁽¹⁶⁾ Mais recentemente, o modelo foi aplicado em uma coorte escocesa, com elevada prevalência de uso inadequado de substâncias, na qual ele previu o desenvolvimento de *delirium*, o tempo de permanência na UTI, e a mortalidade em um estágio precoce.⁽³⁰⁾ O modelo demonstrou valor preditivo aceitável e uma ASC similar ou melhor do que a identificada em estudos prévios realizados em UTI da Europa. Nosso estudo foi o primeiro a avaliar o desempenho do modelo PRE-DELIRIC fora da Europa.

Nosso estudo teve diversas limitações: sua natureza observacional, uma amostra relativamente pequena de pacientes, um curto período de acompanhamento, e o fato de a duração do *delirium* não ter sido registrada ou correlacionada com os desfechos ou com o desempenho do modelo.

Mais ainda, um viés importante do estudo foi que, em parte devido aos limitados recursos humanos de nosso hospital, só se avaliou o evento nos pacientes que apresentaram sinais de *delirium* hiperativo após a avaliação matinal; este critério de avaliação pode ter resultado em subdiagnóstico.

A identificação dos fatores de risco para *delirium* pode ajudar no desenvolvimento de estratégias preventivas.^(13,31,32) A taxa de *delirium* em pacientes de nossa UTI foi de 27%, o que concorda com o observado em populações comparáveis. Nossos resultados também confirmam o valor preditivo do modelo PRE-DELIRIC e sugerem que seu uso pode contribuir para a implantação de estratégias para prevenir e atenuar o *delirium*.

CONCLUSÃO

A incidência de *delirium* detectada salienta a importância deste problema nas condições da unidade de terapia intensiva. Neste primeiro estudo sobre o PRE-DELIRIC realizado fora da Europa, o modelo predisse, de forma precisa, o desenvolvimento de *delirium*.

Contribuições dos autores

FA Sosa, e MM Kleinert conceberam e delineararam o estudo. FA Sosa, M Tovar Franco, MM Kleinert, A Risso Patrón, e J Osatnik colheram os dados e aplicaram os testes. J Roberti, FA Sosa, e J Osatnik analisaram os dados. J Roberti, FA Sosa, e J Osatnik redigiram o manuscrito.: FA Sosa, J Roberti, MM Kleinert, M Tovar Franco, A Risso Patrón, e J Osatnik revisaram o manuscrito.

ABSTRACT

Objective: To describe the incidence of and risk factors for *delirium* in the intensive care unit of a tertiary care teaching hospital in Argentina and to conduct the first non-European study exploring the performance of the Prediction of DELIRium in ICU patients (PRE-DELIRIC) model.

Methods: Prospective observational study in a 20-bed intensive care unit of a tertiary care teaching hospital in Buenos Aires, Argentina. The PRE-DELIRIC model was applied to 178 consecutive patients within 24 hours of admission to the intensive care unit; *delirium* was assessed with the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).

Results: The mean age was 64.3 ± 17.9 years. The median time of stay in the intensive care unit was 6 (range, 2 - 56) days. Of the total number of patients, 49/178 (27.5%) developed *delirium*, defined as a positive CAM-ICU assessment, during

their stay in the intensive care unit. Patients in the *delirium* group were significantly older and had a significantly higher Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score. The mortality rate in the intensive care unit was 14.6%; no significant difference was observed between the two groups. Predictive factors for the development of *delirium* were increased age, prolonged intensive care unit stay, and opioid use. The area under the curve for the PRE-DELIRIC model was 0.83 (95%CI; 0.77 - 0.90).

Conclusions: The observed incidence of *delirium* highlights the importance of this problem in the intensive care unit setting. In this first study conducted outside Europe, PRE-DELIRIC accurately predicted the development of *delirium*.

Keywords: *Delirium*/epidemiology; PRE-DELIRIC; CAM-ICU; Psychiatric status rating scales; Risk factors; Intensive care units

REFERÊNCIAS

- Gofton TE. Delirium: a review. *Can J Neuro Sci.* 2011;38(5):673-80.
- Jackson P, Khan A. Delirium in critically ill patients. *Crit Care Clin.* 2015;31(3):589-603.
- Kalabalik J, Brunetti L, El-Srougy R. Intensive care unit delirium: a review of the literature. *J Pharm Pract.* 2014;27(2):195-207.
- Choi JG. Delirium in the intensive care unit. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(3):195-202.
- 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.
- 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.
- Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK, Shaffer ML, Bergmann MA, Yang FM, et al. Persistent delirium predicts greater mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):55-61.
- Andrews L, Silva SG, Kaplan S, Zimbro K. Delirium monitoring and patient outcomes in a general intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2015;24(1):48-56.
- Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6652.
- Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370(5):444-54.
- Bilge EU, Kaya M, Senel GO, Unver S. The incidence of delirium at the postoperative intensive care unit in adult patients. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2015;43(4):232-9.
- Tanaka LM, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Barreto BB, Zantieff R, Tobar E, et al. Delirium in intensive care unit patients under noninvasive ventilation: a multinational survey. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(4):360-8.
- Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med.* 2015;43(1):40-7.
- van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ.* 2012;344:e420.
- van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, Plowright C, Jones C, Luetz A, et al. Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):361-9.
- 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.
- Mesa P, Previgiano IJ, Altez S, Favretto S, Orellano M, Lecor C, et al. Delirium in a Latin American intensive care unit. A prospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(3):337-45.
- Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Lira MT, et al. [Confusion Assessment Method for diagnosing delirium in ICU patients (CAM-ICU): cultural adaptation and validation of the Spanish version]. *Med Intensiva.* 2010;34(1):4-13. Spanish.
- Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno JV, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Arias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care.* 2010;14(6):R210.
- Vázquez FJ, Benchimol J, Giunta D, Cafferata C, Freixas A, Vallone M, et al. Delirium en ancianos hospitalizados. Seguimiento de 18 meses. *Medicina (B Aires).* 2010;70(1):8-14.
- Ferreira A, Belletti G, Yorio M. Síndrome confusional agudo en pacientes internados. *Medicina (B Aires).* 2004;64(5):385-9.
- Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1297-304.
- Kwizera A, Nakibuuka J, Ssemogerere L, Sendikadiwa C, Obua D, Kizito S, et al. Incidence and risk factors for delirium among mechanically ventilated patients in an african intensive care setting: an observational multicenter study. *Crit Care Res Pract.* 2015;2015:491780.
- Lin WL, Chen YF, Wang J. Factors associated with the development of delirium in elderly patients in intensive care units. *J Nurs Res.* 2015;23(4):322-9.
- Pauley E, Lishmanov A, Schumann S, Gala GJ, van Diepen S, Katz JN. Delirium is a robust predictor of morbidity and mortality among critically ill patients treated in the cardiac intensive care unit. *Am Heart J.* 2015;170(1):79-86. e1.

26. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5):591-8.
27. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, et al. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(3):R125.
28. Yamaguchi T, Tsukioka E, Kishi Y. Outcomes after delirium in a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(6):634-6.
29. Aliberti S, Bellelli G, Belotti M, Morandi A, Messinesi G, Annoni G, et al. Delirium symptoms during hospitalization predict long-term mortality in patients with severe pneumonia. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(4):523-31.
30. Paton L, Elliott S, Chohan S. Utility of the PRE-DELIRIC delirium prediction model in a Scottish ICU cohort. *J Intensive Care Soc.* 2016;17(3):202-6.
31. Faria RS, Moreno RP. Delirium in intensive care: an under-diagnosed reality. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(2):137-47.
32. Zaal IJ, Spruyt CF, Peelen LM, van Eijk MM, Wientjes R, Schneider MM, et al. Intensive care unit environment may affect the course of delirium. *Intensive Care Med.* 2013;39(3):481-8.