



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA

**PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)**

**USO DE FÁRMACOS COM AÇÃO SEDATIVA PARA O
DESENVOLVIMENTO DE DELIRIUM E ALTERAÇÃO DO *STATUS*
FUNCIONAL DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA**

ANNE KARINE MENEZES SANTOS BATISTA

**Salvador
2020**

**USO DE FÁRMACOS COM AÇÃO SEDATIVA PARA O
DESENVOLVIMENTO DE DELIRIUM E ALTERAÇÃO DO *STATUS*
FUNCIONAL DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA**

ANNE KARINE MENEZES SANTOS BATISTA

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como pré-requisito para obtenção de créditos parciais e Qualificação do trabalho de conclusão do Curso de Mestrado Acadêmico.

Orientadora: Prof. Dra. Fernanda Warken Rosa Camelier

Linha de Pesquisa 2: Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos.

**Salvador
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB

B333u

Batista, Anne Karine Menezes Santos

Uso de fármacos com ação sedativa para o desenvolvimento de delirium e alteração do status funcional de pacientes internados em unidades de terapia intensiva / Anne Karine Menezes Santos Batista.-Salvador, 2020.

84 fls : il.

Orientador(a): Profª. Dra. Fernanda Warken Rosa Camelier.

Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Câmpus I. 2020.

1.Sedação. 2.Delirium. 3.Funcionalidade. 4.Mobilidade. 5.Mobilização.

CDD: 615

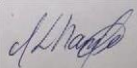
FOLHA DE APROVAÇÃO

USO DE FÁRMACOS COM AÇÃO SEDATIVA PARA O DESENVOLVIMENTO DE DELIRIUM E ALTERAÇÃO DO *STATUS* FUNCIONAL DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA ANNE KARINE MENEZES SANTOS BATISTA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 4 de novembro de 2020, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:


Professor(a) Dr.(a) FERNANDA WARKEN ROSA CAMELIER
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Reabilitação
Universidade Federal de São Paulo


Professor(a) Dr.(a) ROBERTO RODRIGUES BANDEIRA TOSTA MACIEL
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Fisioterapia
Universidade Cidade de São Paulo


Oliver Nascimento
CPF: 056.072.559-05

Professor(a) Dr.(a) OLIVER AUGUSTO NASCIMENTO
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP
Doutorado em Medicina (Pneumologia)
Universidade Federal de São Paulo

“A maneira como você lida com os momentos difíceis é que faz a diferença entre superar e estagnar. É preciso inovar, sacudir a poeira. Isso não significa fechar os olhos para as dificuldades, mas saber enfrenta-las”

Eugenio Mussak

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela encarnação cheia de desafios e possibilidade de evolução; aos meus avós Lourival e Vanda (*in memoriam*) pelos incentivos constantes e pela criação permeada nos valores morais da caridade; a minha mãe - Lucilene, padrasto - Joselito, irmã – Camila, prima - Amanda e tias - Lucimeire e Luciana, pelo apoio nas madrugadas e dias festivos, enriquecendo cada momento em família com amor e afeto; aos professores acadêmicos e “da vida” que permearam o meu caminho até aqui e me possibilitaram novos sonhos a serem realizados; aos meus poucos, mas intensos e significantes, amigos dos ambientes profissional e acadêmico pela personificação do “Ninguém solta a mão de ninguém”, a aos colegas da fisioterapia do Hospital Roberto Santos por terem sido o meu “radar” nesse período; a minha orientadora, Fernanda, pela amizade, carinho e confiança nesses 12 anos de convivência, sempre me fazendo estar além dos lugares que eu imaginei; e a toda “vibração” contrária que sempre me impulsiona a frente, tão quão preconiza a Lei de Newton.

Resumo

BATISTA, A. K. M. S. **Uso de fármacos com ação sedativa para o desenvolvimento de delirium e alteração do status funcional de pacientes internados em unidades de terapia intensiva** (dissertação). Salvador: Universidade do Estado da Bahia, 2020; 67p.

Introdução: As unidades de terapia intensiva (UTI) possuem muitos estímulos e procedimentos que potencializam dor, estresse e disfunção cognitiva. O uso de sedativos de forma indiscriminada, como medida farmacológica a essas alterações sensoriais, culmina com o surgimento de doenças neurológicas a exemplo do delirium, causado pelo desequilíbrio do funcionamento cerebral, com sintomatologia flutuante e reversível. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o uso de sedativos, o desenvolvimento de delirium e o prognóstico funcional de pacientes internados na unidade de terapia intensiva; caracterizar as variáveis associadas ao desencadeamento de delirium em pacientes internados em unidades de terapia intensiva sob uso de fármacos sedativos; elencar os medicamentos com efeito sedativo mais utilizados nas unidades intensivas e descrever a funcionalidade dos pacientes internados que desenvolveram delirium durante a estadia hospitalar. **Material e Métodos:** Estudo observacional, longitudinal, realizado em um hospital público da rede estadual, durante os meses de junho de 2019 a outubro (primeira quinzena) de 2020, com indivíduos acima de 18 anos, internados em unidades de terapia intensiva adulto e enfermarias, por meio da aplicação de escalas para avaliação de sedação, delirium e funcionalidade (*Richmond Agitation Sedation Scale* - RASS, *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* - CAM-ICU e *Status Score for the Intensive Care Unit* - FSS, respectivamente), sem disfunções neurológicas, renais e hepáticas prévias, com capacidade de verbalização e que não fossem admitidos via transferência externa. **Resultados:** Foram incluídos 104 pacientes com idade média de $59,7 \pm 15,3$ anos, sendo 53,2% do sexo masculino, com 49% sendo hipertensos e 79,8% negando tabagismo. Não houve significância estatística entre os fármacos sedativos com o desencadeamento de delirium ($p > 0,05$). O Midazolam foi o fármaco mais utilizado, seguido pelo Citrato de fentanila, a doses $6,7 \pm 4,6$ ml/h, por $3,4 \pm 3,6$ dias de uso. Os pacientes com delírio tiveram escore na FSS-ICU condizentes a máxima dependência (54,8%), na UTI e 18,2% na enfermaria. **Conclusões:** Não há associação entre o uso de fármacos com ação sedativa para o desenvolvimento de delirium. O Midazolam foi o agente sedativo mais utilizado nas unidades de terapia intensiva e associado a maioria dos casos positivos para a encefalopatia aguda a baixas dosagens e aplicação por poucos dias. Houve alteração funcional nos pacientes delirantes na UTI, com os mesmos tornando-se dependentes moderados a máximos para transferências e/ou locomoção, durante o internamento.

Palavras-chave: Delirium, Sedação, Mobilização, Funcionalidade, Mobilidade.

Abstract

BATISTA, A. K. M. S. **Use of sedative drugs for the development of delirium and alteration of the functional *status* of patients admitted to intensive care units** (dissertation). Salvador: University State of Bahia, 2020; 67p.

Introduction: Intensive care units (ICUs) have many stimuli and procedures that enhance pain, stress and cognitive dysfunction. The use of sedatives indiscriminately, as a pharmacological measure for these sensory changes, culminates in the emergence of neurological diseases such as delirium, caused by the imbalance of brain functioning, with fluctuating and reversible symptoms. **Objectives:** Evaluate the association between the use of sedatives, the development of delirium and the functional prognosis of patients admitted to the intensive care unit; characterize the variables associated with the onset of delirium in patients admitted to intensive care units under the use of sedative drugs; list the drugs with sedative effect most used in intensive care units and describe the functionality of inpatients who developed delirium during their hospital stay. **Materials and Methods:** Observational, longitudinal study, conducted in a public hospital in the state network, during the months of June 2019 to October (first half) of 2020, with individuals over 18 years old, admitted to adult intensive care units and wards, through the application scales for assessing sedation, delirium and functionality (Richmond Agitation Sedation Scale - RASS, Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit - CAM-ICU and Status Score for the Intensive Care Unit - FSS, respectively), without neurological, renal and previous liver disorders, with verbalization capacity and that were not admitted via external transfer. **Results:** 104 patients with a mean age of 59.7 ± 15.3 years were included, 53.2% being male, with 49% being hypertensive and 79.8% denying smoking. There was no statistical significance between sedative drugs with the onset of delirium ($p > 0.05$). Midazolam was the most used drug, followed by Fentanyl citrate, at doses 6.7 ± 4.6 ml / h, for 3.4 ± 3.6 days of use. Patients with delirium had a score on the FSS-ICU consistent with maximum dependence (54.8%), in the ICU and 18.2% in the ward. **Conclusions:** There is no association between the use of drugs with sedative action for the development of delirium. Midazolam was the most used sedative agent in intensive care units and associated with most positive cases for acute encephalopathy at low dosages and application for a few days. There was a functional change in delusional patients in the ICU, with them becoming moderate to maximum dependents for transfers and / or locomotion, during hospitalization.

Keyword: Delirium, Sedation, Mobilization, Functionality, Mobility.

Lista de Abreviaturas, siglas e símbolos

a.C. – Antes de Cristo

ATP – Adenosina Trifosfato

BDNF - *Brain-derived Neurotrophic Factor*

BDZ – Benzodiazepínico

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

CID – Código Internacional de Doenças

CIF - Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde

COVID - *Corona Virus Disease*

d.C. – Depois de Cristo

FDA - *Food and Drug Association*

FSS - *Status Score for the Intensive Care Unit*

GABA_A - Receptores Gama Aminobutírico A

IC – Intervalo de Confiança

ICDSC - *Intensive Care Delirium Screening Checklist*

LHPA - Sistema Límbico-Hipolâmico-Pituitário-Adrenal

mAChRs – Receptores Muscarínicos de AcetilColina

ml/h – Mililitro por hora

mg/Kg – Miligrama por quilo

NMDA -N-metil D-Aspartato

NSE – Neuron-Specific Enolase

NSQ - Núcleo Supraquiasmático

Open Epi - *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health*

RASS - *Richmond Agitation Sedation Scale*

RR – Razão de Risco

SARS-Cov-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

Trk - Receptor Tirosina-Quinase

UI – Unidade de Internação

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VLPO- Núcleo Pré-Óptico Ventro-Lateral

α – Alfa

β - Beta

μ - Mu

$\mu\text{g.kg}^{-1}$ – Micrograma por quilo

Lista de Figuras e Gráficos

Figura 01. Fluxograma de diagnóstico de delirium na UTI através da CAM-ICU	26
Figura 02. Sequenciamento da aplicação das escalas nos locais de coleta de dados	37
Figura 03. Fluxograma dos pacientes elegíveis para o estudo	42

Lista de Tabelas e Quadros

Quadro 01. Fármacos com ação sedativa comumente utilizados nas unidades de terapia intensiva	30
Tabela 01. Dados sociodemográficos dos pacientes internados nas unidades de terapia.....	43
Tabela 02. Associação entre delirium e variáveis sociodemográficas de pacientes internados nas unidades de terapia intensiva	44
Tabela 03. Frequência de delirium conforme aplicação da CAM na UTI e na UI	46
Tabela 04. Associação entre motivo do internamento, sedativos utilizados e desenvolvimento de delirium	47
Tabela 05. Ocorrência de delirium conforme dosagem e tempo de uso de fármacos sedativos em pacientes nas unidades de terapia intensiva	48
Tabela 06. Associação do uso de Midazolam com outros fármacos sedativos durante o internamento na unidade de terapia intensiva	49
Tabela 07. Associação entre os fármacos sedativos administrados nos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva	49
Tabela 08. Frequência de delirium conforme aplicação da FSS na unidade de terapia intensiva	50
Tabela 09. Frequência de delirium conforme aplicação da FSS na unidade de internação	51
Tabela 10. Frequência de delirium conforme CAM e coleta de dados	51

Sumário

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS	11
LISTA DE TABELAS E QUADROS	12
1.0 INTRODUÇÃO	14
2.0 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVOS GERAIS	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
3.1 HISTÓRICO DO DELIRIUM	18
3.2 FISIOPATOLOGIA DO DELIRIUM	19
3.3 CLASSIFICAÇÃO DO DELIRIUM	21
3.4 DIAGNÓSTICO DE DELIRIUM EM PACIENTES NA UTI	22
3.5 FÁRMACOS COM AÇÃO SEDATIVA E INDUÇÃO DE DELIRIUM NA UTI	26
3.6 ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS E NÃO-FARMACOLÓGICAS PARA CONTROLE DE DELIRIUM EM UTI	31
3.7 FUNCIONALIDADE	33
3.8 MOBILIZAÇÃO PRECOCE E DELIRIUM	33
4.0 MATERIAL E MÉTODOS	36
5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
6.0 CONCLUSÕES	53
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICES	60
ANEXOS	64

1.0 Introdução

A utilização de sedativos e analgésicos como auxiliares terapêuticos em pacientes sob cuidados intensivos é uma prática comum no ambiente hospitalar, sendo preconizado o manejo de tais medicamentos por meio da aplicação de protocolos e da individualização do quadro clínico dos indivíduos internados^{1,2,3}.

São considerados sedativos, os fármacos capazes de causar depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), ao promover inibição ou redução de sua função, sendo utilizados no intuito de redução da agitação psicomotora, modelação ou diminuição excitatória dose-dependente. Associados aos hipnóticos, que promovem sonolência com o seu início e manutenção ajustáveis, de forma erroneamente administrado podem induzir a coma ou a morte, em alguns casos⁴. Já para a função dupla relacionada ao controle algico, os opiáceos são utilizados para minimizar a dor e sanar os desencadeadores negativos da mesma, a exemplo da limitação ou perda de mobilidade, comprometimento articular, além de ações autonômicas, como aumento da frequência cardíaca e pressão arterial⁵.

Dentre os possíveis desfechos controversos ao uso de sedoanalgésicos, as alterações cognitivas são comumente pontuadas na literatura, com a encefalopatia aguda ou delirium, sendo a mais descrita, variando de 28% a 84%^{1,6,7} nos setores de cuidados intensivos. Entendido como uma manifestação cerebral de caráter agudo, o delirium tem em sua sintomatologia mudanças cognitivas que vão desde o déficit de atenção até a perda de memória e agressividade¹, tem sua etiologia atrelada a uma falha na matriz atencional, que compromete de forma transitória o estado cerebral, com a desorganização de suas atividades neuronais².

Suas formas de apresentação mais comuns são a hipoativa⁸, que se apresenta em 19% dos pacientes², configurando-se por letargia, sonolência, fixação do olhar, rebaixamento do sensório, apatia e lentificação ou raridade do discurso^{2,3,7,9}, sendo mais evidentes em idosos hospitalizados, contribuindo para o aumento das taxas de mortalidade nesse setor. Já a sua forma hiperativa, apresenta-se em 5% dos casos¹, comumente como agitação psicomotora^{1,3} e sensações autônomas de luta ou fuga¹.

No escopo das manifestações do delirium, o déficit de atenção é prontamente visível, com a perda de memória, agitação e alucinações configurando-se em segundo plano conforme o tempo de internamento e a estruturação do ambiente hospitalar – mobiliário, iluminação, presença ou não de janelas, abordagem da equipe multiprofissional, objetos identificadores de tempo, entre outros¹. Seus fatores de risco podem ser não modificáveis – idade, sexo, déficits sensoriais, nível cognitivo basal, entre outros, e modificáveis – polifarmácia, ambiente isolado, restrição física e desidratação^{1,2,3,6}.

Mesmo a despeito dos valores de incidência citados acima, a encefalopatia aguda permanece subdiagnosticada, devido à variabilidade dos instrumentos de investigação e ao perfil heterogêneo dos pacientes internados; dessa forma, postergando o tratamento e a reversibilidade do quadro cognitivo^{2,3}.

Atualmente, sabe-se que determinados fármacos, além dos sedativos, a exemplo dos anticolinérgicos, antimicrobianos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, antiarrítmicos e betabloqueadores¹⁰, estão relacionados a ocorrência de delirium, principalmente, nas unidades de cuidados intensivos pelo uso indiscriminado e não individualizado; ampliando a estadia hospitalar e os custos do internamento, consequentemente^{1,3,7,11}.

Medidas farmacológicas e não farmacológicas, considerando-se desde o ajuste da sedação até a mobilização precoce dos indivíduos acamados, apresentam-se como estratégias viáveis para o controle dessa alteração cognitiva, levando a redução do comprometimento funcional global e da piora na qualidade de vida^{1,3,9,10,11,12}. Estudos atuais, compilados em diretrizes, afirmam que a deambulação é uma das estratégias terapêuticas com impacto comprovado na melhoria do delirium^{14,16}. Entretanto, a descrição de sua frequência e intensidade como estratégia de controle para o mesmo, ainda não foram reportadas na literatura^{7,10,13,14,15,16}.

Nesse cenário de cuidados intensivos, onde múltiplas terapêuticas estão disponíveis, elencar a mais eficaz para o tratamento do delirium torna-se uma tarefa que demanda uma análise individualizada pela equipe multiprofissional. Visita à beira do leito, participação conjunta dos diferentes profissionais na elaboração do plano de tratamento e a aplicação de instrumentos, como as escalas, são exemplos de ações que possibilitam a prevenção das alterações cognitivas comuns no ambiente hospitalar. A partir desse racional, a busca por estratégias que reduzam o delirium ainda necessitam de mais investigações.

Logo, pela ausência de publicações que avaliem a associação entre a utilização de fármacos sedativos com o desencadeamento de delirium e possível alteração de funcionalidade nos indivíduos internados em unidades de cuidados intensivos, este estudo faz-se necessário para o entendimento dos possíveis efeitos cognitivos, comportamentais e de mobilidade após o uso de medicamentos com ação sedativa.

2.0 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre o uso de fármacos com ação sedativa, o desenvolvimento de delirium e o perfil funcional de pacientes internados em unidades de terapia intensiva.

2.2 Objetivos Específicos

Caracterizar as variáveis associadas ao desencadeamento de delirium em pacientes internados em unidades de terapia intensiva sob uso de fármacos sedativos.

Elencar os medicamentos com efeito sedativo mais utilizados nas unidades de terapia intensiva adulto.

Descrever o status funcional dos pacientes internados que desenvolveram delirium durante a estadia hospitalar.

3.0 Fundamentação Teórica

3.1 Histórico do delirium

Derivado do latim, “*delirare*”, que significa “estar fora do lugar”, o termo delirium foi descrito primeiramente por Hipócrates, entre 460 a 366 a.C, em seus manuscritos como um conjunto de sintomas mentais sem um único fator causal; sendo, por tal fato, considerada uma das primeiras doenças mentais abordadas^{1,2,10}. No século I d.C., Celsus relatava o mesmo distúrbio, mas com associação aos estados de agitação e de sonolência, com febre; estando o seu significado dúbio até meados do século XIX.

Na Medicina greco-romana, as doenças mentais eram subdivididas em frenites, melancolias e manias, como uma mistura de alterações cognitivas e do ciclo sono-vigília, mudanças comportamentais e agitação psicomotora, com Soranus sendo o primeiro médico considerado psiquiatra do período antigo. Já por volta do século XVI, o médico italiano Antonio Guainerio sinalizou a importância da investigação do paciente com delirium pelos possíveis comprometimentos sistêmicos a nível pulmonar, cardíaco, hepático, gástrico e renal. No século XVII, o anatomista e fisiologista Thomas Willis foi o primeiro a realizar a descrição etiológica e patogênica como uma síndrome que alterava o pensamento, a fala e a forma de agir relacionada a ingestão alcoólica excessiva e intoxicação. Ao final desse período, a sintomatologia do delirium encontrava-se definida, mas com a terminologia ainda mal elucidada e sinonímia de loucura^{2,10,11}.

Entretanto, por volta de 1800, a doença passou a ser definida como a incapacidade dos órgãos do sentido, que alterava as funções cerebrais e do sistema nervoso como um todo, sendo no final desse período publicado um artigo médico que continha as primeiras descrições de diferenciação do delirium em subtipos – hipoativo ou apático e hiperativo ou agitado, conforme o estado de alerta e o desempenho motor de cada indivíduo. Um século depois, a definição e a terapêutica da doença passam a ser descritas em caráter reversível, com o estado cognitivo e comportamental associados a causas orgânicas, que levariam ao transtorno cerebral. Mas, seu diagnóstico ainda era mal formulado e pouco se conhecia sobre seus aspectos epidemiológicos, patogênicos e fisiopatológicos^{2,10,11}.

Já no século XX, precisamente na década de 40, Romano e Engel iniciaram estudos sobre a fisiopatologia do delirium, a partir da associação dos aspectos clínicos, psicológicos e eletroencefalográficos de pacientes, concluindo o mesmo como um transtorno evidenciado por testes cognitivos, associado a traçados eletrocardiográficos lentos e a quebra da homeostase cerebral^{1,2,10}.

Nos dias atuais, o delirium é descrito como uma forma aguda de disfunção orgânica, manifestando-se por meio de distúrbios cognitivos e de consciência², oscilantes e de rápido desenvolvimento; sendo para o Código Internacional de Doenças (CID), acrescentada à definição acima, o entendimento da não especificidade orgânica causal da doença, ampliando as manifestações aos déficits de percepção, comportamento motor, emocional e do ciclo sono-vigília, com intensidade entre o leve ao muito grave, com os sinais de alterações neurovegetativas, de intensidade noturna, medo, euforia e perplexidade também associados^{3,9,10,11,12}.

3.2 Fisiopatologia do delirium

Sua fisiopatologia é hipotética^{10,12,17}, multifatorial e de compreensão ainda não tão elucidada, com hipóteses atreladas à neuroinflamação, resposta ao estresse, desequilíbrio de neurotransmissores e alterações na rede neuronal⁷; com a literatura a descrevendo de forma mais precisa duas vias ocasionais, que culminam com ação final nos neurotransmissores, testadas em animais^{10,12,17}. A hipótese mais contundente, a dos neurotransmissores, afirma que por meio de uma redução metabólica oxidativa dos mesmos na matriz atencional cerebral, anormalidades de produção ou conexão enzimática ocorrem com os neurotransmissores desse grupo, gerando disfunções cerebrais com a manifestação do quadro sintomatológico em segundo plano^{7,17}.

Dentro dessa linha teórica, a acetilcolina, a dopamina e a serotonina são os neurotransmissores interligados ao quadro clínico, com os seus mecanismos relacionados a doença já descritos. No caso da acetilcolina, por inibição colinérgica central, a mesma tem a sua produção ou ligação com receptor neuronal reduzida, levando como apresentação secundária ao déficit de atenção, memória e redução de estímulos^{7,17}.

A serotonina, como outro neurotransmissor com ação indutora de delirium em níveis de produção exacerbada ou diminuta, tem por meio da síndrome serotoninérgica uma maior associação com os casos hiperativos devido a níveis elevados de sua produção, tendo como sinais taquicardia, tremor, agitação e hiperreflexia, os quais são contrários aos que caracterizam o tipo hipoativo, como a apatia e a letargia, sendo também sinais comuns a esse neurotransmissor^{7,17}.

Assim como as demais, entendida como via ocasionadora, a dopamina está relacionada à essa teoria, devido ao processo de concorrência pela penetração na barreira hematoencefálica dos aminoácidos de cadeia longa, com descrição já realizada na literatura como desencadeadora de alterações humorais e lentificação dos movimentos, ao inibir a sua produção da fenilalanina. A mesma, ao possuir permeabilidade na barreira hematoencefálica correspondente ao triptofano, torna-se o aminoácido de menor concentração encefálica nos casos de delirium hipoativo, conforme estudos em animais; tendo os níveis exacerbados atrelados aos casos de Esquizofrenia em modelos humanos^{7,17}.

Já a segunda hipótese, prediz que mediante estresse físico, comum em ambiente hospitalar, como resposta fisiológica há aumento na produção de citocinas inflamatórias, a exemplo das interleucinas 1 e 2, e do fator de necrose tumoral, as quais irão gerar disfunção cerebral com anormalidades na captação dos neurotransmissores, tendo como via final as manifestações sintomatológicas flutuantes e condizentes com o estado delirante, entendendo dessa forma sua relação com a encefalopatia aguda e a sua descrição sintomatológica^{7,17}.

Nesse sentido, como linha de estudo, os efeitos adversos do estresse estão atrelados ao delirium pela modificação na regulação das vias cerebrais, por *feedback* do sistema límbico-hipotalâmico-pituitário-adrenal (eixo LHPA), quanto a excreção de hormônios centrais em desequilíbrio. Essa hipótese prediz que altos níveis de cortisol estão associados ao comprometimento cognitivo e atencional, que são comuns ao estado delirante; podendo, dessa forma, desencadeá-lo⁷.

Sob outra perspectiva, ainda não tão bem elucidada, a isquemia cerebral parece estar associada como um fator causal do delirium, por comprovações por meio de exames de imagem de que a estenose carotídea, lesões isquêmicas corticais e intensidades elevadas de substância branca estão atreladas aos fatores de risco para a mudança cognitiva, principalmente nos casos de pós-operatório; com achados de hipofluxo cerebral nas regiões parietal e frontal⁷.

Como tentativa de entender a sua fisiopatologia, analisar os eventos etiológicos faz-se necessário, com os fatores de risco correlacionados ao desenvolvimento de delirium podendo ser divididos em basais (predisposição do indivíduo) ou em ambientais (precipitantes), sendo mais 100 deles já descritos⁷. Os fatores próprios e de caráter individual são idade, com predisposição acima de 60 anos, comprometimento cognitivo, déficits sensoriais, internações prévias e polifarmácia, com modificações pouco alcançáveis no período do internamento. Além destes fatores, o histórico de

hipertensão, a gravidade da doença na admissão e o histórico de alcoolismo também são descritos na literatura como fatores desencadeadores de delirium¹⁸.

Já os precipitantes, de ordem multifatorial, são relacionados ao ambiente hospitalar e podem compor as estratégias terapêuticas tais como procedimentos cirúrgicos, uso de fármacos, alteração do limiar algico com predisposição para associação de fármacos para analgesia, distúrbios metabólicos, restrição física, perda de sangue no intraoperatório¹³, dor mal gerenciada¹⁸, ambiente isolado e rotinas admissionais na unidade de terapia intensiva (UTI); sendo entre esses últimos, o uso de sedativos e o imobilismo, os alvos de investigação na terapia intensiva, para possível prevenção da doença^{3,9,10,11,12,15,16,17,18}.

3.3 Classificação do delirium

Atentar-se para as mudanças de humor e no ciclo sono-vigília, sinais de medo, déficit de percepção, euforia, perplexidade e alterações motoras são as alternativas iniciais para a formulação do diagnóstico da encefalopatia aguda. No intercurso da labilidade da descrição do quadro clínico, o delirium pode ser classificado conforme o comportamento motor, com a agressividade dentre os identificadores mais perceptíveis ao subtipo hiperativo, com presença de agitação e labilidade emocional também presentes^{6,7,17}.

Já o seu inverso, o quadro hipoativo, apresenta-se com letargia, lentidão, redução de respostas a estímulos e até o estado de coma aos indivíduos; sendo a esse ponto considerado um risco para a continuidade da vida^{3,9,10,11,12}. Na subclassificação temporal, o aparecimento é concomitante ao motor, denominando-o em prevalente, incidente ou persistente, de acordo com o seu referencial de surgimento e duração ao longo do internamento, a exemplo de aparecimento antecessor à admissão, durante ou permanente em toda a estadia hospitalar, respectivamente^{11,17}.

3.4 Diagnóstico de delirium em pacientes na UTI

Identificar delirium em Unidade de Terapia Intensiva ainda é uma tarefa pouco exequível em alguns países como o Brasil, por fatores que vão desde o desconhecimento do método adequado até a percepção tardia de suas manifestações³. No âmbito intensivista, estudos têm sido publicados para averiguar a viabilidade da aplicação de protocolos para os quesitos dor, sedação e delirium com o

intuito de rastreamento mais eficaz e elaboração de estratégias preventivas a esse tripé tão comum, mas ainda de difícil controle^{3,9}.

Com gatilhos como ambiente isolado, polifarmácia, restrição física, desidratação e déficits sensoriais atrelados a fatores não modificáveis^{10,11,17,19}, tem-se o rastreio da anamnese em terapia intensiva mais completo para elencar os possíveis indivíduos delirantes por meio dos profissionais de cuidados diretos, com medidas simples e alcançáveis a partir do preenchimento adequado do prontuário.

Frente à sintomatologia e aos fatores de risco que são perceptíveis a modificação ou não, diagnosticar de uma forma quantitativa as alterações cognitivas no ambiente de cuidados intensivos^{13,14,17} é crucial para tentar minimizar a sua incidência elevada – entre 70 a 87% das admissões, e taxa de mortalidade por agravamento de comorbidades ou total dependência funcional – entre 22 a 76% dos casos¹⁴. A representatividade da quantificação do estado mental no internamento está associada à aplicação de escalas de rastreamento de maior sensibilidade e fácil reprodutibilidade pelos intensivistas das mais diversas áreas de atuação, através dos itens relacionados a atenção, raciocínio lógico e estado comportamental¹³. Sua duração no ambiente de terapia intensiva, gira em torno de três dias, com tempo médio de início do quadro em 48 horas, podendo o delirium perdurar por semanas^{7,20}.

O *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) e a *Confusion Assessment Method for the ICU* (CAM-ICU) são escalas que apresentam maior acurácia^{3,11,12,21} para identificação do delirium, com aplicabilidade em paciente sob via aérea fisiológica ou artificial, em todo o mundo. Tal acurácia está associada à taxa de mortalidade, com aumento de 10% do risco relativo para cada dia de diagnóstico e à redução da função cognitiva a longo prazo²².

3.4.1 *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC)

Dentre as escalas disponíveis ao contexto nacional, a ICDSC (Método de Rastreamento de Delirium em UTI) validada por um grupo de brasileiros em 2011, a partir de oito variáveis comparadas as do dia antecessor, classifica-se como um instrumental para a estratificação e diagnóstico do delirium em ambiente de cuidados intensivos, com sensibilidade de 96% e especificidade de 72,4% com ponto de corte sugerido em 4 pontos²¹. Avaliando a presença de quesitos como falta de atenção, alucinações, alteração do estado vigil, letargia ou agitação psicomotora, discurso inapropriado ou alteração de humor, desorientação, mudança no ciclo sono-vigília e flutuação cognitiva, pontuações acima ou

equivalentes a quatro definem o paciente como delirante, com as pontuações entre um a três, classificando-o como subsindrômico^{16,19,21,22}.

3.4.2 *Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit (CAM-ICU)*

A *Confusion Assessment Method in Intensive Care* (Método de Avaliação do Estado Confusional em UTI) permite a partir de quatro blocos, diagnosticar a presença da encefalopatia aguda nos pacientes sob cuidados intensivos. Com o auxílio da *Richmond Agitation Sedation Scale* (Escala de Agitação e Sedação de Richmon - RASS, os pacientes com pontuação inferior a 4 e superior a -4 (muito agitado e sedação moderada, respectivamente) e que tenham capacidade de verbalização, são elegíveis a realização da CAM-ICU, com o entendimento de que os mesmos podem estar flutuando pelos subtipos do delirium^{13,14,19,22}.

A partir de um período observacional de 24 horas, o bloco 1 da escala questiona se há flutuação do estado mental basal, que com resposta afirmativa direciona o avaliador para o bloco 2, no qual aplica-se o teste das letras para averiguar a atenção. Solicita-se que o paciente ao ouvir a letra A em meio a uma combinação de várias letras do alfabeto repetidas, após pausa de três segundos, aperte a mão do profissional como sinal confirmativo à letra, coma menção de 10 outras no momento do teste. Quando o indivíduo possui três ou mais erros, o mesmo é direcionado aos quesitos 3 ou 4 da escala, com a confirmação de um deles diagnosticando, juntamente aos blocos anteriormente avaliados, o quadro de delirium. No bloco 3, é questionado se existe alteração do nível de consciência através da aplicação da Escala de RASS, com sinalizando alteração do nível de consciência. Caso não haja modificação do estado de “alerta e calmo” na escala, as perguntas do bloco 4 são realizadas para a averiguação do pensamento. Se dois ou mais erros estiverem presentes, o delirium é confirmado (Fluxograma 1)^{13,15,22}.

A CAM-ICU é tida como o mais sensível, entre 93% a 100%, e mais específica, com percentil entre 98 a 100, sendo reprodutível e de fácil aplicação. Por meio de quatro domínios, com perguntas que questionam o estado mental, a partir da quantidade de erros aos questionamentos realizados ao paciente^{3,9,10,11,12,21,22}.

3.4.3 *Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)*

Com a necessidade de avaliação sensorial para a sua descrição, a análise do teor de sedação aplicada é fundamental, sendo as escalas de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) e de *Ramsay* as mais utilizadas nas unidades de cuidados intensivos^{3,10,11,12,22,23}, tendo a primeira um maior uso relatado pelos estudos. Sua pontuação varia entre +4 e -5, caracterizando, dessa forma, o indivíduo como agressivo ou comatoso no momento da aplicação²³.

Em estudo realizado por Sessler et. al, ao avaliarem as escalas de RASS e Ramsay, por meio da correlação entre ambas ($r = -0,78$), comprovou validade de aplicação da RASS na população adulta de UTI²³, sendo a mesma mais utilizada devido a divergência de definição em algumas pontuações da escala de Ramsay, caracterizando de forma divergente os indivíduos sob seu uso.

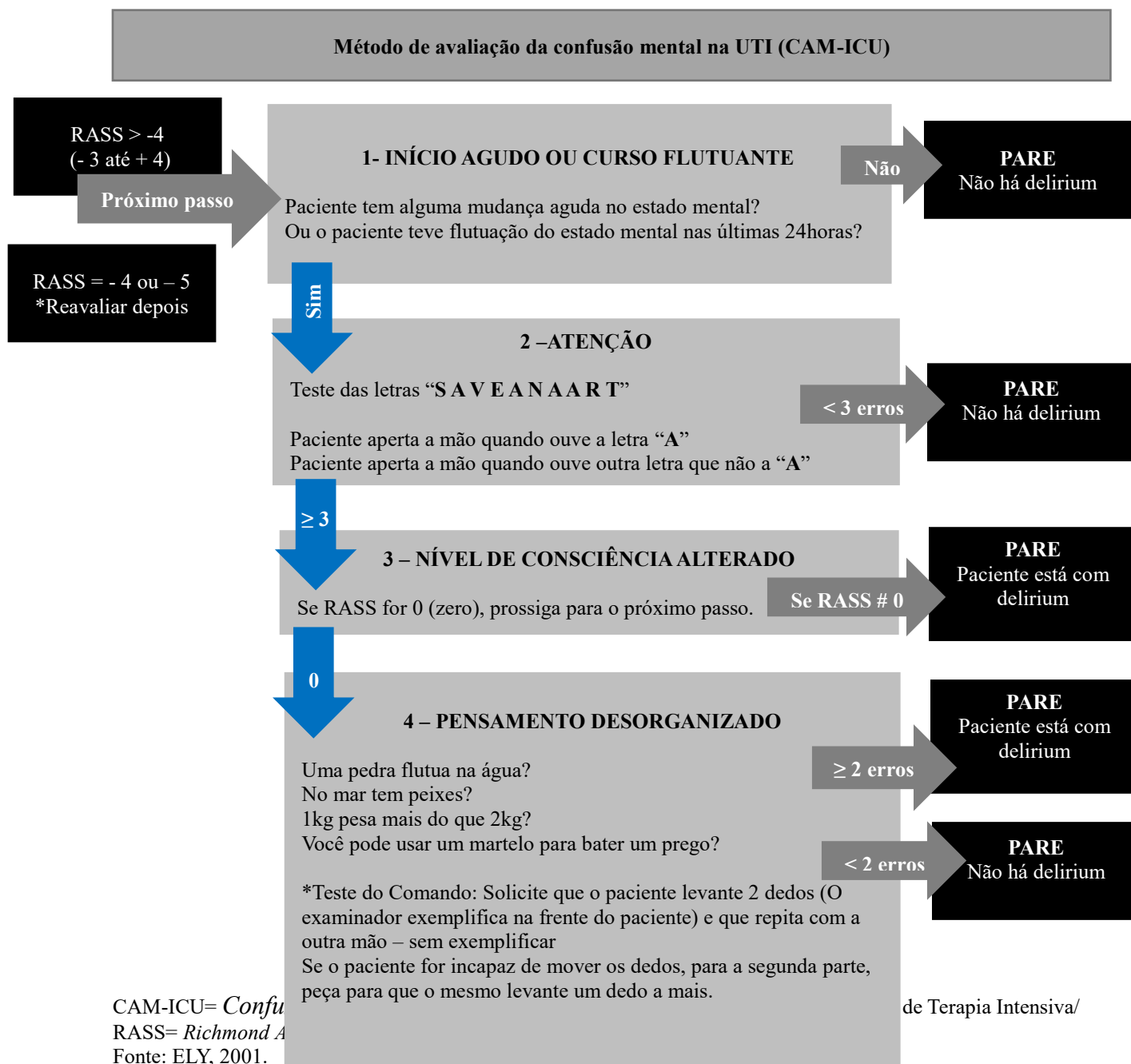
3.4.4 Fator Neutrófico Derivado do Cérebro

Como complementação investigativa, a avaliação de biomarcadores cerebrais tem sido utilizada em algumas unidades, especificamente através do Fator Neutrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e da Enolase Neurônio Específico (NSE), proteínas neuronais e das células da glia, que estão mais elevados nos indivíduos com delirium e associam-se a morte celular³; mas ainda não compoem a lista das vias de diagnóstico no Brasil.

As neurofinas são estruturas protéicas que levam à diferenciação e sobrevivência de neurônios e do processo de reformulação sináptica, que possuem síntese no retículo endoplasmático como proteínas e subdivididas em moléculas direcionadas a vesículas secretoras. As mesmas interferem em várias expressões celulares, a exemplo das genéticas para a integridade da saúde celular; mediadas pelo receptor tirosina-quinase (Trk). O BDNF como neurotrofina de elevada importância ao SNC, age na construção das redes neurais e na plasticidade neural, contribuindo para o processo de neurodesenvolvimento²⁴ e tendo sua redução associada a distúrbios cognitivos e à depressão²⁵.

Dessa forma, o rastreamento adequado pode contribuir para pormenorizar as complicações atreladas ao delirium nos ambientes intensivos, como a extubação não planejada (auto extubação ou extubação acidental), perda de cateteres, pneumonia nosocomial, tempo prolongado em suporte ventilatório invasivo, aumento no risco de comprometimento cognitivo e na taxa de mortalidade, assim como custos ampliados para a assistência que giram em torno de 16 bilhões de dólares por ano, nos Estados Unidos¹⁷.

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico de delirium na UTI através da CAM-ICU



3.5 Fármacos com ação sedativa e indução de delirium na UTI

Entendendo a realidade mundial, a literatura descreve que a maior parte dos pacientes internados em UTI estão sujeitos a diversas situações ocasionadoras de algia, agitação, medo dor, ansiedade e estresse; estando, em alguns casos, ao encargo dos fármacos o alívio desses desconfortos por meio da administração segura, sempre que necessário^{3,9,13,19}.

A partir desse racional, estudos sobre o uso de sedativos, analgésicos e a ocorrência de delirium^{1,3,10,11,12,14,19} mostram que os mesmos estão atrelados à prática de medidas não usuais e baixa evidência científica, tendo como exemplo a priorização de sedação profunda, aplicação diminuta de escalas específicas, a ausência de protocolos de sedação e a não preconização da estratégia da interrupção diária de sedativos, no processo de desmame do suporte ventilatório invasivo como as ocorrências mais descritas^{3,14,19}. Além disso, divergências nas prescrições entre países, sugestiona que a escolha do fármaco seja atrelada a familiaridade e costume, a despeito das práticas comprovadas²².

Nesse contexto de cuidados intensivos, algumas linhas classificatórias são as mais comuns para os casos de pacientes críticos; tendo como alternativa medicamentosa mais utilizada nesse cenário, os benzodiazepínicos (BDZs). Sua ação é realizada nos receptores gama aminobutírico A (GABA_A), um neurotransmissor inibitório cerebral²⁶, ampliando o seu efeito ao promover abertura dos canais de cloreto, hiperpolarizando os neurônios na região pós-sináptica, culminando com a inibição celular, amnésia, redução da ansiedade, relaxamento muscular, sedação e indutor de sono, com aplicação também nos casos de crise convulsiva como estratégia farmacológica anticonvulsivante^{13,17,18,19}. Mesmo diante da sua variabilidade farmacocinética, permeando da absorção até a excreção, os benzodiazepínicos podem, ao ser dispersos nos tecidos, atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária, tendo necessidade de biotransformação metabólica a componentes hidrossolúveis para serem excretados²⁶.

Dentro da classe de BDZs, o Midazolam (Dormonid®) é a droga de primeira escolha por possuir ação sedativa mais rápida (entre uma a duas horas)^{3,9,10}, com metabolização a nível hepático e possibilidade de estocagem nos tecidos periféricos, quando administrados de forma contínua; tendo, nos casos de pacientes idosos e portadores de disfunções hepáticas, pela garantia de recirculação sanguínea após a estocagem, um processo de despertar mais tardio, passando de horas a dias^{3,9,15,27,28}. Seus efeitos colaterais relacionam-se à perda de memória, confusão mental, falta de coordenação motora, sonolência e redução do desempenho farmacodinâmico em casos de doses mais baixas; sono profundo e dependência nos casos de doses elevadas, com crises de abstinência mais intensas devido à sua meia-vida mais curta²⁶.

Já em uma outra linha, o Propofol (Diprivan®), derivado do alquifenol descoberto na década de 70²⁹, possui ação ligante a inúmeros receptores do Sistema Nervoso Central (SNC), a exemplo do GABA_A, receptores nicotínicos e muscarínicos^{3,9}, estando esses últimos relacionados a acetilcolina (mAChRs)

e desenvolvendo dessa forma ação anticolinérgica. O mesmo atua também de forma depressora na transmissão excitatória, agindo no N-metil D-Aspartato (NMDA) do receptor de glutamato, bloqueando os canais de cálcio de forma gradativa e inibindo as correntes de sódio dependentes de voltagem. Sua ação hipnótica é acelerada, com potencial de ação em torno de um minuto e 40 segundos, a dosagens de 2,5mg/Kg, por cinco a 10 minutos de duração; tendo por seu alto teor de solubilidade lipídica, alta taxa de expurgação²⁹.

Por sua característica lipossolúvel, o Propofol possui uma meia-vida inicial de oito a 30 minutos, redistribuindo-se pelo corpo por uma hora e 10 minutos, com sua eliminação em torno de quatro a 23 horas, indicativa de perfusão limitada. Sua conjugação é hepática em substratos de glucuronideo e sulfato, os quais são excretados e inativados via sistema renal^{29,30,31}. Tal fármaco, mesmo não atuando diretamente como indutor de analgesia, pode agir no sistema nervoso autonômico (SNA), promovendo redução da estimulação dolorosa e efeito anestésico; com os pacientes obtendo retorno sensorial mais rápido, não ultrapassando 40 minutos^{3,9}.

Dentre os efeitos ao SNA não relacionados ao potencial sedativo, há as ações comprovadas nos receptores muscarínicos (M1 a M5), com redução da frequência cardíaca mediante efeito cronotrópico negativo nos miócitos ventriculares, ao bloquearem os receptores M2²⁷; hipotensão por redução da pressão arterial sistólica, pressão arterial média e pressão arterial diastólica em torno de 25 a 40%, com tais efeitos acentuados em indivíduos hipovolêmicos, devido ao potencial vasodilatador inerente ao fármaco, por meio da redução do reflexo barorreceptor²⁶; e demais decorrências que se assemelham às dos benzodiazepínicos, com acréscimo da ação antiemética que o mesmo desenvolve^{3,9}. Tais repercussões, principalmente ao sistema cardiovascular, elevam os custos do internamento pela necessidade de terapias adjuvantes a melhora clínica²⁹.

Como outra alternativa à sedação descoberta na década de 60, o Citrato de fentanila (Fentanil®) foi utilizado pela primeira vez em 1963, na Europa, como um medicamento opioide para analgesia, tornando-se desde então um dos fármacos mais utilizados no mundo. Por sua ação estimuladora nos receptores μ , presentes nas lâminas III e IV do córtex cerebral, no tálamo, substância cinzenta periaquedutal, substância gelatinosa e trato gastrointestinal, o mesmo desempenha função reguladora à nocicepção, ao ciclo respiratório e ao trajeto intestinal²⁹; tendo atrelado a ocorrência dos seus efeitos uma interdependência à dosagem utilizada e ao método de administração, com variações de minutos a horas^{5,29,30,31,32,33}.

Assim como outras substâncias opiáceas, o Fentanil® desencadeia manifestações como náusea, êmese, tontura, fadiga, depressão respiratória e em alguns casos, por doses elevadas, apneia, bradicardia e perda da consciência. Sua metabolização dá-se, principalmente, por via sistema isoenzimático do citocromo P450 humano (CYP3A4), possibilitando interações medicamentosas que alteram o seu desempenho; sendo comercialmente disponibilizado como sal citrato e em solução aquosa, com alta lipossolubilidade. Comumente utilizado em cirurgias para controle algico no perfil clínico-cirúrgico cardiovascular, esse fármaco possui meia-vida de 219 minutos, pode desempenhar efeito sedativo quando empregado em doses altas (50 a 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$), por ação via SNC, sendo substituto a outros opioides empregados durante as cirurgias^{33,34}. Sua metabolização ocorre por via hepática em um composto inativo, excretado pela urina por dias⁴.

Como evento indesejado à sua utilização, mediante expressão dose-dependente, a rigidez torácica pode ocorrer em muitos casos após a administração intravenosa e de forma rápida, não sendo observada sob a ingesta oral, transdérmica, intranasal ou sublingual da droga³³. Há também casos relatados de constipação não associados ao tipo de administração, mas menos frequentes que os demais medicamentos da sua classe terapêutica⁵.

Semelhante aos BDZs, os Barbitúricos (Fenobarbital/Gadernal®, Barbitol/Veronal®, Tiopental/Delvinal®) são utilizados como agentes sedativos ao produzirem depressão do Sistema Nervoso Central, sob via cinética ao GABA_A como agonistas; sendo utilizados para sedação e analgesia na década de 60, e mantendo uso como antiepiléptico, atualmente. No entendimento do seu mecanismo de ação, esses fármacos ligam-se de forma inespecífica aos subreceptores ômega tipo 1 e 2, com predileção aos GABA ômega 1, desencadeando efeitos hipnóticos e cognitivos, psicomotores, relaxantes a musculatura e depressores ao sistema respiratório³⁵. Com metabolização hepática e excreção urinária, sua meia-vida é dependente da distribuição do fármaco sobre os tecidos, da sua solubilidade aos lipídeos, via de administração e tempo de ação, variando de 15 a 60 minutos nos casos mais rápidos e 10 a 12 horas para os mais prolongados³⁶.

Devido a sua afinidade aos receptores ômega, os barbitúricos podem atuar sob áreas anatômicas relacionadas ao mecanismo do sono, com maior ação hipnótica e menores efeitos colaterais, a exemplo da região hipotalâmica pré-óptica ventro-lateral (VLPO) e dos núcleos supraquiasmáticos (NSQ). A VLPO é um dos locais cerebrais com alta concentração de neurônios inibitórios gabaérgicos

e gabaminérgicos, onde os agonistas receptores GABA_A atuam. Já os NSQ localizam-se acima do quiasma óptico, bilateralmente, no hipotálamo anterior e representam o nosso sistema biológico responsável pela demanda cíclica e temporal do organismo, assim como do ciclo sono-vigília³⁵.

No último subgrupo de sedativos, a Dexmedetomidina (Precedex®) é um fármaco que age nos receptores α_2 adrenérgicos^{3,9}, os quais são encontrados em diferentes localidades centrais e periféricas a nível cerebral; podendo ainda serem encontrados no fígado, rim e pâncreas com funções fisiologicamente estabelecidas. Tais receptores podem ser pré-sinápticos e atuarem na regulação de noradrenalina e adenosina trifosfato (ATP), em detrimento de uma retroalimentação negativa; e pós-sinápticos, promovendo vasoconstrição ao estarem alocados na musculatura lisa vascular. Possuem alta seletividade quando comparados aos receptores α_1 , em torno de 1600:1, sendo importantes na indução analgésica pelo *locus coeruleus* e pelo núcleo noradrenérgico para a modulação do ciclo sono-vigília via SNC. Seu uso em humanos alocados em unidades de cuidados intensivos foi aprovado em 1999, pela *Food and Drug Association* (FDA), por um tempo estimado de até 24 horas de infusão, devido a sua rápida fase de distribuição e meia-vida de aproximadamente seis minutos^{37,38}.

Sua ação sedativa é dose dependente e dá-se pela diminuição dos níveis de noradrenalina, via ativação dos receptores α_2 adrenérgicos, no *locus coeruleus*; resultando no aumento da atividade de interneurônios inibitórios, levando a depressão do SNC, com início em 30 minutos de administração. A biotransformação desse atuador cerebral é de cunho hepático, com 95% da excreção sendo por via urinária e 5% nas fezes; sendo por seu efeito vasoconstrictor e subsequente gerador de hipotensão arterial grave, com efeito contrário temporário durante sua infusão, um delimitador de uso aos perfis de indivíduos acima de 65 anos e com insuficiência hepática. Atualmente, a sua utilização é comum a períodos superiores a 48 horas, em casos de cirurgias de grande porte, com início de atuação após quatro minutos de infusão contínua, perdurando por até quatro horas e 10 minutos mesmo depois de oito horas já infundida^{37,38}.

Aos demais efeitos inesperados ao uso deste fármaco, estão a ansiólise semelhante à dos benzodiazepínicos; analgesia, ao ativarem os receptores pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas a nível medular; bradicardia pela inibição da exocitose da noradrenalina; vasodilatação das coronárias devido a produção de óxido nítrico no endotélio; xerostomia; e hiperglicemia por inibição de insulina pelas células β pancreáticas^{37,38}.

Nesse sentido, entender a farmacodinâmica, a farmacocinética e a dosagem necessária para que de forma individualizada, as reações adversas sejam pormenorizadas é uma das tarefas mais difíceis de serem executadas. Os efeitos potencializadores e inibitórios são reportados na literatura conforme a combinação de medicamentos com ação sedativa, sendo os agonistas dos receptores GABA em conjunto com os opioides associados à maior indução à depressão sensorial^{16,40,41,42,43}, com tal fato sendo pormenorizado mediante a administração de agonistas dos receptores GABA com um agonista do receptor $\alpha 2$ adrenérgico⁶. Por meio de ações múltiplas, compreender as mesmas e isolá-las em cada droga por levar de horas a dias, exigindo acompanhamento constante à beira leito por uma equipe capaz de identificar os mínimos sinais divergentes à normalidade.

Quadro 1. Fármacos com ação sedativa comumente utilizados na UTI.

	Midazolam	Propofol	Citrato de Fentanila	Dexmedetomidina	Barbitúricos
Mecanismo de ação	Agonista receptor GABA	Agonista receptor GABA, nicotínicos e muscarínicos	Agonista receptor opióide	Agonista receptor alfa-2 adrenérgico	Subreceptores ômega 1 e 2
Início de ação (min)	0,5 – 5	0,5 – 1	2 – 5	5 – 10	10 - 15
Meia-vida de eliminação	1,5 a 2,5 horas	30 a 60 min	3,5 horas	2,25 horas	15min a 12 horas
Dose inicial (intravenosa)	0,02 – 0,8 mg/Kg	0,05 – 1 mg/Kg	0,5 – 2 μ cg/Kg	1 μ cg/Kg em 10min	≥ 60 mg/min
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Eliminação	Renal	Renal	Renal	Renal (95%) e Intestinal (5%)	Renal
Benefícios	Reversibilidade	Curta duração	Reversibilidade	Preserva a estrutura do sono	Variabilidade de duração
Efeitos colaterias	Depressão ventilatória e hemodinâmica, agitação ou sonolência	Hipotensão, Depressão ventilatória	Depressão ventilatória, hipotensão, rigidez torácica, alteração da motilidade intestinal	Bradicardia	Depressão ventilatória, depressão cardíaca.

Fonte: BAGATINI, 2002; VILELA, 2003; AZEVEDO, 2004; MORITZ, 2005; BROWN, 2013; KALIBALIK, 2014; READE, 2014; BALAS, 2015; BURRY, 2017.

3.6 Estratégias terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas para controle do delirium em UTI

Tão importante quanto os avanços tecnológicos para a melhoria da assistência em terapia intensiva, um plano terapêutico multiprofissional se faz necessário, visando a redução das reações inesperadas e maléficas causadas pelo processo de internamento, a exemplo das alterações sensoriais e cognitivas^{18,19,21,24,45,46,47}. O delirium como doença susceptível de ocorrência no período de estadia hospitalar, em ambientes reclusos, tem probabilidade ampliada, sendo necessária uma revisão minuciosa das estratégias terapêuticas frente ao seu curso^{18,20,45}.

Como medidas farmacológicas, medicamentos que priorizem a redução dos sintomas e/ou o tempo de alteração cognitiva são utilizados nos perfis de pacientes delirantes, como antipsicóticos, agonistas dos receptores α_2 , inibidores de colinesterase, estatinas e corticosteroides⁷. Mas, mesmo com comprovação literária quanto ao uso e eficácia nos delirantes, uma prescrição individualizada ainda é imprescindível para que outras reações adversas não sejam somadas ao quadro já instalado^{10,11,12,45,46}.

Protocolos de sedação também são descritos como medida farmacológica à redução dos casos de delirium por meio dos ajustes de fármacos, os quais devem ser elencados conforme os perfis clínicos e fisiológicos mais propensos a cada substância. A dosagem ideal, o tempo de uso, via de administração, desmame e a possibilidade de associação com outras drogas são requisitos importantes a um protocolo, enaltecendo a obrigatoriedade de retirada diária do fármaco para avaliação sensorial, permitindo um possível retorno mais precoce ao nível de consciência basal e à retirada do suporte ventilatório invasivo, nos casos dos indivíduos sob via respiratória artificial^{10,11,14,19,39,45}. Mas, tal interrupção diária somente se torna válida quando há concomitante redução de dose injetada continuamente, com aplicação a populações específicas e de forma comparativa²².

Dentro do contexto de melhoria do delirium, os quesitos não farmacológicos e estruturais que podem ser aplicados diariamente, envolvem a reestruturação do ambiente intensivista, permitindo a localização temporo-espacial dos pacientes por meio do uso de objetos como calendários e relógios nas paredes, painéis com imagens comuns a lugares conhecidos, presença de janelas para a distinção diurna e noturna, restrição luminosa no período da noite para um ciclo sono-vigília com poucas perturbações e a colocação de objetos pessoais ou fotografias de familiares^{14,19,21,45,46}. Todas essas alternativas são identificadas como fatores de risco modificáveis e passíveis de serem pormenorizados.

No quesito interpessoal e humano, o contato direto com a equipe e/ou com os membros da família configura-se como rotina a ser instituída para tratar o delirium, entendendo-se que tal medida tem como princípio a ampliação sensorial e perceptual que a interação social proporciona aos envolvidos^{13,39}, sendo a troca de informações por meio do diálogo entre os àqueles que pertencem ao grupo de convívio dos pacientes, o gatilho dessa teoria. A flexibilização dos horários de visita diurno e noturno é uma das estratégias que melhor possibilita a interação do paciente com seus familiares, configurando-se como um dos itens terapêuticos mais viáveis. A duração relativamente curta, 30 minutos a uma hora, com extensão a mais uma hora em alguns casos, associada a alguns perfis clínicos de pacientes nos pontos extremos do delirium, estado comatoso ou agressividade com risco de lesão a terceiros, que são acompanhados por familiares ou responsáveis são pontos relacionados aos critérios de extensão de visita a serem questionados quanto ao seu verdadeiro efeito preventivo, prazo e eficácia quando agrupada a outras terapias⁴⁶.

Logo, ao saber desses aspectos de dependência estrutural e organizacional, a prática da mobilização precoce torna-se uma das estratégias não farmacológicas mais viáveis à equipe multiprofissional no âmbito do intensivismo, já que a síndrome do imobilismo, atrelada aos sinais de perda de força muscular, descondicionamento físico^{9,12,13,28,39,44,45,49,50} e restrição ao leito, tem associação secundária ao delirium, relando-se com um prognóstico funcional diferenciado a maior incapacidade e consequentes períodos prolongados de reabilitação física^{3,9,13,23,28,39,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54}.

3.7 Funcionalidade

No ano de 1976, a Organização Mundial de Saúde visando ampliar os conhecimentos sobre as morbidades, publicou a *International Classification of Impairment, Disabilities and Handicaps* (ICIDH), traduzida como Classificação Internacional das Deficiências, Incapacidades e Desvantagens, sendo revista e republicada em 2001 como Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF)⁵⁵. A mesma descreve, sob a ótica da saúde, a funcionalidade e a incapacidade como não somente consequências da doença, mas também pelas conformações biológica, individual e social⁵⁶.

Nesse documento, o termo funcionalidade é descrito globalmente como a interação entre os elementos do corpo, suas funções e estruturas, com as atividades e participação do ser humano nos processos sociais, pontando os aspectos positivos dessa relação no caráter interpessoal e com o ambiente⁵⁷.

Sobre a análise biopsicossocial, tal termo sofre a influência de três dimensões que em conjunto também auxiliam a sua descrição: *disability* (incapacidade), compreendida como qualquer restrição ou perda de habilidade no desempenho de tarefas básicas; *impairment* (deficiência), tida como qualquer perda ou alteração nos órgãos, sistemas e estruturas do corpo; e *handicap* (desvantagem), entendida como adaptação do indivíduo ao ambiente que resulte da deficiência e incapacidade^{56,57}. a

Já no aspecto epidemiológico, a funcionalidade é influenciada pelas barreiras ambientais, quanto às estruturas geográfica, tecnológica, física e cultural da doença, com maior carga quando há cronicidade, a qual acarreta elevados gastos pessoais e aos sistemas de governo, culminando com a piora na qualidade de vida dos indivíduos⁵⁷.

3.8 Mobilização precoce e delirium

Como outra tarefa da equipe multiprofissional, principalmente da assistência fisioterapêutica, a mobilização já é citada como ferramenta de baixo custo e como terapia alternativa para a melhoria dos quadros de delirium, sejam eles hipoativos ou hiperativos^{14,21,23,45,46}. A retirada do leito, assim como as alterações posturais visam o melhoramento do sistema somatossensorial, incluindo a propriocepção e atenção, frente às atividades demandadas. Rolar no leito, sentar, ficar de pé e caminhar, são exemplificações das posturas que os pacientes são submetidos em meio a execução de exercícios para os aparelhos cardiorrespiratório e osteomioarticular, tão afetados pelo imobilismo e pelo processo do internamento. Redução do tempo de ventilação mecânica, otimização das condições clínicas iniciais, melhoria do status funcional, diminuição da estadia hospitalar e redução da taxa de morbimortalidade são listadas como as consequências diretas resultantes desse artifício terapêutico para o delirium^{40,478,51}.

A retirada precoce do leito, ponto eficaz da estratégia terapêutica, é benéfica para os pacientes em estado confusional agudo, a despeito da possibilidade de maior interação com o meio espacial e pessoas, readaptação da funcionalidade prévia, melhoria da fraqueza muscular e treino de independência para a exequibilidade das posturas condizentes às atividades de vida diária mais comuns. De forma segura e com boa tolerância, é com a fisioterapia motora, descrita na literatura como ações que incluem alternância de decúbito e o posicionamento terapêutico no leito^{3,13,21,28,39,44,45,48,49,50}, exercícios passivos, ativo-assistidos e ativo livres, com o uso de ciclo

ergometria e de modulações eletro estimulantes; treino de atividades de vida diária e posturas funcionais como sedestação, ortostase, marcha estacionária e deambulação^{3,9,12,17,44,45,48}, que os aspectos inerentes ao imobilismo e ao delirium podem ser reduzidos ou sanados.

A diretriz sobre dor, sedação e delirium publicada em 2018, discute os vários desfechos relacionados ao uso de sedativos, dentre os quais a alteração da funcionalidade em decorrência do delirium, que não se mostrou evidente nos 48 estudos analisados pelos autores¹⁶. Mas, os mesmos enaltecem que medidas não farmacológicas combinadas, demonstraram menos alterações cognitivas nos pacientes sob cuidados intensivos, com as estratégias de reabilitação no âmbito fisioterapêutico traduzidas pela mobilização eficazes no tratamento da encefalopatia aguda^{1,16}.

Para o diagnóstico de funcionalidade em terapia intensiva, instrumentos que avaliam de forma fracionada o grupamento osteomioarticular são utilizados, a exemplo da força muscular periférica e da amplitude de movimento. Nesse contexto, medidas padronizadas, de fácil aplicabilidade e que promovam a avaliação da função do aparelho locomotor globalmente são escolhidas na terapia intensiva, objetivando a construção de plano terapêutico mais eficaz e enaltecendo de melhoria de funcionalidade^{50,51}.

A *Functional Status Score for the ICU* (FSS-ICU) traduzida para o português como Escala de Estado Funcional para a UTI é uma das ferramentas utilizadas para a avaliação da funcionalidade de pacientes internados sob diferentes perfis intensivos, criada por Zaniti et al, em 2010 e adaptada a versão brasileira em 2017, por Silva et al. A mesma avalia o desfecho físico a partir de cinco tarefas funcionais – rolamento, transferência de supino para sentado, postura sedestada, transferência de sentado para ortostase e deambulação, em caráter ordinal de zero a sete, em cada bloco executado⁵². Já validada e com poder de predição de alta hospitalar, essa escala necessita de treinamento para a redução de vieses quanto à necessidade de auxílio do paciente às tarefas, já que sua pontuação é subjetivada a numerações – inferior a 25%, entre 26 a 74% e igual ou acima de 75%⁵².

4.0 Material e Métodos

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal (Figura 1), realizado nas UTIs adulto estendido às enfermarias de um hospital de média e alta complexidade da rede pública estadual de saúde da Bahia, sob a totalidade de 72 leitos dispostos pelas unidades Geral I (22 leitos), Geral II (10 leitos), Cardiovascular (30 leitos), Cirúrgica (10 leitos); sendo inclusos indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que apresentassem capacidade verbal para a aplicabilidade das escalas e que tivessem feito uso de algum fármaco com ação sedativa por mais de 24 horas - entre RASS +2 e -2, com descrição de administração endovenosa em prontuário (prescrição médica) ou visualização via bomba de infusão como solução.

Foram excluídos os pacientes que possuíam patologias e/ou cirurgias em crânio/face que comprometiam a comunicação verbal para a aplicação das escalas, distúrbios cognitivos prévios, amputações uni ou bilaterais de membros inferiores, disfunções neurológica, renal e hepática descritas em prontuário; via aérea artificializada com traqueostomia plástica ou metálica (pela ausência de válvula fonatória) e que tinham sido admitidos por meio de transferência hospitalar externa.

O estudo foi realizado por duas pesquisadoras (a fisioterapeuta pos-graduanda e uma estagiária/discente), com as escalas e dados coletados somente por ambas, devidamente treinadas e

após realização de estudo piloto. As escalas foram aplicadas duas vezes (uma na UTI e outra na enfermaria) no mesmo paciente para acompanhamento dos objetos do estudo, priorizando turnos de coleta equivalentes entre unidade de cuidado intensivo e enfermaria, pela possibilidade de influência do ciclo sono-vigília no desempenho.

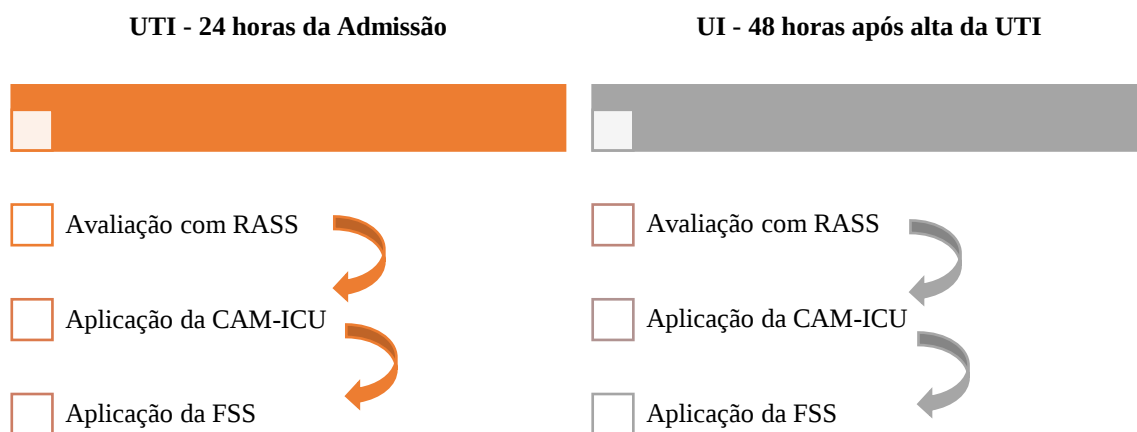


Figura 2. Sequenciamento da aplicação das escalas nos locais de coleta de dados, Salvador, 2020.

UTI= Unidade de Terapia Intensiva/ UI= Unidade de Internação (Enfermaria)

Os dados foram coletados, como fonte primária, por meio de ficha de avaliação de própria autoria e de escalas, entre junho de 2019 e segunda quinzena de outubro de 2020, sendo no primeiro mês realizado um estudo piloto para aperfeiçoamento da aplicação das escalas e entendimento das rotinas das unidades intensivas. Conforme o motivo do internamento, ocorrência de procedimentos e seus respectivos desfechos, os pacientes admitidos tornavam-se inicialmente elegíveis, não seguindo uma linearidade em seu quantitativo ao alternar-se durante os meses iniciais – 60 indivíduos incluídos nos seis primeiros meses e 44 nos últimos cinco meses, com momentos de interrupção, variando entre três a cinco dias na semana, devido a baixa rotatividade e permanência dos participantes na mesma unidade. Durante quatro meses, houve interrupção na coleta de dados pela modificação do perfil admissional dos pacientes no hospital, de abril a julho de 2020, pela infecção sistêmica e em caráter pandêmico ocasionada pelo vírus SARS-Cov-2, alterando, a exemplo, o fluxo de cirurgias (somente em caráter urgente/eminente de morte e as oncológicas, pelo risco de agravamento da doença em curso, estavam sendo realizadas), as estruturas das unidades para o recebimento dos pacientes infectados (UTIs, como a Cirúrgica, foram designadas como “unidades COVID”, exigindo paramentação adequada segundo as orientações do Ministério da Saúde), e limitando os atendimentos mesmo não sendo um hospital de referência oficial da rede estadual de saúde.

A coleta ocorreu em dois momentos (durante o internamento na UTI – após 24 horas da admissão, nos casos permissivos, e na enfermaria – após 48 horas da alta da UTI) para averiguação da permanência ou não do delirium, nos pacientes em ventilação espontânea. Nos indivíduos sob suporte ventilatório invasivo, a coleta na UTI ocorreu após 24 horas da realização da extubação, mediante condições clínicas para tal. Primeiramente foi preenchida uma ficha de avaliação com dados socioeconômicos, clínicos e referentes ao internamento do paciente, incluindo o tipo de fármaco com ação sedativa utilizado e outros medicamentos regulares ou não, por possível interação medicamentosa através de fonte secundária. Após o preenchimento, aos pacientes selecionados, foram aplicadas as escalas de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS), *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) e a *Functional Status Score for the Intensive Care Unit* (FSS-ICU), nos dois momentos acima descritos em caráter comparativo.

Como ferramenta, a Escala de Agitação e Sedação de Richmond (Escala de RASS) avaliou o estado comportamental dos indivíduos sob uso de sedativos ou fármacos com efeito equivalente, pontuando-os entre 4 e -5, conforme alocação após anamnese. Na pontuação considerada normal – zero (0), os indivíduos foram classificados como “alerta e calmo”, com alternâncias para mais – quatro (4): combativo, três (3): muito agitado, dois (2): agitado, um (1): inquieto, e para menos – menos um (-1): sonolento, menos dois (-2): sedação leve, menos três (-3): sedação moderada, menos quatro (-4): sedação intensa e menos cinco (-5): não desperta, não identificando variação comportamental²³.

Já a *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) diagnosticou a presença de delirium, nos pacientes sob cuidados intensivos, a partir de quatro blocos. Com o auxílio da Escala de RASS, os pacientes com pontuação inferior a 4 e superior a -4 (muito agitado e sedação moderada, respectivamente) e que tinham capacidade de verbalização, foram elegíveis à aplicação da CAM-ICU, com o entendimento de que os mesmos poderiam estar flutuando pelos subtipos da encefalopatia aguda. Após um período observacional de 24 horas de internamento, os pacientes na pontuação RASS maior que -4 ou menor que +4, foram questionados no bloco 1 da escala sobre a flutuação do estado mental basal, que com resposta afirmativa direcionou a avaliadora para o bloco 2, no qual aplicou-se o teste das letras para averiguar a atenção, solicitando-se que o paciente ao ouvir a letra A, em meio a uma combinação de várias letras do alfabeto repetidas, após pausa de três segundos, apertasse a mão do profissional como sinal confirmativo à letra, a qual foi mencionada 10 vezes no momento do teste. Quando o indivíduo possuiu três ou mais erros, o mesmo foi direcionado aos quesitos 3 ou 4 da escala, com a confirmação de um deles diagnosticando, junto aos blocos anteriormente avaliados, o

quadro de delirium. No bloco 3, foi avaliada a existência de alteração do nível de consciência através da aplicação da Escala de RASS, para sonolência ou agitação, sinalizando alteração do nível de consciência. Com a não modificação do estado de “alerta e calmo”, na escala de RASS, as perguntas do bloco 4 foram realizadas para a averiguação do pensamento. Quando dois ou mais erros foram presentes, o delirium foi ao final confirmado⁴⁸. Como no presente estudo não houve objetivo de avaliar o espectro clínico de apresentação do delirium, seus subtipos não foram citados e levados a análise após aplicação da CAM-ICU.

A mobilidade dos indivíduos foi avaliada por meio da Escala de Estado Funcional para a UTI (FSS-ICU), que classificou o *status* funcional, a partir da análise de cinco posturas realizadas com ou sem o auxílio do terapeuta. De forma progressiva, analisou-se a capacidade de rolamento (mudança de decúbito), transferência de decúbito lateral para sedestação, manutenção da postura sentada (sedestação beira leito), a transferência de sentado para de pé (sedestação para ortostase) e da ortostase para deambulação; sendo zero (0) definido como incapacidade para a execução da tarefa por fraqueza, um (1) como dependência total, dois (2) como assistência máxima – paciente realizando 25% ou menos do trabalho, três (3) como assistência moderada – o paciente realizando entre 26 a 74% do trabalho, quatro (4) como assistência mínima – o paciente realizando 75% ou mais do trabalho, cinco (5) como apenas supervisão do trabalho, seis (6) como independência modificada – o paciente utiliza auxiliares de marcha, e sete (7), como independência total⁵². A pontuação final foi constituída pelo somatório dos oito possíveis pontos atribuídos às cinco tarefas, sendo os maiores valores relacionados ao estado de maior independência, com um escore máximo de 35 pontos sinalizando independência completa⁵², não possuindo ponto de referência para caracterização de “declínio funcional” com relato na literatura^{58,59}, até o momento da realização dessa escrita mas com inferências de escores preditivos de alta hospitalar^{60,61}, não sendo passível de comparação com os objetivos analisados.

No presente estudo, para a facilitação da análise de dados pelo *software* e para melhor descrição das tabelas, os valores obtidos na escala FSS foram descritos em intervalos (0-15, 16-25, 26-35), justificáveis matematicamente pela definição dos escores em soma. A atribuição de valores entre zero (incapacidade de execução) a três (auxílio moderado) às cinco categorias (intervalo 0-15) caracterizou os indivíduos como dependentes funcionais totais a dependentes moderados para as atividades motoras, entre quatro (assistência mínima) a cinco (execução supervisionada por um terapeuta) às

posições (intervalo 16-25) definiu-os como dependentes mínimos e entre cinco a sete (independente total) como independentes funcionais (intervalo 26-35).

Todos os pacientes avaliados possuíam prescrição de fisioterapia em prontuário, descrita como “Fisioterapia Respiratória e Motora” a ser executada durante os três turnos (manhã, tarde e noite) na UTI e dois turnos (manhã e tarde), na Enfermaria, sem protocolos de mobilização descritos em prontuários ou frequência de condutas cinesiológicas executadas como posicionamentos, séries, repetições e assistência do fisioterapeuta e demais membros da equipe para realização das mesmas.

O cálculo amostral foi realizado pelo programa *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* (OpenEpi) com base nas incidências de delirium no ambiente de cuidados intensivos e do mesmo em pacientes sob uso de sedativos neste cenário, conforme base literária de 66% e 37%⁴, respectivamente, totalizando 104 pacientes, com um poder de 80%. O banco de dados foi redigido no programa computacional Microsoft® Excel e as análises estatísticas foram realizadas com o *Software for Statistics and Data Science* (Stata®) versão 15.0.

As variáveis independentes do estudo foram sexo, idade em anos, escolaridade, comorbidades como hipertensão, diabetes e dislipidemia; tabagismo; doenças pulmonares, cardíacas e osteomioarticulares pré-existent; realização de atividade física, conforme questionamento sobre a execução ou não de alguma atividade física regular; e locomoção inferida como pergunta sobre a necessidade ou não prévia de um indivíduo ou auxiliar de marcha (muleta, bengala ou andador) para deambular, sendo classificado como independente, independente modificado ou dependente parcial; motivo do internamento em clínico ou cirúrgico. E as variáveis dependentes foram tipo de via aérea; tipo de fármaco sedativo utilizado em bomba de infusão/via endovenosa, dosagem e dias de uso; UTI em que o paciente estava alocado; existência de delirium pela escala CAM-ICU quanto à existência de delirium; *status* funcional pontuado pela escala FSS; tempo de internamento na UTI e turno de coleta das escalas.

As variáveis categóricas (sexo, escolaridade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, tabagismo, doenças pulmonares, doenças cardíacas, doenças osteomioarticulares, realização de atividade física, atividades de vida diária, locomoção, motivo do internamento, intervalada na escala FSS na UTI e na UI, turno da coleta de dados na UTI e na UI) foram expressas em frequências absoluta e relativa pelo teste Qui-quadrado. Já as quantitativas (idade, dosagem do fármaco, dias de

uso do fármaco e tempo de internamento na UTI) foram descritas como medidas de tendência central e dispersão, com a avaliação da normalidade de distribuição realizada pelo teste de Shapiro Wilk.

Para a verificação das associações entre os grupos (delirium e não delirium) com as possíveis variáveis (sexo, idade como faixa etária, doenças previamente existentes, sedentarismo, causa do internamento, via aérea no momento da admissão e tipo de sedativo utilizado), foram utilizados o teste Qui-quadrado e Exato de Fisher; assim como, para a avaliação do perfil funcional e da permanência do estado de delirium durante a hospitalização, com os dados também apresentados através do Risco Relativo (RR) com Intervalo de Confiança (IC) de 95%. A descrição dos medicamentos com ação sedativa mais relacionados ao desenvolvimento de delirium, a despeito de dosagem e tempo de uso, foram analisados pelo teste de Mann-Whitney mediante comparação entre grupos (delirium e não delirium), e o coeficiente de correlação de Spearman para averiguar os efeitos dos fármacos quando associados, a um $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

O projeto de pesquisa foi submetido a Plataforma Brasil e aprovado conforme Parecer número: 3.340.494 00, com os pacientes concordantes com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.0 Resultados e Discussão

Durante os meses de junho de 2019 a outubro (primeira quinzena) de 2020, foram admitidos 4437 pacientes nas unidades de cuidados intensivos, subtraindo-se o quantitativo de pacientes entre abril e julho de 2020 (717) não passível para amostra, foram totalizadas 3720 admissões, sendo 729 na unidade cirúrgica, 838 na unidade geral I, 341 na unidade geral II e 1812 na unidade cardiovascular. Destas, 3370 foram inelegíveis durante o intercurso do estudo, 350 pacientes tornando-se inicialmente inclusos, com uma variação de coleta entre cinco a dez pacientes por semana. Após a modificação de desfecho durante o tempo de internamento na UTI a óbito (65), via aérea por traqueostomia (43), diagnóstico de disfunções renal em uso ou não de maquinário para filtração - Hemodiálise (55), amputações de pododáctilos e demais segmentos das articulações tornozelo-pé (40) e disfunção hepática (35), além de recusa à participação (8), 104 pacientes foram inclusos no estudo (Figura 2).

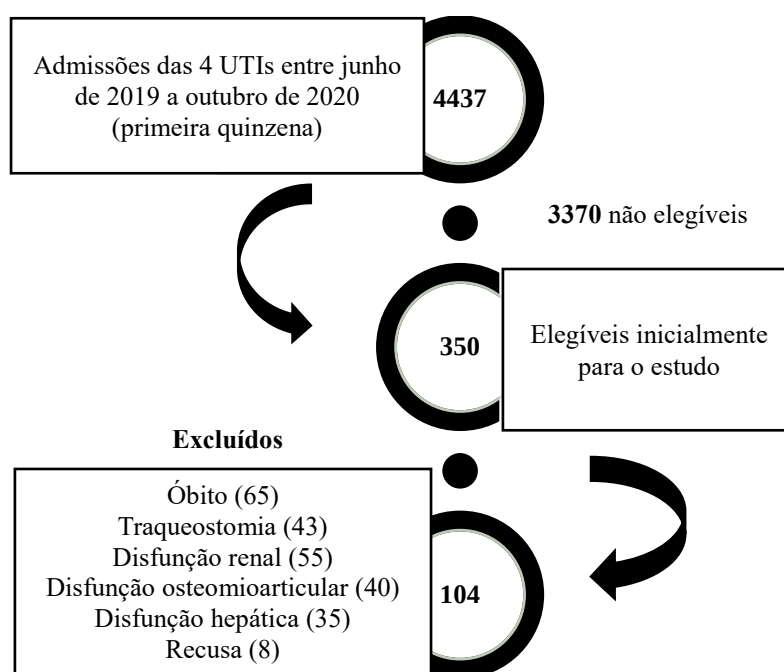


Figura 3. Fluxograma dos pacientes elegíveis para o estudo, Salvador, 2020.

UTI = Unidade de Terapia Intensiva

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

Dos 104 pacientes estudados, 57 (53,2%) eram do sexo masculino, com média de idade de $59,7 \pm 15,3$ anos e 49 (47,1%) referindo o ensino médio completo como graduação escolar. Destes indivíduos, 49% possuíam hipertensão arterial sistêmica, 28,8% diabetes, 16,3% dislipidemia, 16,7% doenças pulmonares prévias e 79,8% negaram tabagismo (Tabela 1).

Tabela 1. Dados sociodemográficos dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (n=104).

Variáveis	N	%
-----------	---	---

Idade (média ± DP)	59,7 ± 15,3	
Dias de internamento	5,4 ± 3,3	
Sexo		
Masculino	57	54,8
Feminino	47	45,2
Escolaridade		
Fundamental	46	44,2
Médio	49	47,1
Superior	9	8,7
Tabagismo		
Sim	16	15,4
Não	83	79,8
Ex-tabagista	5	4,8
Hipertensão		
Sim	51	49
Não	53	51
Diabetes		
Sim	30	28,9
Não	74	71,1
Dislipidemia		
Sim	16	15,4
Não	88	84,6
Doença Pulmonar		
Sim	12	11,5
Não	92	88,5
Doença Cardíaca		
Sim	33	31,7
Não	71	68,3
Doença Osteomioarticular		
Sim	6	5,8
Não	98	94,2
Realização de atividade Física		
Sim	22	21,1
Não	82	78,9
Atividade de Vida Diária		
Independente	99	95,2
Dependente parcial	5	4,8
Locomoção		
Independente total	89	85,6
Independente modificado	14	13,5
Dependente parcial	1	1,0

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

Sabendo-se que, o desenvolvimento de delirium está associado a questões individuais, como gênero e idade, segundo relatos de publicações em 2018⁴¹ e em 2019⁸, pertencer ao sexo masculino e ter idade maior ou igual a 60 anos são reafirmados, no presente estudo, como variáveis predisponentes ao delirium, sendo as mesmas tidas como prováveis fatores de risco não modificáveis e de maior representatividade quando associadas (Tabela 2). Já em estudo observacional de investigação sobre os fatores de risco para o delirium no ambiente de cuidados intensivos⁶, em 2017, a idade superior a 51 anos se configura como predisponente para o desencadeamento da encefalopatia aguda, com 63,5% de ocorrências nos indivíduos com idade média de 54 anos. Essa divergência de anos no

presente estudo, como indicativa de expressão estatística, pode ser fundamentada pela variabilidade da idade dos pacientes que detêm cuidados intensivos no hospital universitário da China Ocidental ser de 47 a 65 anos, e do hospital público estadual desta análise ser entre 53 a 61 anos.

Tabela 2. Associação entre delirium e variáveis sociodemográficas de pacientes internados nas UTIs, Salvador, 2020 (n=104).

Variáveis	Delirium (42) n (%) / x ± DP	Não delirium (62) n (%) / x ± DP	P
Sexo			
Masculino	24 (57,1)	33 (53,2)	0,69*
Feminino	18 (42,9)	29 (46,8)	
Idade (anos)	62,3 ± 15,7	57,4 ± 14,6	0,03***
Escolaridade			
Fundamental	23 (54,8)	23 (37,1)	0,07**
Médio	18 (42,8)	31 (50,0)	
Superior	1 (2,4)	8 (12,9)	
Tabagismo			
Sim	8 (19,0)	8 (12,9)	0,41**
Não	31 (73,8)	52 (83,9)	
Ex-Tabagista	3 (7,2)	2 (3,2)	
Hipertensão			
Sim	26 (61,9)	25 (40,3)	0,03*
Não	16 (38,1)	37 (59,7)	
Diabetes			
Sim	15 (35,7)	15 (24,2)	0,20*
Não	27 (64,3)	47 (75,8)	
Dislipidemia			
Sim	8 (19,1)	8 (12,9)	0,39*
Não	34 (80,9)	54 (87,1)	
Doença Pulmonar			
Sim	7 (16,7)	5 (8,1)	0,17*
Não	35 (83,3)	57 (91,9)	
Doença Cardíaca			
Sim	18 (42,9)	15 (24,2)	0,04*
Não	24 (57,1)	47 (75,8)	
Doença Osteomioarticular			
Sim	2 (4,8)	4 (6,5)	1,00**
Não	40 (95,2)	58 (93,5)	
Realização de Atividade Física			
Sim	3 (7,1)	19 (30,6)	0,01**
Não	39 (92,9)	43 (69,4)	
Continuação...			
Continuação			
Atividade de Vida Diária			
Independente	37 (88,1)	62 (100,0)	0,01**
Dependente parcial	5 (11,9)	-	
Dependente total	-	-	

Locomoção			
Independente total	33 (78,6)	56 (90,3)	0,14**
Independente modificado	8 (19,0)	6 (9,7)	
Dependente parcial	1 (2,4)	-	

UTIs = Unidades de Terapia Intensiva

*Valor de p conforme Qui-quadrado

**Valor de p conforme Extado de Fisher

***Valor de p conforme Mann-Whitney

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

Conforme dados de uma coorte realizada em ambiente de cuidados intensivos⁴¹, muitos pacientes com doenças pulmonares prévias destinam-se a estadias prolongadas em unidades de cuidados intensivos e desenvolvem complicações associadas ao suporte ventilatório invasivo, a exemplo da pneumonia, estando, desta forma, mais permissíveis ao desenvolvimento de delirium. Tal fato não corrobora aos achados neste estudo, onde a maioria dos pacientes negaram doença pulmonar prévia e, portanto, não desenvolveram delirium (91,9%), com tal fato não sendo estatisticamente significativo ($p=0,17$), devido aos mesmos não estarem sujeitos a possíveis fatores desencadeantes de alteração cognitiva, como a ventilação mecânica invasiva e o uso de sedativos para melhor desempenho ao ventilador mecânico e recuperação do sistema cardiorrespiratório.

No presente estudo, os indivíduos hipertensos (26) e com confirmação de doenças cardíacas prévias - Insuficiência cardíaca, Fibrilação Atrial e Infarto Agudo do Miocárdio, em sua maioria (18) tiveram associação com os casos positivos de delirium, configurando 61,9% e 42,8%, respectivamente (Tabela 2). Tal fato não discutido isoladamente na literatura, foi citado como fator de risco por outros estudos^{8,11}, associado a demais possíveis desencadeadores de delirium sem fisiopatologia fidedignamente descrita, mas possivelmente atrelada ao uso de medicamentos para controle de tais doenças cardiovasculares a exemplo de betabloqueadores e antiarrítmicos.

Entendendo-se a fisiopatologia da doença e suas hipóteses sobre a mesma, estratégias que pormenorizem ou contenham o desencadeamento do estresse, podem prevenir o seu aditamento. O sedentarismo configurado pela não realização de atividade física nesse estudo, mostrou-se estar associado aos casos de delirium, com 39 (92,2%) dos pacientes com delirium negando execução de atividade física quando internados nas UTIs⁷.

Tabela 3. Frequência de delirium conforme aplicação da CAM na UTI e na UI, Salvador, 2020.

Variáveis	Delirium n (%)	Não delirium n (%)	P	Total
------------------	---------------------------	-------------------------------	----------	--------------

UTI	42 (40,4)	62 (59,6)	0,01	104
UI	11 (10,6)	93 (89,4)	0,01	104

CAM= *Confusion Assesment Method*/ UTI= Unidade de Terapia Intensiva/ UI= Unidade de Internação (Enfermaria)

*Valor de p conforme Qui-quadrado

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

Para o ambiente de cuidados intensivos, a incidência de delirium foi de 40,4%, estando entre a faixa de valores relatada nos estudos de 2010¹ e 2013³¹ nessa linha, entre 16 a 84%, respectivamente. Essa variabilidade percentual pode ser justificada devido aos diferentes perfis admissionais somados e, no presente estudo, pela baixa disponibilidade de alguns fármacos com ação sedativa (benzodiazepínicos escassos) e possível substituição dos mesmos por analgésicos (citrato de fentanila) no intercurso da pandemia pelo COVID, promovendo dessa forma uma ocorrência de delirium possivelmente subestimada por associação direta aos fármacos nos 32 pacientes coletados após esse período.

A aplicação da CAM-ICU aos pacientes acompanhados nas enfermarias após a alta da UTI, possuiu 10,6% de positividade, com redução de 29,8% quando comparada aos casos confirmados nas unidades de terapia intensivas (Tabela 3). Conforme já descrito na literatura⁵, o delirium tem duração média de três dias, podendo perdurar por semanas, não sendo este quesito passível de confirmação no estudo, devido ao intervalo menor a aplicação da escala CAM-ICU; mas, justificável pela cessação do uso de fármacos susceptíveis a alterações cognitivas, mudança de ambiente e maior contato com familiares.

Para este estudo longitudinal, sob a análise de 104 inclusos, o motivo do internamento e a via aérea de suporte no momento da admissão não se mostraram estatisticamente significantes como fatores desencadeadores de delirium, sendo a maioria dos indivíduos caracterizada por motivos clínicos – 25 (59,5%) e sob via artificial – 29 (69%), conforme Tabela 3. Tais dados apresentaram-se como não condizentes às publicações no quesito internação, onde a maioria dos pacientes dessa temática são assentidos em caráter de pós-operatório. Entretanto, tais informações corroboram ante o suporte ventilatório invasivo (via aérea artificial)^{6,39,40}, consoante Tabela 4.

Tabela 4. Associação entre motivo do internamento, sedativos utilizados e desenvolvimento de delirium, Salvador, 2020. (n=104).

Variáveis	Delirium (42) n (%)	Não delirium (62) n (%)	P	RR (IC 95%)
-----------	------------------------	----------------------------	---	----------------

Motivo do Internamento				
Cirúrgico	17 (40,5)	25 (40,3)		
Clínico	25 (59,5)	37 (59,7)	0,98*	1,00 (0,62-1,61)
UTI				
Geral I	11 (26,2)	21 (33,9)		
Geral II	14 (33,3)	11 (17,7)	0,24*	-
Cardiovascular	8 (19,1)	10 (16,1)		
Cirúrgica	9 (21,4)	20 (32,3)		
Via Aérea				
Artificial	29 (69,0)	41 (66,1)	0,75*	1,04 (0,79-1,36)
Fisiológica	13 (31,0)	21 (33,9)		
Fármacos Sedativos				
Midazolam				
Sim	30 (71,4)	35 (56,4)	0,12*	1,26 (0,94-1,69)
Não	12 (28,6)	27 (43,6)		
Propofol				
Sim	10 (23,8)	12 (19,4)	0,58*	1,23 (0,58-2,58)
Não	32 (76,2)	50 (80,6)		
Citrato de fentanila				
Sim	27 (64,3)	39 (62,9)	0,88*	1,02 (0,76-1,37)
Não	15 (35,7)	23 (37,1)		
Dexmedetomidina				
Sim	5 (11,9)	6 (9,7)	0,71*	1,23 (0,40-3,77)
Não	37 (88,1)	56 (90,3)		
Fenobarbital				
Sim	1 (2,4)	2 (3,2)	0,80**	0,73 (0,69-7,8)
Não	41 (97,6)	60 (96,8)		

UTI= Unidade de Terapia Intensiva/ RR= Risco Relativo

*Valor de p conforme Qui-quadrado

**Valor de p conforme Exato de Fisher

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

A maioria dos pacientes com alteração cognitiva e mental comprovadas estavam alocados nas UTIs Gerais I e II (59,5%), onde as admissões são por descompensações clínicas e não como pós-operatório imediato, conforme pontuado em estudos nessa linha^{28,29,40}, com as unidades intensivas de perfil cirúrgico sendo mais propensas ao desenvolvimento de delirium. Tal fato pode ser justificado pela baixa taxa admissional correspondente a procedimentos cirúrgicos nos períodos iniciais da pandemia pelo Coronavírus, com retomada paulatina nos meses vindouros nas UTIs, contribuindo para tal resultado.

A despeito dos fármacos que promovem encefalopatia aguda, o Midazolam (benzodiazepínico), Fentanil® (opioide), o Propofol (anestésico), o Precedex® (sedativo) e o Fenobarbital (barbitúrico) foram os agentes com ação sedativa incluídos neste estudo, por serem os únicos administrados e prescritos para tal efeito no ambiente hospitalar onde foi realizada a coleta de dados; sendo o Midazolam o tipo de benzodiazepínico mais relatado (71,4%), como já predito na literatura^{14,15,20,22,28,31,39,53,54}, seguido pelo Citrato de fentanila (64,3%), conforme tabela 3. Os

pacientes que utilizaram o Midazolam durante a estadia na UTI, desenvolveram mudanças no estado de alerta, assim como previsto em estudos anteriores^{14,28,31,53}, com dosagens em média de $6,7 \pm 4,9$ ml/h, administrada por mais dias – $3,4 \pm 3,6$, apresentando significância estatística, com o Citrato de Fentanila como segundo ocasionador, como demonstrado na tabela 5.

Tabela 5. Ocorrência de delirium conforme dosagem e tempo de uso de fármacos sedativos em pacientes nas unidades de terapia intensiva, Salvador, 2020. (n=104)

Varáveis	Delirium (42) Média ± DP	Não delirium (62) Média ± DP	p*
Fármacos sedativos			
Midazolam			
Dosagem (ml/h)	$6,7 \pm 4,6$	$4,9 \pm 4,4$	0,03
Dias de uso	$3,4 \pm 3,6$	$1,1 \pm 1,4$	0,01
Propofol			
Dosagem (ml/h)	$2,0 \pm 3,8$	$1,2 \pm 2,8$	0,46
Dias de uso	$0,6 \pm 1,6$	$0,5 \pm 1,3$	0,62
Citrato de fentanila			
Dosagem (ml/h)	$5,6 \pm 4,5$	$4,5 \pm 4,1$	0,19
Dias de uso	$3,4 \pm 3,6$	$1,3 \pm 1,4$	0,01
Dexmedetomidina			
Dosagem (ml/h)	$0,5 \pm 1,4$	$0,4 \pm 1,6$	0,72
Dias de uso	$0,2 \pm 0,6$	$0,2 \pm 0,7$	0,69
Fenobarbital			
Dosagem (ml/h)	$0,1 \pm 0,4$	$0,1 \pm 0,3$	0,81
Dias de uso	$0,0 \pm 0,1$	$0,0 \pm 0,2$	0,79

DP= Desvio Padrão/ ml/h= mililitro por hora

*Valor de p conforme Mann-Whitney

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

A associação de agentes sedativos injetados via bomba de infusão, pode potencializar o efeito depressor sensorial, ampliando a ação ou comportando-se como inibidor de ação^{53,54}. Neste estudo, dentre os fármacos mais administrados, os pacientes que utilizaram Midazolam juntamente a Dexmedetomidina, tiveram um menor percentil de confirmação de delirium (3,1%), semelhante ao uso concomitante ao Propofol (13,9%), denotando possível efeito protetor aos pacientes que utilizam essas associações, conforme literatura^{38,53}, em detrimento do Citrato de fentanila (61,4%), como indutor sedativo (Tabela 6).

Tabela 6. Associação do uso do Midazolam com outros fármacos sedativos durante o internamento na UTI, Salvador, 2020. (n=104).

Variáveis	Midazolam	P
	Sim (65) n (%)	Não (39) n (%)

Propofol			
Sim	9 (13,9)	13 (33,3)	0,01*
Não	56 (86,1)	26 (66,7)	
Citrato de fentanila			
Sim	40 (61,4)	26 (66,7)	0,59*
Não	25 (48,6)	13 (33,3)	
Dexmedetomidina			
Sim	2 (3,1)	9 (23,1)	0,01**
Não	63 (96,9)	30 (76,9)	
Fenobarbital			
Sim	1 (1,5)	2 (5,1)	0,55**
Não	64 (98,5)	37 (94,9)	

*Valor de p conforme Qui-quadrado

**Valor de p conforme Exato de Fisher

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

As associações tendo o Midazolam como agente de escolha mostraram-se muito fracas e inversas a todos os demais fármacos analisados, conforme relatos na literatura^{6,20,53}, sendo com o Propofol ($r = -0,23$) e o Dexmedetomidina ($r = -0,31$), estatisticamente significante, com efeito possivelmente explicado pela média baixa de dosagem empregada e pelo quesito primário de suas classes como analgésicos e hipnóticos, de acordo com a tabela 7 abaixo.

Tabela 7. Associação entre os fármacos sedativos administrados nos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva, Salvador, 2020. (n=104)

Variáveis	Midazolam	Propofol	Citrato de fentanila	Dexmedetomidina	Fenobarbital
Midazolam	1				
Propofol	-0,23	1			
	0,01*				
Citrato de fentanila	-0,05	-0,04	1		
	0,60*	0,63*			
Dexmedetomidina	-0,31	-0,10	-0,12	1	
	0,01*	0,30*	0,19*		
Fenobarbital	-0,10	0,05	-0,10	-0,05	1
	0,29*	0,60*	0,27*	0,55*	

Valores conforme Correlação de Spearman

Valor de p em asterisco (*)

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

Compreendendo-se que a utilização de agentes sedativos associados, ou não, ao desencadeamento do delirium levam a redução de mobilidade tanto nos casos hipoativos, hiperativos quanto mistos, avaliar a funcionalidade desses pacientes é de extrema importância para um planejamento terapêutico mais eficaz. Analisando-se a funcionalidade, no presente estudo, os pacientes com delirium tiveram escore

intervalado da FSS-ICU condizente a dependentes totais a moderados (54,8%), com significância estatística, assim como nos estudos dessa linha^{58,59}, onde os pacientes sob cuidados intensivos possuíram pontuações mais baixas. Tais dados são ratificados pelo tempo de permanência na UTI relacionado de forma inversa a FSS, com as maiores pontuações sinalizadas até o quinto dia de internamento ($5,4 \pm 3,3$ dias), vinculando a estadia hospitalar como um dos fatores promovedores de redução da funcionalidade.

Tabela 8. Frequência de delirium conforme aplicação da FSS na UTI, Salvador, 2020 (n=104).

Variável	Delirium (42) n (%)	Não delirium (62) n (%)	P
FSS UTI			
0-15	23 (54,8)	5 (8,1)	0,01*
16-25	13 (30,9)	30 (48,4)	
26-35	6 (14,3)	27 (43,5)	

FSS= *Functional Status Score*/ UTI= Unidade de Terapia Intensiva

*Valor de p conforme Qui-quadrado

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

Na literatura, tais dados podem também ser justificados, de forma indireta, conforme uma coorte com 703 pacientes⁵⁴, onde a mobilização precoce nas primeiras 48 horas ocorreu em 7,3% da amostra sedada, não apresentando relação direta com mortalidade^{53,54}; mas, possivelmente, estando interligados a maior dependência para transferências e locomoção.

Tal relação entre funcionalidade e delirium também se mostrou estatisticamente significativa quando os indivíduos em delirium obtiveram uma maior frequência de pontos no intervalo de 16 a 25, na escala aplicada nas enfermarias ($p= 0,01$), sinalizando, dessa forma a existência de depleção funcional⁵⁸ em relação às condições prévias ao internamento (Tabela 9), mesmo que em melhora, com as médias de pontuação variando de $21,0 \pm 8,1$ na UTI e de $30 \pm 5,9$ na UI, após 48 horas da alta das unidades de cuidados intensivos.

Tabela 9. Frequência de delirium conforme aplicação da FSS na UI, Salvador, 2020. (n=104).

Variável	Delirium (11) n (%)	Não delirium (93) n (%)	p
----------	------------------------	----------------------------	---

FSS UI			
0-15	2 (18,2)	2 (2,2)	0,01*
16-25	7 (63,6)	16 (17,2)	
26-35	2 (18,2)	75 (80,6)	

FSS= *Status Score for the Intensive Care Unit* /UI= Unidade de Internação (Enfermaria)

*Valor de p conforme Exato de Fisher

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

Em relação ao turno de coleta na UTI, 26 (61,9%) dos indivíduos diagnosticados com delirium tiveram os seus dados colhidos no turno matutino, seguidos dos turnos vespertino (28,6%) e noturno (9,5%), não sendo suas associações estatisticamente significantes ($p=0,83$), conforme tabela 9. Já em relação ao rastreamento nas enfermarias, pela redução no número de pacientes que se mantiveram com alteração cognitiva, somente as coletas nos turnos da manhã e da tarde obtiveram expressão, sendo respectivamente 9 (81,8%) e 2 (18,2%); com, até o momento desta redação, não dispondo de publicações sobre a possível influência no turno de coleta para a positividade diagnóstica do delirium^{5,44}. Como hipótese para tal desfecho do presente estudo, o estresse gerado pela alteração no ciclo sono-vigília, atrelada ao ambiente ruidoso e aos procedimentos que ocasionam dor durante a estadia hospitalar, pode modificar a produção do hormônio cortisol a altos níveis, com o mesmo desencadeando alterações comportamentais e atencionais comuns ao quadro de encefalopatia aguda, possivelmente justificando a maior positividade da CAM-ICU pela manhã e tarde.

Tabela 10. Frequência de delirium conforme CAM e turno de coleta de dados, Salvador, 2020. (n=104).

Varáveis	Turno de Coleta			P
	Manhã n (%)	Tarde n (%)	Noite n (%)	
CAM UTI				
Positivo (42)	26 (61,9)	12 (28,6)	4 (9,5)	0,83*
Negativo (62)	35 (56,4)	20 (32,3)	7 (11,3)	
CAM UI				
Positivo (11)	9 (81,8)	2 (18,2)	-	0,80*
Negativo (93)	65 (69,9)	25 (26,9)	3 (3,2)	

CAM= *Confusion Assessment Method* /UTI= Unidade de Terapia Intensiva/ UI= Unidade de Internação (Enfermaria)

*Valor de p conforme Exato de Fisher

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA, 2020.

A adaptação da estruturação hospitalar, a restrição de acesso dos pacientes pela modificação do perfil admissional nos meses de surto da nova virose planetária - ainda em curso, a aplicabilidade das escalas em dois momentos, a falta de preenchimento completo dos itens clínicos nos prontuários e da descrição das dosagens dos fármacos em microgramas nas folhas de prescrição médica foram as limitações que mais comprometeram a coleta, delongando em muitos momentos a agilidade e possibilidade de inclusão de mais indivíduos na coorte. Espera-se que, em estudos posteriores, tais

dados sejam mais representativos do cenário intensivista mundial nessa temática e contribuição ao vão científico existente até o momento.

6.0 Conclusões

Diante dos dados apresentados neste estudo, não há associação entre o uso de fármacos com ação sedativa e desenvolvimento de delirium estatisticamente significativo, mesmo com a incidência da alteração cognitiva dentro da frequência relatada na literatura na UTI.

A idade acima de 60 anos, o gênero masculino, o sedentarismo confirmado, a presença de doenças cardiovasculares prévias e hipertensão arterial sistêmica apresentaram-se como possíveis fatores associados ao estado confusional.

O Midazolam foi o agente sedativo relacionado à maioria dos casos positivos para a encefalopatia aguda, a baixas dosagens e aplicação por poucos dias, sendo também os mais utilizados nas unidades de terapia intensiva.

O *status* funcional dos indivíduos alterou-se de independente prévio para dependente total a moderado, configurando declínio de mobilidade quando os seus desempenhos motores foram comparados nos dois ambientes de internação – UTI e enfermaria.

Esses achados discutidos, no presente estudo, podem contribuir para a idealização de protocolos de sedação e mobilização de forma individualizada, auxiliando na redução dos custos hospitalares através da escolha de sedativos específicos, despertar antecipado, atividade física precoce, com redução no tempo de internamento e alta hospitalar, possivelmente, mais segura.

Referências

1. PITROWSKY, M. T.; SHINOTSUKA, C. R.; SOARES, M.; LIMA, M. A. S. D.; SALLUH, J. I. F. Importância da monitorização do delirium na unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 274-279, 2010.
2. WACKER, P.; NUNES, P. V.; FORLENZA, O. V. Delirium: uma perspectiva histórica. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 97-103, 2005.
3. GUIMARÃES, H. P.; ASSUNÇÃO, M. S. C.; CARVALHO, F. B.; JAPIASSÚ, A. M.; VERAS, K. N.; et. al. **Manual de Medicina Intensiva**. São Paulo: Atheneu; p. 41-51; 1079-1087, 2014
4. BRUNTON, L.L.; CHABRER, B.A. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: Artemed; p. 457-477; 481-521, 2012.
5. BENSON, F. L. M.; CICARELLI, D. D. Sedação e analgesia em terapia intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 5, p. 680-693, 2003.
6. YANG, J.; ZHOU, Y.; KANG, Y.; XU, B.; WANG, P.; et al. Risk factors of delirium in sequential sedation patients in intensive care units. **BioMed Research International**, China, n. 3, p. 1-9, 2017.
7. SLOOTER, A. J. C.; VAN DE LEUR, R. R.; ZAAL, I. J. Delirium in critically ill patients. **Critical Care Neurology**, Utrecht, v. 141, n. 3, p. 449-466, 2007.
8. LAGO, M. S.; FAUSTINO, T. N.; MERCES, M. C.; SILVA, D. S.; PESSOA, L. S. C.; OLIVEIRA, M. T. S. Delirium e fatores associados nas unidades de terapia intensiva: estudo piloto de coorte. **Revista de Enfermagem Contemporânea**, v. 9, n. 1, p. 16-23, 2020.
9. KNOBEL, E.; CAPONE, N. A.; FERRAZ, A. C.; MACHADO, F. S. **Terapia Intensiva – Neurologia**. São Paulo: Atheneu; p. 3-15; 223-240, 2003.
10. LOBO, R. R.; SILVA FILHO, S. R. B.; LIMA, N. K. C.; FERRIOLLI, E.; MORIGUTI, J. C. Delirium. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 3, p.249-257, 2010.
11. PESSOA, R. F.; NÁCUL, F. E. Delirium em pacientes críticos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 190-195, 2006.
12. FARIA, R. S. B.; MORENO, R. P. Delirium na unidade de cuidados intensivos: uma realidade subdiagnosticada. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 137-147, 2013.
13. PINHEIRO, A. R.; CHRISTOFOLETTI, G. Fisioterapia motora em pacientes internados na unidade de terapia intensiva: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 24, n.2, p.188-196, 2012.
14. BALAS, M. C.; WEINHOUSE, G. L.; DENERY, L.; CHANQUES, G.; MISAK, C. J. Interpreting and Implementing the 2018 Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility and

- Sleep Disruption Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Care Medicine**, Basel, v. 46, n. 9, p. 1464-1470, 2018.
15. BANERJEE, A.; GIRARD, T. D.; PANDHARIPANDE, P. The complex interplay between delirium, sedation, and early mobility during critical illness: Applications in the trauma unit. **Current Opinion Anaesthesiology**, EUA, v. 24, n. 2, p. 195-201, 2011.
 16. DEVLIN, J. W.; SKROBIK, Y.; GELINAS, C. NEEDHAM, D. M.; SLOOTER, A. J. C. Diretrizes de Prática Clínica para a Prevenção e Tratamento da Dor, Agitação/Sedação, Delirium, Imobilidade e Interrupção do Sono em pacientes adultos na UTI. **Critical Care Medicine**, EUA, v. 46, n. 9, p. 825-873, 2018.
 17. SANTOS, F. S. Mecanismos fisiopatológicos do delirium. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 104-112, 2005.
 18. KALABALIK, J.; BRUNETTI, L.; EL-SROUGY, R. Intensive care unit delirium: A review of the literature. **Journal of Pharmacy Practice**, Petersburg, v. 27, n. 2, p. 195-207, 2014.
 19. MESA, P.; PREVIGLIANO, I. J.; ALTEZ, S.; FRAVETTO, S.; ORELLANO, M.; et. al. Delirium em uma unidade de terapia intensiva latino-americana. Estudo prospectivo em coorte em pacientes em ventilação mecânica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 337-345, 2017.
 20. BURRY, L. D.; WILLIAMSON, D. R.; MEHTA, S.; PERREAULT, M. M.; MANTAS, I.; et. al. Delirium and exposure to psychoactive medications in critically ill adults: A multi-centre observational study. **Journal of Critical Care**, n. 42, p. 268-274, 2017.
 21. CARVALHO, J. P. L. M.; ALMEIDA, A. R. P.; GUSMÃO-FLORES, D. Escalas de avaliação de delirium em pacientes graves: revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 148-154, 2013.
 22. READE, M. C.; FINFER, S. Sedation and delirium in the intensive care unit. **The New England Journal of Medicine**, n. 370, p. 444-454, 2014.
 23. SESSLER, C.N.; GOSNELL, M. S.; GRAP, M. J.; BROPHY, G.M.; O'NEAL, P. V. The Richmond Agitation–Sedation Scale Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, Virginia, v. 166, p. 1338-1344, 2002.
 24. MARTINHO JR, E.; MICHELON, L.; AYRES, A. M.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R.; et. al. Polimorfismo do gene do BDNF, cognição e gravidade dos sintomas em uma amostra de base populacional brasileira de indivíduos apresentando o primeiro episódio psicótico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 219-232, 2012.
 25. PERITO, M. E. S.; FORTUNATO, J. J. Marcadores biológicos da depressão: Uma revisão sobre a expressão de fatores neutróficos. **Revista de Neurociências**, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 597-603, 2012.
 26. NUNES, B. S.; BASTOS, F. M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. **Saúde & Ciência em Ação**, Goiânia, v. 3, n.1, p. 71-82, 2016.

27. PATEL, R. P.; GRAMBELL, M.; SPEROFF, T.; SCOTT, T. A.; PUN, B. T.; et. al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1,384 healthcare professionals. **Critical Care Medicine**, EUA, v. 37, n. 3, p. 825-832, 2009.
28. GUSMÃO-FLORES, D.; CARVALHO, J. P. L. M.; QUARANTINI, L. C. Benzodiazepínicos e Delirium: a melhor opção para o paciente certo. **Critical Care Medicine**, EUA, v. 41, n. 10, p. 56-57, 2013.
29. MARIK, P. E. Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects. **Current Pharmaceutical Design**, Pittsburgh, v.10, p. 3639-3649, 2004.
30. LAT, I.; MCMILLIAM, W.; TAYLOR, S.; JANZEN, J. M.; PAPADOPOULOS, S.; et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. **Critical Care Medicine**, EUA, v. 37, n. 6, p. 1898-1905, 2009.
31. HAENGGLI, M.; BLUM, S.; BRECHBUEHL, R.; BRUNELLO, A.; JAKOB, S. M.; et al. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. **Intensive Care Medicine**, Germany, v. 39, p. 2171-2179, 2013.
32. BROWN, K. E.; MIRRAKHIMOV, A. E.; KWATRA, M. M. Propofol and the risk of delirium: Exploring the anticholinergic properties of Propofol. **Medical Hypotheses**, Chicago, n. 81, p. 36-39, 2013.
33. MORITZ, R. D. Sedação e Analgesia em UTI: Velhos Fármacos - Novas Tendências. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 52 – 55, 2005.
34. STANLEY, T. H. The fentanyl story. **The Journal of Pain**, Utah, v. 15, n. 12, p. 1215-1226, 2014.
35. AZEVEDO, A. P.; ALOE, F.; HASAN, R. Hipnóticos. **Neurociências**, v. 12, n. 4, p. 198-208, 2004.
36. TINTINALLI, J. E.; STAPCZUNSK, J. S. **Tintinalli Emergency Medicine**. EUA: Mc Graw Hill Education; p. 1235-1237, 2016.
37. BAGATINI, A.; GOMES, C. R.; MASELLA, M. Z.; REZER, G. Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 5, p. 606-617, 2002.
38. KAUR, M.; SINGH, P. M. Current role of Dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. **Anesthesia: Essays and Researches**, v. 5, n.2, p. 128-134, 2011.
39. CERVEIRA, C. C. T.; PUPO, C. C.; SANTOS, S. S.; SANTOS, J. E. M. Delirium in the elderly A systematic review of pharmacological and non-pharmacological treatments. **Dementia & Neuropsychologia**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 270-275, 2017.

40. SHINOTSUKA, C. R.; SALLUH, J. I. F. Percepções e práticas sobre delirium, sedação e analgesia em pacientes críticos: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 155-161, 2013.
41. GIRARD, T. D.; THOMPSON, J. L.; PANDHARIPANDE, P. P.; BRUMMEL, N. E.; JACKSON, J. C.; et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. **Lancet Respiratory Medicine**, Reino Unido, v. 6, p. 213-222, 2018.
42. SIMONE, S.; PUCCIARELLI, G.; PERRONE, M.; TEREZA, R.; GARGIULO, G.; et al. Delirium in ICU patients following cardiac surgery: An observational study. **Journal of Clinical Nursing**, Reino Unido, v. 27, n. 9, p. 1994-2002, 2018.
43. VILELA, N. R.; NASCIEMNTO, Jr. P. Uso de Dexmedetomidina em Anestesiologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 97-113, 2003.
44. FOSTER, J.; KELLY, M. A pilot study to test the feasibility of a nonpharmacologic intervention for the prevention of delirium in the medical intensive care unit. **Clinical Nurse Specialist**, EUA, v. 27, n. 5, p. 231-238, 2013.
45. BANERJEE, A.; GIRARD, T. D.; PANDHARIPANDE, P. The Complex Interplay between Delirium, Sedation and Early Mobility during critical illness: Applications in the Trauma Unit. **Current Opinion Anaesthesiology**, EUA, v. 24, n. 2, p. 195-201, 2011.
46. TOBAR, E.; ALVAREZ, E.; GARRIDO, M. Estimulação cognitiva e terapia ocupacional para prevenção de delirium. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 248-252, 2017.
47. ROSA, R. G.; FALAVIGNA, M.; SILVA, D. B.; SGANZERLA, D.; SANTOS, M. M. S.; et al. Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 322, n. 3, p. 216-228, 2019.
48. ELY, E. W.; INOUE, S. K.; BERNARD, G. R.; GORDON, S.; FRANCIS, J. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 289, n. 21, p. 2703-2710, 2001.
49. COLLINSWORTH, A. W.; PRIEST, E. L.; CAMPBELL, C. R.; VASILEVSKIS, E. E.; MASICA, A. L. A review of multifaceted care approaches for the prevention and mitigation of delirium in intensive care units. **Journal Intensive Care Medicine**, EUA, v. 31, n. 2, p. 127-141, 2016.
50. FRASER, D.; SPIVA, L. A.; FORMAN, W.; HALLEN, C. Original research: implementation of an early mobility program in an ICU. **American Journal Nurse**, EUA, v. 115, n. 12, p. 49-58, 2015.
51. SALLUH, J. I. F.; PANDHARIPANDE, P. Prevenção de delirium em pacientes críticos: um recomeço?. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 1-3, 2012.

52. SILVA, V. Z. M.; ARAÚJO NETO, J. A.; CIPRIANO JÚNIOR, G.; PINEDO, M.; NEEDHAM, D. M.; et al. Versão brasileira da Escala de Estado Funcional em UTI: tradução e adaptação transcultural. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 34-38, 2017.
53. RIKER, R. R.; SHEHABI, Y.; BOKESCH, P. M.; CERASO, D.; WISEMANDLE, W.; et al. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *einstein: Educ Contin Saúde. Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 301, n. 5, p. 489-499, 2009.
54. SHEHABI, Y.; BELLOMO, R.; KADIMAN, S.; KAH TI, L.; HOWE, B.; et al. Sedation intensive in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: A multinational prospective longitudinal cohort study. **Critical Care Medicine**, EUA, v. 46, n. 6, p. 850-859, 2018.
55. FARIAS, N.; BUCHALLA, C. M. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial de Saúde: Conceitos, Usos e Perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 187-193, 2005.
56. CASTANEDA, L.; BERGMANN, A.; BAHIA, L. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde: uma revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 437-451, 2014.
57. BRASIL, A. C. O. Promoção de saúde e a funcionalidade humana. **Revista Brasileira de Promoção de Saúde**, Fortaleza, v. 26, n. 1, p. 1-4, 2013.
58. THRUSH, A.; ROZEK, M.; DEKERLEGAND, J.L. The Clinical Utility of the Functional Status Score for the Intensive Care Unit (FSS-ICU) at a Long-Term Acute Care Hospital: A prospective Cohort Study. **Physical Therapy**, EUA, v. 92, n. 12, p. 1536-1545, 2012.
59. MEHRHOLZ, J.; MUCKEL, S.; OEHMICHEN, F.; POHI, M. First results about recovery of walking function in patients with intensive care unit – acquired muscle weakness from the general weakness Syndrome Therapy (Gym NAST) Cohort study. **Biomedical Journal Open**, Londres, v. 5, n. 12, p. 1-10, 2015.
60. HUANG, M.; CHAN, K. S.; ZANNI, J. M.; PARRY, S. M.; SAINT-CLAIR NETO, G. B.; SILVA, V. Z. M.; et. al. Functional Status Score for the ICU: an international clinimetric analysis of validity, responsiveness, and minimal important difference. **Critical Care Medicine**, EUA, v. 44, n. 12, p. 1155-1164, 2016.
61. TYMKEW, H.; NORRIS, T.; ARROYO, C.; SCHALLOM, M. The Use of Physical Therapy ICU Assessments to Predict Discharge Home. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 9, p. 1312-1318, 2020.

Apêndices

Apêndice A.

USO DE FÁRMACOS COM AÇÃO SEDATIVA, DELIRIUM E FUNCIONALIDADE DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Identificação

Nome do paciente:.....
 Idade:..... RG HGRS:
 Sexo: (1) Masculino (2) Feminino
 Grau de escolaridade: (1) Ensino Fundamental (2) Ensino Médio (3) Ensino Superior
 Endereço:
 Bairro: Cidade:
 Estado:

Antecedentes Pessoais

Tabagismo
 (1) Sim (2) Não (3) Ex-tabagista Tempo que parou:(anos)
 Relação anos maço :.....
 HAS (1) Sim (2) Não
 Uso de medicamento :..... Dosagem

Diabetes
 (1) Sim (2) Não
 Uso de medicamento :.....Dosagem.....

Dislipidemia
 (1) Sim (2) Não
 Uso de medicamento :.....Dosagem.....

Alteração Pulmonar
 (1) Sim (2) Não Diagnóstico:
 Uso de medicamento :..... Dosagem:.....

Alteração Neurológica
 (1) Sim (2) Não Diagnóstico:
 Uso de medicamento :.....Dosagem.....

Alteração Cardíaca
 (1) Sim (2) Não Diagnóstico:
 Uso de medicamento :.....Dosagem.....

Realiza de atividade física?
 (1) Sim (2) Não Qual? Vezes na semana

Alteração Osteomioarticular
 (1) Sim (2) Não
 Diagnóstico:.....Uso de medicamento:
 Dosagem

Realizou cirurgia em nível de articulação de quadril, joelho ou tornozelo?
 (1) Sim (2) Não
 Faz uso de vasodilatador?

(1) Sim (2) Não Qual?.....
 Faz uso de betabloqueador?
 (1) Sim (2) Não Qual?
 Outros medicamentos em uso:.....

Dados Referentes à Funcionalidade

Realiza atividades de vida diária com auxílio:

(1)Independente (2)Dependente parcial (3)Dependente Total

Locomoção:

(1)Independente (2)Independência modificada (3)Dependente parcial
 (4)Dependente Total

Dados Referentes ao Internamento

Motivo do Internamento na UTI

(1)Clínico (2) Cirúrgico
 Diagnóstico

Via Aérea:

(1)Fisiológica (2)Artificial

Fármaco com ação sedativa em uso:

(1)Benzodiazepnico	Dosagem:	Dias de uso: Tipo:.....
(2)Propofol	Dosagem:	Dias de uso:
(3) Fentanil®	Dosagem:	Dias de uso:
(4)Dexmedetomidine	Dosagem:	Dias de uso: Tipo:.....
(5) Barbitúricos	Dosagem:	Dias de uso: Tipo:.....

Escalas:

RASS:

ICU-CAM:

Internamento na UTI: (Data:_____)

Na UI – 48h após a Alta da UTI:

FSS:

Internamento na UTI: (Data:_____)

Na UI – 48h após a Alta da UTI:

Data da entrevista na UTI: ____/____/____

Data da entrevista na UI: ____/____/____

Apêndice B.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA - CAMPUS I PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTA PESQUISA SEGUIRÁ OS CRITÉRIOS DA ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS CONFORME RESOLUÇÃO Nº 466/12 DO
CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE.

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do Participante: _____
Documento de Identidade - nº: _____ Sexo: F () M ()
Data de Nascimento: ____/____/____
Endereço: _____ Complemento: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____
Telefone: () ____/____/____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Uso de fármacos com ação sedativa, desenvolvimento de *Delirium* e funcionalidade de pacientes internados em unidades de terapia intensiva
2. **PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL:** Anne Karine Menezes Santos Batista
3. **CARGO/FUNÇÃO:** Mestranda / Fisioterapeuta

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PARTICIPANTE SOBRE A PESQUISA:

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa: “Uso de fármacos com ação sedativa, desenvolvimento de delirium e funcionalidade de pacientes internados em unidades de terapia intensiva”, de responsabilidade da pesquisadora **Anne Karine Menezes Santos Batista**, mestranda da Universidade do Estado da Bahia pelo **Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas** que tem como objetivo avaliar a associação entre o uso de fármacos com ação sedativa, desenvolvimento de delirium e funcionalidade dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva.

A realização desta pesquisa trará ou poderá trazer como benefício uma escolha mais assertiva e eficaz quanto ao medicamento com efeito sedativo mais utilizado em determinado perfil clínico; a oferta de melhor tratamento clínico e funcional para a patologia em estudo e possível redução no tempo de estadia hospitalar.

Caso aceite o Senhor(a) será entrevistado e responderá a um questionário com dados sociodemográficos e a escalas que avaliarão seu estado mental pela pesquisadora responsável do curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Estado da Bahia. Devido a coleta de informações o senhor poderá correr o risco de sofrer algum constrangimento frente a aplicação das escalas, assim como quaisquer outros riscos em caráter físico correlacionados ao estudo, como queda dos pacientes, perda de dispositivos no momento da avaliação da mobilidade; ou hemodinâmicos secundários às posturas, a exemplo de hipotensão postural, lipotimia, síncope ou demais alterações autonômicas momentâneas com reversibilidade em repouso.

Sua participação é voluntária e não haverá nenhum gasto ou remuneração resultante dela. Garantimos que sua identidade será tratada com sigilo e portanto o Sr(a) não será identificado. Caso queira (a)

senhor(a) poderá, a qualquer momento, desistir de participar e retirar sua autorização. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com a pesquisadora ou com a instituição. Quaisquer dúvidas que o (a) senhor(a) apresentar serão esclarecidas pela pesquisadora e o Sr caso queira poderá entrar em contato também com o Comitê de ética da Universidade do Estado da Bahia. Esclareço ainda que de acordo com as leis brasileira o Sr (a) tem direito a indenização caso seja prejudicado por esta pesquisa. O (a) senhor (a) receberá uma cópia deste termo onde consta o contato dos pesquisadores, que poderão tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE DÚVIDAS

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Anne Karine Menezes Santos Batista

Endereço: Rua Marcos Pinheiro, 69, apto 504 – Piatã. **Telefone:** .(71) 99195-7608, **E-mail:** anne_kmenezes@yahoo.com.br.

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/UNEB Rua Silveira Martins, 2555, Prédio da Reitoria, 1º andar- Cabula, Salvador-BA. CEP: 41.150-000. Tel.: 71 3117-2399 e-mail: cepuneb@uneb.br

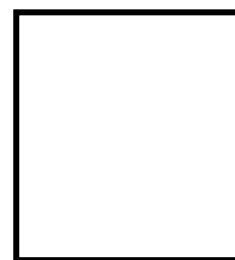
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- End:SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília-DF

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Após ter sido devidamente esclarecido pelo pesquisador(a) sobre os objetivos benéficos da pesquisa e riscos de minha participação na pesquisa “**Uso de fármacos com ação sedativo, desenvolvimento de Delirium e funcionalidade de pacientes internados em unidades de terapia intensiva**”, e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar sob livre e espontânea vontade, como voluntário consinto que os resultados obtidos sejam apresentados e publicados em eventos e artigos científicos desde que a minha identificação não seja realizada e assinarei este documento em duas vias sendo uma destinada ao pesquisador e outra a via que a mim.

_____, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante da pesquisa/responsável



Assinatura do pesquisador discente
(orientando)

Assinatura do professor responsável
(orientador)

Anexos

Anexo A.

ESCALA DE SEDAÇÃO E AGITAÇÃO DE RICHMOND - RASS

PONTUAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
4	Combativo	Combativo, violento, risco para a equipe
3	Muito Agitado	Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
2	Agitado	Movimentos incoordenados, assincronia ventilatória
1	Inquieto	Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos
0	Alerta e Calmo	Alerta, calmo
-1	Sonolento	Adormecido, facilmente despertável, mantém contato visual por mais de 10 segundos
-2	Sedação leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos
-3	Sedação moderada	Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contato visual
-4	Sedação intensa	Sem resposta ao estímulo verbal, mas apresenta movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
-5	Não desperta	Sem resposta a estímulo verbal ou físico

(RASS, 2003).

Anexo B.

MÉTODO DE AVALIAÇÃO COGNITIVA NA UTI - ICU-CAM

Se RASS maior que -4 ou menor que +4 ou observação de alteração de cognição	
Característica 1: Flutuação do estado mental basal a) Há evidência de alteração do estado mental basal? b) Essa mudança tem caráter flutuante nas últimas 24 horas?	
Não Pare, não há delirium	Sim Ir para a característica 2
Característica 2: Inatenção a) O paciente tem dificuldade para manter a atenção Teste das Letras Diga ao paciente que irá falar 10 letras e que ao ouvir a letra A, ele deverá apertar a sua mão. Leia a seguinte sequência, com um intervalo de 3seg para cada letra: SAVEHAART	
Menos que 3 erros Não há delirium	3 ou mais erros Ir para a característica 3

Característica 3: Alteração do nível de consciência

a) O paciente está sonolento, comatoso ou agitado?

Realizar avaliação com a Escala de RASS

Se RASS $\neq$ 0	Se RASS = 0
Há delirium	Ir para a característica 4

Característica 4: Pensamento desorganizado

a) O paciente em discurso incoerente?

b) O paciente é incapaz de responder os comandos corretamente?

Teste das perguntas dicotômicas

Pergunte ao paciente se:

-Uma pedra flutua na água? R.: Não

-Há peixes no mar? R.: Sim

-Um quilo pesa mais do que dois quilos? R.: Sim

-Você pode bater um prego com um martelo? R.: Sim

Teste do comando

Mostre 2 dedos ao paciente por alguns segundos e peça para ele repetir. Após isto, peça para que ele faça com a outra mão.

Caso o paciente esteja impossibilitado de utilizar uma das mãos, peça para que ele adicione um dedo a mão inicialmente testada.

Menos que 2 erros	2 ou mais erros
Não há delirium	Há delirium

Obs: O Delirium é diagnosticado quando as características 1 e 2 são **positivas** e as características 3 ou 4 estão **presentes**

Anexo C.

ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL PARA A UTI - FSS

ESCORE	DEFINIÇÃO
0	Incapaz de tentar ou concluir a tarefa completa em razão de fraqueza
1	Dependente total
2	Assistência máxima (o paciente realiza 25% ou menos do trabalho)
3	Assistência moderada (o paciente realiza entre 26% a 74% do trabalho)
4	Assistência mínima (o paciente realiza 75% ou mais do trabalho)
5	Apenas supervisão
6	Independência modificada
7	Independência total

(SILVA, 2017).

POSIÇÕES	
Categoria A	Troca de decúbito – rolamento
Categoria B	Transferência de decúbito para sedestação
Categoria C	Controle de tronco em sedestação
Categoria D	Sentado para ortostatismo
Categoria E	Deambulação

Anexo D.**Ação de fármacos sedativos para o desenvolvimento de delirium e perfil funcional de pacientes internados em unidades de terapia intensiva: estudo de coorte**

Anne Karine Menezes Santos Batista¹, Taís Santana Barbosa², Phydell Palmeira Carvalho¹, Natasha Cordeiro dos Santos¹, Victor Durier Cavalcanti de Almeida¹, Fernanda Warken Rosa Camelier¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Estado da Bahia, Salvador, BA, Brasil

² Curso de Fisioterapia, Universidade do Estado da Bahia, Salvador, BA, Brasil

Correspondência para:

Anne Karine Menezes Santos Batista

Rua Marcos Pinheiro, n. 69, Condomínio Reserva das Ilhas, Torre Morro de São Paulo, apartamento 504

CEP: 41650-472, Salvador, BA, Brasil

Email: anne_kmenezes@yahoo.com.br

Instituição responsável: Universidade do Estado da Bahia

Fonte de financiamento: Financiamento próprio

Título alternativo: Ação de fármacos sedativos, delirium e perfil funcional em unidades de terapia intensiva

Título corrido: Sedativos, delirium e funcionalidade

Resumo

Introdução: Os sedativos são fármacos utilizados como auxiliares terapêuticos em pacientes sob cuidados intensivos. Dentre os possíveis desfechos controversos ao seu uso, as alterações cognitivas são pontuadas na literatura, com a encefalopatia aguda ou delirium, sendo a mais descrita. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o uso de fármacos com ação sedativa para o desenvolvimento de delirium e caracterizar o perfil funcional dos indivíduos com delirium. **Material e Métodos:** Estudo de coorte, realizado em um hospital público da rede estadual, durante os meses de junho de 2019 a outubro (primeira quinzena) de 2020, com indivíduos acima de 18 anos, internados em unidades de terapia intensiva e enfermarias, por meio de escalas para avaliação de sedação, delirium e funcionalidade (*Richmond Agitation Sedation Scale* - RASS, *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* - CAM-ICU e *Status Score for the Intensive Care Unit* - FSS, respectivamente), com capacidade de verbalização e sem admissão via transferência externa. **Resultados:** Incluídos 104 pacientes com idade média de $59,7 \pm 15,3$ anos, sendo 53,2% do sexo masculino, com 49% sendo hipertensos e 79,8% negando tabagismo. Não houve significância estatística entre os fármacos sedativos para o desencadeamento de delirium. A maioria dos pacientes com delirium estavam no intervalo da FSS entre 0-15 no ambiente intensivo e 16-25 nas enfermarias. **Conclusões:** Não há associação entre o uso de fármacos com ação sedativa e delirium. Houve alteração do perfil funcional, com os pacientes tornando-se dependentes moderados a máximos nas unidades intensivas e dependentes mínimos ou independentes nas enfermarias.

Palavras-chave: Delirium, Sedativos, Sedação profunda, Mobilidade, Mobilização, Funcionalidade.

Keywords: Delirium, Sedation, Deep sedation, Mobility, Mobilization, Functional

Introdução

Os sedativos, definidos como fármacos capazes de causar depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), ao promover inibição ou redução de sua função¹, são comumente associados a analgésicos e utilizados como auxiliares terapêuticos em pacientes sob cuidados intensivos^{2,3,4}.

Dentre os possíveis desfechos controversos com o uso de sedoanalgésicos, as alterações cognitivas são comumente pontuadas na literatura, com a encefalopatia aguda ou delirium, sendo a mais descrita, variando de 28% a 84%^{1,5,6} nos setores de cuidados intensivos. Entendido como uma manifestação cerebral de caráter agudo, o delirium tem em sua sintomatologia mudanças cognitivas que vão desde o déficit de atenção até a perda de memória e agressividade², com sua etiologia atrelada a uma falha na matriz atencional, que compromete de forma transitória o estado cerebral, com a desorganização de suas atividades neuronais³.

Mesmo a despeito dos valores de incidência descritos na literatura, a encefalopatia aguda permanece subdiagnosticada, devido a variabilidade dos instrumentos de investigação e ao perfil heterogêneo dos pacientes internados^{3,4}. Dessa forma, há a postergação do tratamento e da reversibilidade do quadro cognitivo^{3,4}, alterando a mobilidade dos indivíduos, ampliando a estadia hospitalar e os custos do internamento, consequentemente^{2,4,6,7,8,9,10,11}.

Devido a busca por estratégias que reduzam tais desfechos ainda necessitarem de mais estudos, esse artigo objetivou avaliar a associação entre o uso de fármacos com ação sedativa para o desenvolvimento de delirium e alteração de funcionalidade de pacientes internados em unidades de cuidados intensivos e caracterizar o perfil funcional dos indivíduos com delirium durante o internamento.

Material e métodos

Trata-se de um estudo longitudinal, realizado nas unidades de terapia intensiva adulto e estendidos às enfermarias de um hospital de média e alta complexidade da rede pública estadual de saúde. Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, que apresentassem capacidade verbal para a aplicabilidade das escalas e que tivessem feito uso de algum fármaco com ação sedativa por mais de 24 horas. Foram excluídos os pacientes que possuíam patologias e/ou cirurgias em crânio/face que comprometiam a comunicação verbal para a aplicação das escalas, distúrbios cognitivos prévios, amputações uni ou bilaterais de membros inferiores, disfunções neurológica, renal e hepática descritas em prontuário; via aérea artificializada com traqueostomia plástica ou metálica (pela ausência de válvula fonatória) e que tinham sido admitidos por meio de transferência hospitalar externa.

Para a avaliação do estado comportamental dos indivíduos sedados, utilizou-se a *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS), sendo nos indivíduos com intervalo +2/-2 avaliada a existência de alteração cognitiva. O delirium foi investigado através da aplicação do *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU), já traduzida e validada para o português, por meio de 4 blocos para averiguação da flutuação do estado mental, desatenção, pensamento desorganizado e nível de consciência, com seu diagnóstico confirmado quando os itens 1 e 2 são positivos e as caracterizações 3 ou 4 estão presentes^{4,12,13,14,15,16}.

A mobilidade dos indivíduos foi avaliada por meio da *Functional Status Score for the ICU* (FSS-ICU), que classificou o *status* funcional, a partir da análise de cinco posturas (rolamento, transferência do decúbito lateral para sedestação, sedestado beira leito, transferência de sedestado para ortostase e deambulação) realizadas com ou sem o auxílio do terapeuta, gerando

pontuações entre 0 (zero) e 7 (sete) conforme o percentil de dependência¹⁷. No presente estudo, para a facilitação da análise de dados pelo *software* e para melhor descrição das tabelas, os valores obtidos na escala FSS foram descritos em intervalos (0-15, 16-25, 26-35), sendo caracterizados como dependentes funcionais totais a dependentes moderados, dependentes mínimos e independentes funcionais respectivamente.

A coleta de dados foi realizada por duas pesquisadoras devidamente treinadas e ocorreu em dois momentos (durante o internamento na UTI – após 24 horas da admissão, nos casos permissivos, e na enfermaria – após 48 horas da alta da UTI) para averiguação dos objetivos do estudo, nos pacientes em ventilação espontânea. Nos indivíduos sob suporte ventilatório invasivo, a coleta de dados, na UTI, ocorreu após 24 horas da realização da extubação, mediante condições clínicas para tal. Todos os pacientes inclusos possuíam prescrição de fisioterapia em prontuário, descrita como “Fisioterapia Respiratória e Motora” a ser executada durante os três turnos (manhã, tarde e noite) na UTI, não sendo submetidos a protocolos de mobilização oficialmente descritos em prontuários.

O cálculo amostral foi realizado pelo programa *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* (OpenEpi) com base nas incidências de delirium no ambiente de cuidados intensivos (66%) e do mesmo em pacientes sob uso de sedativos neste cenário (37%)^{1,5}, totalizando 104 pacientes, com um poder de 80%. Os dados sociodemográficos foram coletados por meio dos prontuários, digitados no programa Microsoft Excel® e analisados pelo software *Software for Statistics and Data Science* (Stata®) versão 15.0; com os caracteres qualitativos descritos em frequências absolutas e relativas, e os quantitativos como médias e desvios-padrões.

As variáveis independentes do estudo foram sexo, idade em anos, escolaridade, presença de comorbidades (sim/não), realização de atividade física (sim/não), locomoção inferida (independente/dependente parcial) e motivo do internamento. E as variáveis dependentes foram tipo de via aérea, tipo de fármaco sedativo utilizado (bomba de infusão/via endovenosa), dosagem e dias de uso, pontuação na escala CAM-ICU, pontuação na escala FSS e tempo de internamento na UTI.

Para a verificação das associações entre os grupos (delirium e não delirium) com os possíveis fatores de risco (sexo, idade, doenças previamente existentes, sedentarismo, causa do internamento, via aérea no momento da admissão e tipo de sedativo utilizado), foram utilizados o teste Qui-quadrado e Exato de Fisher; assim como, para a avaliação do perfil funcional, com os dados também apresentados através do Risco Relativo (RR) com Intervalo de Confiança (IC) de 95%. A descrição dos medicamentos com ação sedativa mais relacionados ao desenvolvimento de delirium, a despeito de dosagem (como solução – ml/h) e tempo de uso, foram analisados pelo teste de Mann-Whitney mediante comparação entre grupos (delirium e não delirium), e o coeficiente de correlação de Spearman para averiguar os efeitos dos fármacos quando associados, a um $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética e aprovado conforme Parecer número: 3.340.494/00, com os pacientes concordantes com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

A amostra do estudo foi composta por 104 pacientes, coletados durante os meses de junho de 2019 a outubro (primeira quinzena) de 2020, com idade média de $59,7 \pm 15,3$ anos, sendo 57 (53,2%) sendo do sexo masculino e 49 (47,1%) referindo o ensino médio completo como graduação escolar. Destes indivíduos 49% reportaram hipertensão arterial sistêmica, 28,8% diabetes, 16,3% dislipidemia, 31,7% doenças cardíacas prévias e 79,8% negaram tabagismo.

Tabela 1. Associação de delirium e prováveis fatores de risco em pacientes internados nas UTIs, Salvador, 2020. (n=104).

Variáveis	Delirium	Não delirium	P
	n (%) / x ± DP	n (%) / x ± DP	
Sexo			
Masculino	24 (57,1)	33 (53,2)	0,69*
Feminino	18 (42,9)	29 (46,8)	
Idade (anos)	62,3 ± 15,7	57,4 ± 14,6	0,05***
Escolaridade			
Fundamental	23 (54,8)	23 (37,1)	0,07**
Médio	18 (42,8)	31 (50,0)	
Superior	1 (2,4)	8 (12,9)	
Tabagismo			
Sim	8 (19,0)	8 (12,9)	0,41**
Não	31 (73,8)	52 (83,9)	
Ex-Tabagista	3 (7,2)	2 (3,2)	
Hipertensão			
Sim	26 (61,9)	25 (40,3)	0,03*

Não	16 (38,1)	37 (59,7)	
Diabetes			
Sim	15 (35,7)	15 (24,2)	0,20*
Não	27 (64,3)	47 (75,8)	
Dislipidemia			
Sim	8 (19,1)	8 (12,9)	0,39*
Não	34 (80,9)	54 (87,1)	
Doença Pulmonar			
Sim	7 (16,7)	5 (8,1)	0,17*
Não	35 (83,3)	57 (91,9)	
Doença Cardíaca			
Sim	18 (42,9)	15 (24,2)	0,04*
Não	24 (57,1)	47 (75,8)	
Doença Osteomioarticular			
Sim	2 (4,8)	4 (6,5)	1,00**
Não	40 (95,2)	58 (93,5)	
Realização de Atividade Física			
Sim	3 (7,1)	19 (30,6)	0,01**
Não	39 (92,9)	43 (69,4)	
Atividade de Vida Diária			
Independente	37 (88,1)	62 (100,0)	0,01**
Dependente parcial	5 (11,9)	-	
Dependente total	-	-	

Locomoção			
Independente total	33 (78,6)	56 (90,3)	0,14**
Independente modificado	8 (19,0)	6 (9,7)	
Dependente parcial	1 (2,4)	-	

*Valor de p conforme Qui-quadrado

**Valor de p conforme Exato de Fisher

***Valor de p conforme Mann-Whitney

A incidência de delirium foi de 40,4%, com os pacientes acometidos sendo admitidos por motivos clínicos (59,5%) e sob via aérea artificial (69,0%), não sendo predeterminantes para desenvolver alterações cognitivas, consoante tabela 2.

Tabela 2. Associação entre motivo do internamento, sedativos utilizados e desenvolvimento de delirium, Salvador, 2020. (n=104).

Variáveis	Delirium (42)	Não delirium (62)	p	RR
	n (%)	n (%)		(IC 95%)
Motivo do				
Internamento	17 (40,5)	25 (40,3)		
Cirúrgico	25 (59,5)	37 (59,7)	0,98*	1,00
Clínico				(0,62-1,61)
UTI				
Geral I	11 (26,2)	21 (33,9)		
Geral II	14 (33,3)	11 (17,7)		-
Cardiovascular	8 (19,1)	10 (16,1)	0,24*	
Cirúrgica	9 (21,4)	20 (32,3)		

Via Aérea				
Artificial	29 (69,0)	41 (66,1)	0,75	1,04
Fisiológica	13 (31,0)	21 (33,9)	*	(0,79-1,36)

Fármacos Sedativos

Midazolam

Sim	30 (71,4)	35 (56,4)	0,12*	1,26
Não	12 (28,6)	27 (43,6)		(0,94-1,69)

Propofol

Sim	10 (23,8)	12 (19,4)	0,58*	1,23
Não	32 (76,2)	50 (80,6)		(0,58-2,58)

Fentanil®

Sim	27 (64,3)	39 (62,9)	0,88*	1,02
Não	15 (35,7)	23 (37,1)		(0,76-1,37)

Dexmedetomidina

Sim	5 (11,9)	6 (9,7)	0,71*	1,23
Não	37 (88,1)	56 (90,3)		(0,40-3,77)

Fenobarbital

Sim	1 (2,4)	2 (3,2)	0,80**	0,73
Não	41 (97,6)	60 (96,8)		(0,69-7,8)

UTI= Unidade de Terapia Intensiva/ RR= Risco Relativo

*Valor de p conforme Qui-quadrado

**Valor de p conforme Exato de Fisher

A despeito dos fármacos que promovem alterações cognitivas, o Midazolam (benzodiazepnico), Fentanil (opioide), o Propofol (anestésico), a Dexmedetomidina (sedativo) e o Fenobarbital (barbitúrico) foram os agentes com ação sedativa inclusos neste estudo, por serem os únicos administrados e prescritos para tal efeito no ambiente hospitalar onde foi realizada a coleta de

dados; sendo o Midazolam, o tipo de benzodiazepínico mais relatado (71,4%), seguido pelo Fentanil (64,3%), desenvolvendo mudanças no estado de alerta, mas sem significância estatística dessa associação, com dosagens médias de $6,7 \pm 4,9$ ml/h e $5,6 \pm 4,5$ ml/h, respectivamente; mesmo com os dias de uso – $3,4 \pm 3,6$ dias, apresentando significância estatística, como demonstrado nas tabelas 2 e 3.

Tabela 3. Ocorrência de delirium conforme dosagem e tempo de uso de fármacos sedativos em pacientes nas unidades de terapia intensiva, Salvador, 2020. (n=104)

Varáveis	Delirium (42)	Não delirium (62)	p*
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
Fármacos sedativos			
Midazolam			
Dosagem (ml/h)	$6,7 \pm 4,6$	$4,9 \pm 4,4$	0,03
Dias de uso	$3,4 \pm 3,6$	$1,1 \pm 1,4$	0,01
Propofol			
Dosagem (ml/h)	$2,0 \pm 3,8$	$1,2 \pm 2,8$	0,46
Dias de uso	$0,6 \pm 1,6$	$0,5 \pm 1,3$	0,62
Fentanil®			
Dosagem (ml/h)	$5,6 \pm 4,5$	$4,5 \pm 4,1$	0,19
Dias de uso	$3,4 \pm 3,6$	$1,3 \pm 1,4$	0,01
Dexmedetomidina			
Dosagem (ml/h)	$0,5 \pm 1,4$	$0,4 \pm 1,6$	0,72
Dias de uso	$0,2 \pm 0,6$	$0,2 \pm 0,7$	0,69
Fenobarbital			
Dosagem (ml/h)	$0,1 \pm 0,4$	$0,1 \pm 0,3$	0,81

Dias de uso	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,2	0,79
--------------------	-----------	-----------	------

DP= Desvio Padrão/ ml/h= mililitro por hora

Valor de p conforme Mann-Whitney

Tabela 4. Frequência de delirium conforme aplicação da FSS na UTI e na UI, Salvador, 2020 (n=104).

2020 (n = 104).				
Variável	FSS			p
	n (%)			
	0-15	16-25	26-35	
UTI				
Delirium (42)	23 (54,8)	13 (30,9)	6 (14,3)	0,01*
Não delirium (62)	5 (8,1)	30 (48,4)	27 (43,5)	
UI				
Delirium (11)	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)	0,01**
Não delirium (93)	2 (2,2)	16 (17,2)	75 (80,6)	

FSS= *Status Score for the Intenssive Care Unit* /UTI= Unidade de Terapia Intensiva/UI= Unidade de Internação (Enfermaria)

*Valor de p conforme Qui-quadrado

**Valor de p conforme Exato de Fisher

Na escala FSS-ICU, as pontuações somadas nas cinco categorias de posicionamento tiveram uma média de $21,0 \pm 8,1$ pontos e foram maiores entre os intervalos 0-15 (dependência total a moderada) e 16-25 (dependência mínima), representando 85,7% do perfil funcional dos delirantes, com significância estatística (Tabela 4).

Já quando a mesma escala foi aplicada na unidade de internação, após 48 horas da alta das unidades de cuidados intensivos, a média foi de $30 \pm 5,9$ pontos, com 81,8% dos indivíduos classificados como independentes funcionais ou dependentes mínimos.

A despeito do tempo de internamento, a maioria dos pacientes manteve-se sob cuidados intensivos por cinco dias ($5,4 \pm 3,3$ dias), com uma menor parcela em estadia acima desse período, por complicações em múltiplos sistemas e necessidade de demais artifícios terapêuticos.

Discussão

Dos agentes farmacológicos passíveis de delirium, os pacientes que utilizaram o Midazolam, durante a estadia nas unidades de terapia intensiva, desenvolveram mudanças no estado de alerta, como já predito na literatura^{17,20,21,23,24,25,26,27,28}, a baixas dosagens e poucos dias de uso, assim como previsto em estudos anteriores^{21,24,27,28}, ressaltando a influência do benzodiazepínico no processo de captação de neurotransmissores via Sistema Nervoso Central e potencial de sedação do mesmo.

Para o ambiente de cuidados intensivos, a incidência de delirium estava entre a faixa de valores relatada nos estudos dessa temática^{2,20}, com a variabilidade percentual podendo ser justificada devido aos diferentes perfis admissionais somados e, no presente estudo, pela baixa disponibilidade de alguns fármacos com ação sedativa (benzodiazepínicos escassos) e possível substituição dos mesmos por analgésicos (Fentanil), promovendo dessa forma uma ocorrência de delirium possivelmente subestimada pela ação desses fármacos.

Sabendo-se que, o desenvolvimento de delirium está atrelado a questões individuais, como gênero e idade, segundo relatos da literatura^{18,19} pertencer ao sexo masculino e ter idade maior

ou igual a 60 anos são reafirmados, no presente estudo, ao analisar-se a descrição sociodemográfica dos participantes, com tais variáveis predisponentes a tal alteração cognitiva, sendo tidas como prováveis fatores de risco não modificáveis e de maior representatividade quando associadas.

Os indivíduos hipertensos e com confirmação de doenças cardíacas prévias - Insuficiência cardíaca, Fibrilação Atrial e Infarto Agudo do Miocárdio a exemplo, em sua maioria tiveram relação com os casos positivos de delirium. Tal fato não discutido isoladamente na literatura, foi citado como fator de risco^{7,19} em dois estudos quando atrelado a outros possíveis desencadeadores de delirium sem sua fisiopatologia fidedignamente descrita.

Nessa coorte, a via aérea de suporte no momento da admissão não se mostrou estatisticamente significativa quando relacionada a encefalopatia aguda, sendo a maioria dos delirantes caracterizada sob via artificial, com tais dados apresentando-se condizentes às publicações nesse quesito, onde a maioria dos pacientes são assentidos ante o suporte ventilatório invasivo^{5,21,22} e necessitando de sedativos para a manutenção da via aérea artificial.

Compreendendo-se que a utilização de agentes sedativos atrelados, ou não, ao desencadeamento do delirium levam a redução de mobilidade, avaliar a funcionalidade desses pacientes é de extrema importância para um planejamento terapêutico mais eficaz. Analisando-se a funcionalidade, no presente estudo, os pacientes com delírio tiveram escore intervalado da FSS-ICU condizente a dependência total a moderada para transferências e/ou locomoção, assim como em outros estudos, com evidência de melhoria de funcionalidade quando avaliada na enfermaria^{29,30}.

Na literatura, tais dados podem também ser justificados, de forma indireta, conforme uma coorte com 703 pacientes²⁸, onde a mobilização precoce nas primeiras 48 horas ocorreu em 7,3% da amostra sedada, não apresentando relação direta com mortalidade^{27,28}; mas, possivelmente, estando atrelada a maior dependência para transferências e locomoção.

A falta de preenchimento completo dos itens clínicos nos prontuários e da descrição das dosagens dos fármacos em mcg/Kg nas folhas de prescrição médica, além da aplicabilidade das escalas em um único período nas unidades foram tidas como limitações do estudo, comprometendo a agilidade e possibilidade de inclusão de mais indivíduos na coorte.

Conclusões

Diante dos dados apresentados neste estudo, não há associação entre o uso de fármacos com ação sedativa e desenvolvimento de delirium estatisticamente significativo, mesmo com a incidência da alteração cognitiva dentro da frequência relatada na literatura.

O *status* funcional dos indivíduos apresentou modificação, alterando-se de independentes prévios para dependentes totais a moderados nos ambientes de cuidados intensivos, com melhoria de classificação a independentes ou dependentes mínimos nas enfermarias.

Referências

1. Bruton LL, Chabrer BA. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
2. Pitrowsky MT, Shinotsuka CR, Soares M, Lima MASD, Salluh JIF. Importância da monitorização do delirium na unidade de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2010; 22(3): 274-279.
3. Wacker P, Nunes PV, Forçenza OV. Delirium: uma perspectiva histórica. Rev Psiquiatr Clin. 2005; 32(3): 97-103.
4. Guimarães HP, Assunção MSC, Carvalho FB, Japiassú AM, Veras KN et. al. Manual de Medicina Intensiva. 1^a ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
5. Yang J, Zhou Y, Kang Y, Xu B, Wang P, et al. Risk factors of delirium in sequential sedation patients in intensive care units. BioMed Research International. 2017; 3: 1-9.
6. Slooter AJC, Van de Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. Handb Clin Neurol. 2007; 141(3): 449-466.
7. Pessoa RF, Nacul FE. Delirium em pacientes críticos. Rev Bras Ter Intensiva. 2006; 18(2): 190-195.

8. Faria RSB, Moreno RP. Delirium na unidade de cuidados intensivos: uma realidade subdiagnosticada. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 25(2): 137-147.
9. Pinheiro AR, Christofoletti G. Fisioterapia motora em pacientes internados na unidade de terapia intensiva: uma revisão sistemática. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24(2): 188-196.
10. Balas MC, Weinhouse GL, Denery L, Chanques G, Misak CJ. Interpreting and Implementing the 2018 Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility and Sleep Disruption Clinical Practice Guideline. *Crit Care Med*. 2018; 46(9): 1464-1470.
11. Banerjee A, Girard TD, Pandharipande P. The complex interplat between delirium, sedation, and early mobilitu during critical illness: Aplications in the trauma unit. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2011; 24(2): 195-201.
12. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needhan DM, Slooter AJC. Diretrizes de Prática Clínica para a Prevenção e Tratamento da Dor, Agitação/Sedação, Delirium, Imobilidade e Interrupção do Sono em pacientes adultos na UTI. *Crit Care Med*. 2018; 46(9): 825-873.
13. Knobel E, Capone NA, Ferraz AC, Machado FS. NOBEL, E.; CAPONE, N. A.; FERRAZ, A. C.; MACHADO, F. S. *Terapia Intensiva – Neurologia*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003.
14. Lobo RR, Silva Filho SRB, Lima NKC, Ferriolli E, Moriguti JC. Delirium. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010; 43(3): 249-257.

15. Carvalho JPLK, Almeida ARP, Gusmão-Flores D. Escalas de avaliação de delirium em pacientes graves: revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 25(2): 148-154.
16. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014; 370: 444-454.
17. Silva VZM, Araujo Neto JA, Cipriano Júnior G, Pinedo M, Needham DM, ILVA, et al. Versão brasileira da Escala de Estado Funcional em UTI: tradução e adaptação transcultural. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; 29(1): 34-38.
18. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(3): 213-222.
19. Lago MS, Faustino TN, Mercês MC, Silva DS, Pessoa LSC, Oliveira MTS. Delirium e fatores associados nas unidades de terapia intensiva: estudo piloto de coorte. *Rev Enferm Contemp*. 2020; 9(1): 16-23.
20. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, et al. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med*. 2013; 39(12): 2171-2179.

21. Cerveira CCT, Pupo CC, Santos SS, Santos JEM. Delirium in the elderly A systematic review of pharmacological and non-pharmacological treatments. *Dement. neuropsychol.* 2017; 11(3): 270-275.
22. Shinotsuka CR, Salluh JIF. Percepções e práticas sobre delirium, sedação e analgesia em pacientes críticos: uma revisão narrativa. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013; 25(2): 155-161.
23. Nunes BS, Bastos FM. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Saúde & Ciência em Ação.* 2016; 3(1): 71-82.
24. Patel RP, Grambell M, Speroff T, Scott A, Pun BT, et. al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1,384 helthcare professionals. *Crit Care Med.* 2009; 37(3): 825-832.
25. Burry LD, Williamson DR, Mehta S, Perreault MM, Mantas I, et. al. Delirium and exposure to psychoactive medications in critically ill adults: A multi-centre observational study. *J Crit Care.* 2017; 42: 268-274.
26. Gusmão-Flores D, Carvalho JPLM, Quarantini LC. Benzodiazepínicos e Delirium: a melhor opção para o paciente certo. *Crit Care Med.* 2013; 41(10): 56-57.
27. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, et al. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation of critically ill patients: a ramdomized trial. *JAMA.* 2009; 301(5): 489-499.

28. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Kah Ti L, Howe B, et al. Sedation intensive in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: A multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med.* 2018; 46(6): 850-859.
29. Thrush A, Rozek M, Dekerlegand JL. The Clinical Utility of the Functional Status Score for the Intensive Care Unit (FSS-ICU) at a Long-Term Acute Care Hospital: A prospective Cohort Study. *Phys Ther.* 2012; 92(12): 1536-1545.
30. Mehrholz J, Muckel S, Oehmichen F, Pohl M. First results about recovery of walking function in patients with intensive care unit – acquired muscle weakness from the general weakness Syndrome Therapy (Gym NAST) Cohort study. *BMJ Open.* 2015; 5(12): 1-10.