

FATIMA ROSANE DE ALMEIDA OLIVEIRA

Incidência, fatores preditores e consequências do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Bruno Caramelli

**SÃO PAULO
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Fátima Rosane de Almeida
Incidência, fatores **preditores** e consequências do delirium no pós-operatório
de cirurgia cardíaca em idosos. / Fátima Rosane de Almeida Oliveira. -- São
Paulo, 2015.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Bruno **Caramelli**.

Descritores: 1. Delirium 2. Cirurgia torácica 3. Analfabetismo 4. Período pós-
operatório 5. Idoso 6. Incidência

USP/FM/DBD-162/15

Dedicatória

Ao meu pai, Pedro, que infelizmente não está mais entre nós, pelo seu exemplo de honestidade e compromisso em tudo o que fazia, e por ter me deixado a educação como maior herança.

À minha mãe, Waldenira, pelo seu carinho e dedicação, sempre presente em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo, Hélio, por seu amor incondicional e seu apoio em todos os momentos ao longo dessa jornada e por ter suportado as minhas ausências e até o meu mau humor . Acima de tudo, pelas palavras de incentivo, força e coragem que, para mim, foram indispensáveis para a realização desta tese.

Ao meu filho, Víctor Hugo, nosso presente de Deus, que por ter escolhido a Medicina, foi o aluno de iniciação científica deste trabalho. Pelo seu valioso auxílio na coleta de dados dos pacientes durante avaliação pré-operatória.

Agradecimientos

A Deus, pela minha existência e por iluminar os meus caminhos e me orientar nas grandes decisões da minha vida.

Ao Dr. Ítalo Martins de Oliveira, por ter sido o mentor e coordenador deste projeto, pelo seu empenho para o sucesso do DINTER, sem o qual, nada disso teria sido possível.

Ao Professor Dr. Bruno Caramelli, por seu incansável trabalho como orientador, muitas vezes abdicando do convívio familiar e do seu lazer para se dedicar a esta tese. Agradeço por ter confiado na minha capacidade de trabalho e diante de sua imensa experiência, ter me ensinado o alicerce para a realização de uma pesquisa científica. Não me cansarei de dizer: obrigada por tudo!

Aos pacientes, objetivo maior de toda a pesquisa científica, e seus familiares, pelo apoio em todas as fases desta pesquisa. Meu respeito e minha eterna gratidão por terem participado deste projeto.

Ao Professor Dr. José Wellington de Oliveira Lima, por seu valioso trabalho da análise estatística dos dados, por sua paciência, muitas vezes até paternal, por seus conselhos, seus ensinamentos e apoio para a conclusão deste trabalho.

A todo corpo clínico das unidades de internação do Hospital de Messejana (Unidade B, Unidade C, Unidade G e Unidade I) pelo apoio incondicional a esta pesquisa.

A todos que fazem parte da UTI pós-operatória, desde os funcionários da limpeza, responsáveis pelo material, técnicos de enfermagem, enfermeiros, fisioterapeutas, médicos plantonistas e coordenadores, pela torcida para que tudo desse certo e por estarem sempre atentos à qualquer informação que pudesse ser útil para avaliação dos pacientes.

Aos cirurgiões cardiovasculares e a equipe do centro cirúrgico, incluindo as secretárias, Socorro e Fátima, que tão gentilmente me forneciam o agendamento cirúrgico dos pacientes semanalmente e me avisavam sobre qualquer mudança que alterasse este apazamento.

A todos os funcionários do laboratório, em especial aos colhedores da UTI e das enfermarias, bem como à Dra. Ilmar, bioquímica, pela presteza na realização dos exames laboratoriais, e à Dra. Rosélia, chefe do laboratório, por sua compreensão e apoio.

À equipe de funcionários do SPE (serviço de pacientes externos) que tão gentilmente me acolheu, fornecendo sempre uma alternativa de sala para que as consultas do seguimento clínico fossem realizadas.

À equipe de funcionários do SAME (Serviço de Arquivo Médico) que prontamente disponibilizava os prontuários no momento das consultas de seguimento.

À minha querida amiga, Maria do Socorro Quintino Farias, pelo incentivo, pela disponibilidade, pela imensa ajuda na tradução do texto do português para o inglês e pelo auxílio na preparação dos slides; pelo carinho e dedicação, minha eterna gratidão.

À minha amiga, Márcia Maria Sales Gonçalves, minha grande confidente, que acompanhou de perto todas as minhas angústias e incertezas, e com suas palavras de força e coragem, me incentivou a nunca desistir.

Aos meus chefes imediatos, Dr. Marcos Gadelha, atual diretor do Hospital de Messejana e Dra. Maria Airtes Vieira Vitoriano, diretora médica do Hospital Universitário Wálter Cantídio, pelo voto de confiança e pela compreensão, quando precisei me ausentar dos meus horários para elaboração da tese.

À Francimary, enfermeira da UTI pós-operatória do Hospital Universitário Wálter Cantídio, que com sua experiência recente de pós-graduanda, muito me ajudou na reta final deste trabalho.

A todos os colegas pós-graduandos e professores do DINTER, pela troca de informações e pelo aprendizado, tão necessários para a execução desta pesquisa.

Às secretárias do programa de pós-graduação do INCOR, Neusa Rodrigues e Juliana Lattari, pela solicitude, pelo amparo e suporte administrativo.

Aos professores, Dra. Filomena Galas, Dr. Luiz Henrique Martins Castro e Dr. Pedro Silvio Farsky, pelas orientações e críticas construtivas durante a qualificação deste projeto.

A todos os amigos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização desta pesquisa, o meu muito obrigado.

E, finalmente, à Nossa Senhora de Fátima, por sua proteção e amparo nos momentos mais difíceis desta caminhada.

Epígrafe

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

Carl Jung

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

	LISTA DE ABREVIATURAS	
	LISTA DE TABELAS	
	LISTA DE FIGURAS	
	LISTA DE QUADROS	
	RESUMO	
	ABSTRACT	
1	INTRODUÇÃO.....	01
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	05
2.1	Epidemiologia.....	06
2.2	Fisiopatologia.....	08
2.3	Fatores de risco para <i>delirium</i>	12
2.4	Quadro clínico.....	15
2.5	Diagnóstico.....	17
2.6	Diagnóstico diferencial.....	24
2.7	<i>Delirium</i> e cirurgia cardíaca.....	25
3	OBJETIVOS.....	30
4	MÉTODOS.....	32
4.1	Delineamento do estudo	33
4.2	Local e período do estudo.....	33
4.3	População e amostra.....	33
4.4	Aspectos éticos.....	34
4.5	Casuística.....	34
4.6	Avaliação pré-operatória.....	37
4.7	Avaliação transoperatória.....	39
4.8	Desfechos e avaliação pós-operatória.....	40
4.9	Seguimento Clínico.....	44
4.10	Análise estatística dos dados.....	45
5	RESULTADOS.....	47

5.1	Características gerais dos pacientes.....	48
5.2	Variáveis pré-operatórias e associação com <i>delirium</i>	53
5.3	Variáveis transoperatórias e ocorrência de <i>delirium</i>	56
5.4	Variáveis pós-operatórias e ocorrência de <i>delirium</i>	57
5.5	Análise multivariada.....	58
5.6	Avaliação do <i>delirium</i> como fator independente para o desfecho composto.....	59
5.7	Avaliação do seguimento de 12 meses.....	62
6	DISCUSSÃO.....	64
6.1	Fatores de risco independentes para <i>delirium</i>	65
6.2	<i>Delirium</i> como fator independente para o desfecho composto.....	78
6.3	Outros fatores de risco para o desfecho composto.....	83
6.4	Análise do seguimento clínico.....	85
6.5	Limitações do estudo.....	87
7	CONCLUSÕES.....	89
8	ANEXOS.....	91
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	114

Listas

ACS	anticolinérgica sérica
AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida
AIT	ataque isquêmico transitório
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
APOE4	apolipoproteína E4
AVE	acidente vascular encefálico
BAVT	bloqueio atrioventricular total
BRA	bloqueador do receptor da angiotensina II
CAM	<i>Confusion Assessment Method</i>
CAM-ICU	<i>Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit</i>
CEC	circulação extracorpórea
CEPAL	Comissão Econômica para a América Latina
CIA	comunicação interatrial
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, décima edição
CIV	comunicação interventricular
CT	colesterol total
DOS	<i>Delirium Observation Screening</i>
DP	desvio-padrão
DRS	<i>Delirium Rating Scale</i>
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, quarta edição
EEG	eletroencefalograma
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FIO₂	fração inspirada de oxigênio
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	lipoproteína de alta densidade-colesterol
HR	<i>hazard ratio</i>
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICDSC	<i>Intensive Care Delirium Screening Checklist</i>
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	índice de massa corpórea
FIRDA	<i>Frontal intermittent rhythmic delta activity</i>
LDL-c	lipoproteína de baixa densidade-colesterol
MDAS	<i>Memorial Delirium Assessment Scale</i>
MEEM	Minixame do Estado Mental
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PaO₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAV	pneumonia associada à ventilação mecânica
RASS	<i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>
RM	revascularização miocárdica
RMN	ressonância magnética nuclear
RR	risco relativo
SNC	sistema nervoso central
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TAC	tomografia axial computadorizada

TCE	tronco de coronária esquerda
TCEC	tempo de circulação extracorpórea
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFV	Teste de Fluência Verbal
TG	triglicerídeos
TSH	hormônio tireoestimulante
UTI	unidade de terapia intensiva
WHO	<i>World Health Organization</i>
%	percentagem
>	maior que
≥	maior ou igual
<	menor que
≤	menor ou igual
=	igual

Tabela 1	Características gerais dos pacientes.....	49
Tabela 2	Medicações utilizadas no pré-operatório.....	50
Tabela 3	Tipo de intervenção cirúrgica.....	52
Tabela 4	Causas de óbito.....	52
Tabela 5	Variáveis pré-operatórias e sua relação com <i>delirium</i>	53
Tabela 6	Exames pré-operatórios.....	55
Tabela 7	Variáveis intra-operatórias e sua relação com <i>delirium</i>	57
Tabela 8	Variáveis pós-operatórias e sua relação com <i>delirium</i>	57
Tabela 9	Modelo final: fatores predisponentes independentes para <i>delirium</i>	58
Tabela 10	Fatores precipitantes associados de maneira independente com <i>delirium</i>	59
Tabela 11	Relação entre <i>delirium</i> e desfecho até a alta ou 30 dias após a cirurgia	60
Tabela 12	Fatores associados de maneira independente com o desfecho composto.....	60
Tabela 13	Escores médios do MEEM e TFV pré e 1 ano após cirurgia....	62

Figura 1	Fluxograma da população do estudo.....	36
Figura 2	Fluxograma dos pacientes incluídos.....	49

Quadro1	Sistemas neurais e respectivos neurotransmissores.....	09
Quadro2	Fatores de risco predisponentes para <i>delirium</i> , segundo categorias.....	12
Quadro 3	Fatores de risco precipitantes para <i>delirium</i>	13

Resumo

Oliveira FRA. Incidência, fatores preditores e consequências do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Delirium é um estado confusional agudo caracterizado por um distúrbio de consciência, alteração na cognição e curso flutuante ao longo do dia. É a complicação mais comum observada em idosos hospitalizados. É freqüente no pós-operatório de cirurgia cardíaca, e pode chegar a taxas tão altas quanto 73% em pacientes mais idosos. Pacientes com *delirium* apresentam maior risco de morte, demência e institucionalização, aumento do tempo de internação hospitalar e dos custos. Os objetivos deste estudo foram: 1) determinar a incidência do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos; 2) identificar fatores predisponentes e precipitantes neste contexto; 3) avaliar a relação entre *delirium* e morbimortalidade por até 18 meses de seguimento. Este estudo foi observacional, prospectivo, tipo coorte, realizado no Hospital de Messejana no período de Setembro/2011 à Dezembro/2013. Foram estudados 173 pacientes com idade ≥ 60 anos. Antes da cirurgia, os pacientes foram avaliados quanto à função cognitiva através do MEEM e TFV, e pelo CAM, para determinar a presença de *delirium* pré-operatório, motivo de exclusão do estudo. Foram registradas variáveis referentes aos dados demográficos, doenças prévias, medicações utilizadas, e calculado o risco de mortalidade cirúrgica para cada paciente através do EuroSCORE II. Resultados de exames pré-operatórios como ECG, ecodopplercardiograma, cateterismo cardíaco, Doppler de carótidas e exames laboratoriais também foram registrados. Durante a cirurgia, as variáveis avaliadas foram o tempo de CEC e clampeamento de aorta, duração da cirurgia e anestesia e uso de hemoderivados. Como variáveis pós-operatórias foram analisados o TIOT, tempo de permanência na UTI, presença de disfunção renal, hipoxemia. O *delirium* foi avaliado pelo CAM-ICU no pós-operatório. Para o desfecho composto foram registrados óbitos por todas as causas, infecções e IAM perioperatório identificados até a alta hospitalar ou 30 dias após a cirurgia. Os pacientes foram seguidos por um período de 12 a 18 meses e registrados eventos como óbitos, reinternações e demência, através de nova avaliação

com MEEM e TFV. Após análise univariada foi realizada análise multivariada por regressão logística múltipla para identificar as variáveis independentes. A idade média dos pacientes foi $69,5 \pm 5,8$. Cerca de 75,14% eram hipertensos e 39,88% eram diabéticos. A média do EuroSCORE II foi $4,06 \pm 3,86$. Cerca de 30,06% eram analfabetos. A média do grau de escolaridade foi $3,05 \pm 3,08$ anos. A incidência do *delirium* foi 34,1%. Em 70% dos casos, o *delirium* foi detectado nos dois primeiros dias após a cirurgia. Foram identificados o grau de escolaridade (OR = 0,81; IC 95% 0,71 – 0,92; $p=0,002$), HAS (OR = 2,73; IC 95% 1,16 – 6,40; $p=0,021$) e a presença de valvopatia mitral (OR = 2,93; IC 95% 1,32 – 6,50; $p=0,008$) como fatores predisponentes independentes para *delirium*. Como fator precipitante independente foi identificado o tempo de internação na UTI com OR=1,18; IC 95% 1,07 – 1,30 e $p=0,001$. O *delirium* foi fator de risco independente para o desfecho composto com OR=2,35; IC 95% 1,20 – 4,58 e $p=0,012$, além do TIOT ≥ 900 minutos (OR=2,50; IC 95% 1,30 – 4,80; $p=0,006$) após análise multivariada. Não houve relação entre *delirium* e óbito após alta hospitalar, demência ou taxa de reinternação durante o seguimento.

Descritores: *delirium*, cirurgia cardíaca, idoso, incidência, analfabetismo, pós-operatório

Abstract

Oliveira FRA. Incidence, predictive factors and complications of *delirium* in postoperative cardiac surgery elderly patients [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Delirium is an acute and transient syndrome with features of inattention and global cognitive dysfunction over the time. Among elderly hospitalized patients is the most common complication. The postoperative cardiac surgery *delirium* occurs in 73% in older patients. *Delirium* patients, have prominent risk factors for dementia, institutionalization, death, hospital care and increased cost of healthcare. The aims of this study were: 1) to determine the incidence of postoperative cardiac *delirium*, focusing particularly on elderly individuals; 2) to identify the predisposing and precipitating factors of *delirium*; 3) evaluate the morbi-mortality associated with *delirium* in a follow up of eighteen months. A prospective observational cohort study (n=173) patients, aged ≥ 60 years, admitted at Heart and Lung Messejana’s Hospital between September/2011 to December/2013. Before the surgery, the Mini-Mental Status Examination (MMSE) and Verbal Fluency Test (VFT) were administered to assess patient’s cognitive functioning. The patients were screened for *delirium* using the Confusion Assessment Method (CAM). Patients were excluded preoperatively if they met criteria for *delirium*. Variables related to demographic data, previous diseases, medications were recorded and EuroSCORE II calculated the risk of surgical mortality for each patient. Results of preoperative tests, like ECG, echocardiography, cardiac catheterization, carotid Doppler ultrassound and laboratory tests were also recorded. During the surgery, variables were ECC (extracorporeal circulation) and aortic clamping time, duration of surgery and anesthesia, and blood products were also recorded. Postoperative variables analyzed were: the orotracheal intubation time (OIT), length of stay in the ICU, renal dysfunction and hypoxemia. The postoperative *delirium* was accessed by CAM-ICU. Mortality from any cause, infection and perioperative myocardial infarction, identified until hospital discharge or 30 days after surgery were predefined as the composite endpoint. During a follow up of 12 to 18 months, a new assessment using MMSE and VFT were held; events such as, deaths, readmissions and dementia were recorded. Multivariate analysis was performed

by multiple logistic regressions to identify independent variables. Patients aged 69.5 ± 5.8 . About 75.14% were hypertensive; 39.88% were diabetic. The mean EuroSCORE II was 4.06 ± 3.86 . About 30.06% were illiterate; an average 3.05 ± 3.08 years of school. In 70% of cases, *delirium* was detected at the first two days after surgery with an incidence of 34.1%. The degree of literacy (OR = 0,81; 95% CI 0,71 – 0,92; $p=0,002$), hypertension (OR = 2,73; 95% CI 1,16 – 6,40; $p=0,021$) and mitral valve disease (OR = 2,93; 95% CI 1,32 – 6,50; $p=0,008$) were independently associated with *delirium*. Longer ICU length of stay (OR=1,18; 95% CI 1,07 – 1,30; $p=0,001$) was also independently associated with *delirium* as a precipitation factor. *Delirium* was an independent risk factor for the composite outcome (OR = 2.35; 95% CI 1.20 – 4.58 and $p = 0.012$); OIT ≥ 900 minutes (OR = 2.50; 95% CI 1.30 – 4.80; $p = 0.006$) after multivariate analysis. There was no relationship between *delirium* and mortality after hospital discharge, as well as, dementia or hospital readmission during follow up.

Descriptors: *delirium*, cardiac surgery, elderly, incidence, illiteracy, postoperative period

1. Introdução

Delirium é definido como uma síndrome mental orgânica transitória, de curso flutuante, caracterizada por transtorno global das funções cognitivas, reduzido nível de consciência, anormalidades na atenção e desordem no ciclo sono-vigília, com atividade psicomotora aumentada ou diminuída¹. A palavra *delirium* tem origem no latim, com o verbo *delirare* que significa 'estar louco', 'perturbado', e foi usada pela primeira vez na linguagem médica por Aulus Cornelius Celsus, no século I após Cristo, para descrever alterações mentais que ocorriam durante febre ou traumatismos cranio-encefálicos². É a complicação mais comum observada em idosos hospitalizados, principalmente naqueles com algum grau de demência, cuja incidência varia de 24% a 89%³, e está presente em até 50% dos idosos submetidos a tratamento cirúrgico, sobretudo cirurgias do quadril e vascular⁴.

Pacientes com *delirium* apresentam risco aumentado para o desenvolvimento subsequente de demência, maior risco de institucionalização, aumento do tempo de internação hospitalar, dos custos e da mortalidade^{5,6,7}.

Além disso, o *delirium* peri-operatório parece estar associado a complicações clínicas, como infarto agudo do miocárdio (IAM), edema pulmonar, pneumonia e insuficiência respiratória⁸.

Com o envelhecimento da população decorrente do aumento da expectativa de vida e da redução da taxa de fecundidade, maior proporção de idosos será submetida a condutas cirúrgicas, o que, provavelmente, aumentará a incidência do *delirium*. Atualmente, cerca de 12% dos adultos, com idade entre 45 e 60 anos, são submetidos a cirurgias, quando comparados com 21% daqueles com idade igual ou maior a 65 anos, a cada ano. Nos Estados Unidos, estima-se que, em 2030, de cada cinco americanos, um terá idade ≥ 65

anos, perfazendo um total de 62 milhões de idosos⁹. No Brasil, o crescimento de idosos com idade acima de 65 anos passará de 5,4%, em 2000, para 19% da população, em 2050¹⁰.

No entanto, apesar de sua alta incidência e prevalência, o *delirium* ainda é uma entidade pouco reconhecida. Em um estudo realizado por Ely et al, que entrevistaram 912 profissionais da área de saúde, incluindo 753 médicos, a respeito da importância, do diagnóstico e do tratamento do *delirium* na unidade de terapia intensiva (UTI), observou-se que o *delirium* foi reconhecido como uma condição subdiagnosticada por 78% dos profissionais. Todavia, somente 40% informaram que utilizavam testes rotineiramente para detecção do *delirium* e, destes, apenas 16% identificaram qual a ferramenta específica utilizada para avaliação¹¹.

Apesar de ter sido observado e descrito pela primeira vez no pós-operatório de cirurgia cardíaca em 1954, o *delirium* ainda representa um desafio para a equipe de saúde envolvida no tratamento do paciente submetido à cirurgia cardíaca. Por outro lado, o *delirium* pode ser prevenido em cerca de um terço dos pacientes idosos^{6,12}. Desse modo, a identificação dos pacientes de alto risco para o seu desenvolvimento, o uso de escalas para sua detecção precoce e a instituição de uma intervenção não farmacológica imediata, ao modificar os fatores precipitantes, podem minimizar os importantes efeitos adversos associados ao *delirium* e reduzir a morbimortalidade.

É grande o número de trabalhos publicados até o momento e, diante da heterogeneidade dos resultados apresentados, pesquisas ainda se fazem necessárias para elucidação dos fatores de risco e dos mecanismos

fisiopatológicos relacionados ao *delirium*, levando, assim, a um tratamento mais eficaz para todos os tipos de *delirium*.

2. Revisão da Literatura

2.1 Epidemiologia

Alguns pacientes idosos já chegam ao hospital com *delirium*, enquanto outros desenvolvem *delirium* durante a permanência hospitalar. A prevalência hospitalar de *delirium* varia amplamente, devido às diferentes características dos pacientes nos estudos. A média da prevalência em pessoas idosas nos hospitais gerais é em torno de 20% (variando de 7% a 61%)⁶. A incidência de *delirium* em pacientes hospitalizados por problemas clínicos varia de 11 a 42%, podendo chegar a taxas tão altas como 50% em idosos¹³.

No grupo de pacientes cirúrgicos, alguns tipos de cirurgias se associam a maior risco de *delirium*, como cirurgias ortopédicas, cuja incidência no período pós-operatório varia de 9% a 28%, chegando a 53% se a cirurgia for de urgência. Outro grupo de maior risco é a cirurgia cardíaca, cuja incidência do *delirium* no pós-operatório encontra-se entre 2% e 57%³, alcançando taxas tão altas quanto 73% em pacientes mais idosos^{14,15}. Em cirurgias vasculares periféricas, o *delirium* pode ocorrer em 30% a 48% dos pacientes, chegando a 54% naqueles submetidos à correção de aneurisma de aorta infrarrenal¹⁶. Incidências mais baixas têm sido observadas em procedimentos cirúrgicos menos invasivos. Por exemplo, em pacientes submetidos à facectomia (retirada do cristalino por catarata), o *delirium* foi diagnosticado entre 0,3% e 16% dos idosos³.

Para explicar a discrepância nos dados epidemiológicos de trabalhos pesquisando *delirium*, alguns autores propuseram como causas o desenho retrospectivo de certos estudos, o número de participantes que, se pequeno, não determinaria poder estatístico, os diferentes critérios de inclusão e

exclusão, as diferentes ferramentas para a detecção do *delirium* e a não definição de critérios utilizados para seu diagnóstico em estudos prospectivos. Adicionalmente, a experiência dos profissionais que diagnosticaram *delirium* não era especificada e, além disso, em alguns estudos, os autores analisaram variáveis pré-operatórias e intraoperatórias, enquanto ignoraram fatores de risco pós-operatórios potenciais para o desenvolvimento de *delirium*¹⁷.

Na maioria dos trabalhos, o gênero não se mostrou um fator predisponente independente para *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca¹⁸⁻²⁰. No entanto, em revisão publicada por Sockalingham et al, foram citados dois artigos nos quais o *delirium* foi mais frequente no gênero masculino¹⁵.

O *delirium* pós-operatório costuma ocorrer dentro de 24 a 48 horas após a cirurgia²¹. Marcantonio et al, ao analisarem a associação entre os fatores de risco intraoperatórios e o desenvolvimento de *delirium* após cirurgia não cardíaca, revelaram que 83% dos casos de *delirium* ocorreram entre o segundo e o terceiro dia pós-operatório²².

Pacientes com *delirium* apresentam maior risco de complicações e pior prognóstico. A mortalidade hospitalar para pacientes com idade ≥ 70 anos que apresentam *delirium* durante a internação pode variar de 25% a 33%. Da mesma forma, o risco de morrer em 1 ano foi maior entre os pacientes com *delirium* diagnosticado durante a internação do que naqueles sem diagnóstico de *delirium* (HR=1,62; $p < 0,001$), conforme publicado por Leslie et al²³.

Trabalho realizado por Edelstein et al revelou que pacientes que desenvolveram *delirium* no pós-operatório de cirurgia para correção de fratura do quadril apresentaram taxa de mortalidade 2,57 vezes maior em 1 ano após

a alta hospitalar em relação aos pacientes sem *delirium*²⁴. Assim, a identificação dos pacientes com elevado risco para o desenvolvimento do *delirium* é muito importante, uma vez que, embora se trate de uma condição aguda, a mortalidade prematura em 1 ano após a alta está associada ao *delirium*, estendendo-se além do cenário hospitalar. Por outro lado, o *delirium* prevalente, presente à admissão, que persiste por semanas, também se relacionou de forma independente com maior mortalidade em 1 ano de acompanhamento²⁵.

Delirium também representa um risco aumentado para o desenvolvimento subsequente de demência. Deficits cognitivos persistentes são comuns, chegando a 60% dos indivíduos após episódio de *delirium* no cenário clínico e cirúrgico²⁶. Por outro lado, também constitui uma variável independente para o declínio funcional, quando mensurado 1 mês após cirurgia cardíaca¹⁴. Selnes et al demonstraram leve declínio na cognição num seguimento de até 72 meses após cirurgia cardíaca em pacientes idosos. No entanto, os autores não estudaram *delirium* no pós-operatório como uma variável relacionada ao deficit cognitivo encontrado nesse seguimento²⁷.

2.2 Fisiopatologia

Apesar do crescente entendimento sobre epidemiologia, fatores de risco e associação com desfechos clínicos, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento do *delirium* não foram completamente elucidados. Sabe-se que o *delirium* é a manifestação de comportamento mais comum da disfunção cerebral aguda, ocorrendo em 60% a 80% em pacientes clínicos em uso de ventilação mecânica e pacientes cirúrgicos na (UTI)²⁸.

Pessoas idosas são mais suscetíveis a desenvolverem *delirium* que indivíduos jovens, sobretudo aqueles com demência prévia.

Com o envelhecimento, há uma redução fisiológica de 28% no fluxo sanguíneo cerebral, além de perda neuronal em muitas áreas, incluindo o neocórtex e o hipocampo. O locus cerúleo e a substância nigra são os mais afetados, com perda superior a 35% dos neurônios¹.

Dentre as principais hipóteses para explicar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do *delirium* estão anormalidades na síntese, liberação e inativação de neurotransmissores, a hipótese inflamatória e a resposta anormal ao estresse.

Os neurotransmissores são substâncias liberadas nos sistemas neurais pelo neurônio pré-sináptico em resposta a uma despolarização, que se difundem pela fenda sináptica, para se ligarem a um receptor pós-sináptico. Os principais sistemas neurais e seus respectivos neurotransmissores são apresentados no Quadro 1²⁹.

Quadro 1- Sistemas neurais e respectivos neurotransmissores

Sistema neural	Neurotransmissor	Região	Função
Colinérgico	Acetilcolina	Prosencéfalo basal e núcleo pedúnculo-pontino	Aprendizado, memória e ciclo vigília-sono
Noradrenérgico	Noradrenalina	Locus cerúleo	Cognição, humor e comportamento
Dopaminérgico	Dopamina	Mesencéfalo (área tegmentar ventral e substância nigra)	Movimento, cognição
Serotoninérgico	Serotonina	Projeções ascendentes Projeções descendentes	Ansiedade, humor e sono Regulação da dor

Um dos principais mecanismos fisiopatológicos do *delirium* é a deficiência de acetilcolina a nível central. Com o avanço da idade, ocorre uma redução na liberação da acetilcolina e na função dos receptores muscarínicos podendo predispor pessoas idosas ao *delirium*¹. Estudo realizado por Tune e Coyle permitiu quantificar a atividade anticolinérgica sérica (ACS) o que levou a definir melhor o papel da acetilcolina na gênese do *delirium*³⁰. Níveis mais altos de atividade ACS estão associados ao surgimento do *delirium* em pessoas idosas, sobretudo em pacientes cirúrgicos internados em UTI e no pós-operatório de cirurgia cardíaca^{31,32}.

Outro importante neurotransmissor relacionado à fisiopatologia do *delirium* é a dopamina. Um estudo realizado no Hospital Universitário de Stanford revelou que o uso da dopamina como agente vasoconstrictor em pacientes admitidos naquele hospital, durante o período de 1 ano, triplicou a ocorrência de *delirium*, reforçando essa associação³³.

A serotonina é o neurotransmissor monoaminérgico mais abundante no cérebro. É sintetizada a partir do triptofano, um aminoácido essencial presente em alimentos como leite, carnes, ovos, chocolate, banana, tâmaras e amendoim. A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina, participa de quase todas as funções cerebrais, como cognição, sono, apetite, humor, sensibilidade à dor, e atividades sexual e motora²⁹.

Níveis elevados de serotonina podem estar associados a *delirium*, porém, uma deficiência de serotonina também pode levar ao *delirium*. Em estudo prospectivo realizado com 296 pacientes avaliados antes e depois de cirurgia cardíaca, ficou demonstrada uma associação entre *delirium* e níveis reduzidos de triptofano³⁴. Com base na teoria de que os aminoácidos de cadeia

larga (isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano e valina) competem por um único receptor, quando a concentração de um aumenta, estabelece-se um desequilíbrio, e a entrada dos outros diminui. Assim, constatou-se que a elevação da fenilalanina em pacientes no pré-operatório de cirurgia cardíaca foi fator independente de *delirium* no período pós-operatório³⁴.

Para explicar a teoria inflamatória, uma das hipóteses formuladas é a da penetração de citocinas e proteínas inflamatórias no sistema nervoso central (SNC), apesar das barreiras de proteção desse sistema, levando à inflamação cerebral. Outra hipótese é a da produção local de citocinas pró-inflamatórias diante de eventos inflamatórios sistêmicos, pelas células da micróglia, verdadeiros macrófagos presentes no cérebro, que têm papel fundamental na regulação da resposta inflamatória entre o sistema imune periférico e o SNC²⁹.

Já existem evidências de que as células da micróglia são ativadas por processos neurodegenerativos crônicos. Dessa forma, a interação da inflamação sistêmica com as alterações degenerativas já existentes pode ser um importante mecanismo para explicar muitos episódios de *delirium*. Ao que parece, a inflamação sistêmica age como um agente estressor, que pode iniciar uma exacerbação aguda da demência subjacente³⁵.

Uma outra teoria descrita envolve a predisposição genética dos pacientes para a ocorrência do *delirium*. Pacientes que apresentam polimorfismo da apolipoproteína E4 (APOE4) têm maior risco de desenvolverem demência no futuro e também de *delirium* no pós-operatório, mesmo após o controle dos outros fatores de risco³⁶, além de apresentarem maior duração dos episódios³⁷.

2.3 Fatores de risco para *delirium*

O *delirium* tem etiologia multifatorial e pode se apresentar em vários contextos clínicos. Alguns pacientes têm maior suscetibilidade para o desenvolvimento do *delirium*. Essas características, que os tornam suscetíveis, são conhecidas como fatores de risco para *delirium* e podem ser classificadas em fatores predisponentes e precipitantes.

Os fatores predisponentes representam a vulnerabilidade do paciente ao *delirium* e, geralmente, são pouco ou nada modificáveis^{4,13}. Esses fatores são descritos no Quadro 2 segundo categorias³⁸:

Quadro 2- Fatores de risco predisponentes para *delirium*, segundo categorias

Características demográficas	Idade \geq 65 anos e sexo masculino
Status cognitivo	Presença de demência ou deficit cognitivo História de <i>delirium</i> Depressão
Status funcional	Dependência funcional e pacientes imobilizados História de quedas
Deficiência sensorial	Visual ou auditiva
Redução da ingestão oral	Desidratação Má nutrição
Drogas	Pacientes sob tratamento com drogas psicoativas múltiplas Tratamento com múltiplas drogas Abuso de álcool
Condições médicas coexistentes	Doença crítica ou severa Múltiplas condições coexistentes Doença hepática ou renal crônica História de AVE Doença neurológica Distúrbios metabólicos Fratura ou trauma Doença em fase terminal Infecção pelo HIV

AVE: acidente vascular encefálico; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Fatores precipitantes ou insultos são aqueles relacionados à doença aguda, ao seu tratamento ou ao ambiente em que o paciente se encontra, e costumam ser modificáveis. São apresentados no Quadro 3³⁸:

Quadro 3- Fatores de risco precipitantes para *delirium*

Drogas	Uso agudo de sedativos hipnóticos, narcóticos, drogas anticolinérgicas Tratamento com múltiplas drogas Abstinência alcoólica ou a drogas
Doenças neurológicas primárias	AVE, particularmente no hemisfério não dominante Sangramento intracraniano Meningite ou encefalite
Doenças ou intercorrências agudas	Infecções Insuficiência respiratória Choque Febre ou hipotermia Anemia Presença de dor Desidratação Nível sérico baixo de albumina Desordens metabólicas (por exemplo, de eletrólitos, glicose e ácido-base)
Cirurgia	Cirurgia ortopédica Cirurgia cardíaca Cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) prolongada Cirurgia não cardíaca
Ambiente	Admissão em UTI Uso de contenção física Uso de cateter vesical de demora Uso de múltiplos procedimentos Estresse emocional Privação prolongada do sono

Existem mais de 60 variáveis descritas na literatura relacionadas ao *delirium*. Um estudo realizado por Inouye e Charpentier demonstrou que o paciente idoso, ao apresentar três ou mais dessas variáveis, tem aproximadamente 60% de chance de desenvolver *delirium* quando hospitalizado. As variáveis de maior significância estatística no estudo foram

contenção física no leito, desnutrição, uso de três ou mais medicações, uso de sonda vesical de demora e qualquer evento iatrogênico³⁹.

Apesar do amplo uso de metodologias diferentes para análise de risco, certos fatores concorrentes para *delirium* são identificados de forma consistente. Dentre eles, estão: idade avançada, demência preexistente ou deficit cognitivo prévio, doença crônica severa, condição psiquiátrica significativa e polifarmácia⁴⁰.

Assim, a interação complexa entre esses fatores é responsável pelo desenvolvimento do *delirium*.

Recentemente, foi publicado um consenso para o controle da dor, agitação e *delirium* em pacientes adultos internados em UTI, no qual alguns pontos importantes, quanto aos fatores de risco para *delirium*, mereceram destaque⁴¹:

- São quatro os fatores de risco básicos que de forma significativa estão associados com o desenvolvimento do *delirium*: demência preexistente, história de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou alcoolismo (definido como a ingestão de duas, três ou mais doses por dia) e a gravidade da doença por ocasião da admissão.
- O coma é um fator de risco independente para o desenvolvimento do *delirium* na UTI. Dentre os vários tipos de coma, o induzido por sedação e o multifatorial são os de maior associação com *delirium*. O mesmo não foi observado com o coma causado por uma condição neurológica primária⁴².

- Os dados disponíveis até o momento ainda são conflitantes quanto a associação de drogas (analgésicos e sedativos) com *delirium* em adultos internados em UTI. A maioria dos estudos revelou um aumento do risco de *delirium* em pacientes usando opioides. No entanto, um trabalho demonstrou o contrário, ao estudar pacientes queimados. Estudos comparando o uso de benzodiazepínicos e dexmedetomidina em pacientes sob ventilação mecânica revelaram que os primeiros podem ser um fator de risco para o desenvolvimento do *delirium* enquanto que a dexmedetomidina parece ser protetora. Entretanto, mais estudos são necessários para determinar essa relação⁴³.

2.4 Quadro clínico

O rebaixamento do nível de consciência é a alteração básica do *delirium*. O paciente se apresenta sonolento ou com sinais indiretos de mudança no estado de alerta e da atenção. Há dificuldade de concentração, geralmente apresentando-se distraído e com dificuldade de percepção de si e do meio⁴⁴.

É muito frequente a desorientação têmporo-espacial. A desorientação temporal é a primeira a ocorrer, seguida, às vezes, da espacial.

O paciente com *delirium* apresenta-se confuso, com pensamento ilógico e discurso pouco compreensível. É frequente o prejuízo na memória e, geralmente, apresentam uma amnésia anterógrada. Alterações da linguagem e de percepção sensorial também podem compor o quadro de *delirium*. Ilusões visuais ou alucinações visuais e/ou táteis são comuns⁴⁴.

Pacientes com *delirium*, comumente, apresentam intensa ansiedade e, eventualmente, ideação paranoide. A labilidade afetiva também é frequente, bem como uma inversão do ciclo vigília-sono (hipervigilância nos períodos vespertinos e noturnos, e sonolência pela manhã)⁴⁵.

O episódio de *delirium* é tipicamente súbito e se desenvolve por horas ou dias. Em geral, surge no final da tarde e início da noite. Os sintomas flutuam no decorrer do dia (período de 24 horas) e costumam ser piores à noite⁴⁰. Em alguns casos, o *delirium* é gradual, e o paciente se apresenta inquieto e com medo, dificuldade para adormecer e, ao dormir, experimenta pesadelos.

Uma característica importante do *delirium* é a variação temporal marcante que pode levar a dificuldades diagnósticas. O paciente pode se encontrar lúcido e orientado em um exame e, poucos minutos depois, desenvolver quadro de sonolência, desorientação, ansiedade e alucinações visuais⁴⁵.

Com base na psicomotricidade, o *delirium* foi dividido em três tipos:

1. *Delirium* hiperativo

É a forma mais saliente e exuberante de *delirium*. Nesse tipo, os pacientes apresentam um quadro de hiperatividade psicomotora e, na maioria das vezes, não dormem. São inquietos e ansiosos; por vezes, são agressivos e ameaçadores. Podem ter ilusões e alucinações, e o discurso é confuso. Geralmente, eles precisam de contenção no leito para evitar que se machuquem ou machuquem os outros. Apesar de aparentemente mais grave, o *delirium* hiperativo tem prognóstico melhor. Essa forma ocorre muito mais no

delirium tremens por abstinência alcoólica, síndromes de abstinência medicamentosa e ação de drogas anticolinérgicas^{4,44,45}.

2. Delirium hipoativo

No *delirium* hipoativo, os pacientes apresentam-se mais sonolentos, apáticos e retraídos em seu leito, movendo-se e falando pouco, e com discreta diminuição do apetite. O *delirium* hipoativo pode ser confundido com quadro de depressão ou falta de motivação, implicando maior dificuldade diagnóstica. Em quadros mais graves, os pacientes podem evoluir de sonolência para estupor e até coma. É de pior prognóstico e pode ocorrer por intoxicação com drogas hipnóticas ou sedativas, hipóxia, encefalopatia e distúrbios metabólicos. É o tipo mais comum em pacientes idosos^{45,46}.

3. Delirium misto

Nesse tipo de *delirium*, o paciente alterna períodos de hiperatividade e hipoatividade em um só dia ou durante dias. Tem sido descrito como a forma mais comum de *delirium* em pacientes hospitalizados⁴⁶.

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico de *delirium* é fundamentalmente clínico, com base em sinais e sintomas característicos que ocorrem em um contexto clínico sugestivo. Diante de sua etiologia variada e de sua apresentação clínica polimorfa, podem ser usados vários critérios clínicos para seu diagnóstico. Até o momento, não existem testes laboratoriais específicos para *delirium*, o que

explica por que essa importante alteração neurológica é subdiagnosticada em até 50% dos pacientes^{47,48}.

Um dos critérios diagnósticos mais utilizados nos Estados Unidos e Canadá, e também em pesquisas clínicas, é descrito na quarta edição do *Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais* (DSM-IV), publicado pela *American Psychiatric Association* (APA), que define o *delirium* como um transtorno de consciência com reduzida capacidade para focar, sustentar ou desviar a atenção, acompanhado por alteração na cognição ou na percepção, que se desenvolve em um curto período de tempo, com caráter flutuante, e que tem como causa uma condição médica geral, uma intoxicação medicamentosa, uma síndrome de abstinência ou múltiplos fatores^{49,50}.

Segundo a *Classificação Internacional de Doenças*, em sua décima edição (CID-10), utilizada na maioria dos países, os critérios adotados para o diagnóstico de *delirium* incluem^{44,51}:

- A. Comprometimento da consciência e atenção (em um *continuum* de obnubilação ao coma; capacidade reduzida para dirigir, focar, sustentar e mudar a atenção).
- B. Perturbação global da cognição (distorções perceptivas, ilusões e alucinações – mais frequentemente visuais; comprometimento do pensamento abstrato e compreensão, com ou sem delírios transitórios, mas tipicamente com algum grau de incoerência, comprometimento das memórias imediata e recente, mas com a memória remota relativamente intacta; desorientação temporal, assim como, em casos mais graves, espacial e pessoal).

- C. Perturbações psicomotoras (hipo ou hiperatividade e mudanças imprevisíveis de uma para outra; tempo de reação aumentado; aumento ou diminuição do fluxo da fala; intensificação da reação de susto).
- D. Perturbação do ciclo vigília-sono (insônia ou, em casos graves, perda total do sono ou reversão do ciclo vigília-sono; sonolência diurna, piora noturna dos sintomas; sonhos perturbadores ou pesadelos, os quais podem continuar como alucinação após o despertar).
- E. Perturbações emocionais como, por exemplo, depressão, ansiedade ou medo, irritabilidade, euforia, apatia ou perplexidade abismada. O início é usualmente rápido; o curso, flutuante ao correr do dia; e a duração total da condição, menor que seis meses. O quadro clínico é tão característico que o diagnóstico pode ser feito mesmo que a causa subjacente não esteja completamente esclarecida.

Apesar do bom nível de concordância diagnóstica entre o DSM-IV e CID-10, alguns estudos relataram menor sensibilidade para o diagnóstico de *delirium* por meio do CID-10, provavelmente pelos critérios menos restritivos do DSM-IV⁵².

Para aumentar a acurácia clínica e diante da necessidade de um instrumento de avaliação do *delirium* de fácil aplicabilidade por profissionais não psiquiatras, Inouye et al desenvolveram e validaram a ferramenta *Confusion Assessment Method* (CAM)⁵³. O CAM se baseia em nove características clínicas consideradas como importantes para o diagnóstico do *delirium*: 1. instalação aguda/curso flutuante; 2. desatenção; 3. pensamento

desorganizado; 4. alteração do nível de consciência; 5. desorientação; 6. déficit de memória; 7. perturbação percepção; 8. alteração da atividade psicomotora e 9. distúrbio do ciclo vigília-sono. Os critérios 1 e 2 foram considerados essenciais acrescidos do critério 3 ou 4, criando, então, o algoritmo do CAM para o diagnóstico do *delirium* (ANEXO A). Os outros cinco critérios não foram incluídos, pois não alteraram a sensibilidade (94 a 100%) nem a especificidade (90 a 95%) do método⁵³.

Por ser o CAM uma ferramenta verbal, ou seja, necessita que os pacientes utilizem a fala para sua aplicação, houve a necessidade de um instrumento que pudesse avaliar também pacientes impossibilitados de falar, como por exemplo, aqueles sob ventilação mecânica e sabidamente de alto risco para o desenvolvimento do *delirium*. Dessa forma, surgiu o *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU), que utiliza os critérios do CAM acrescidos do reconhecimento de figuras e da vigilância auditiva da letra 'A' para avaliação da atenção, além de perguntas dicotômicas para avaliação do pensamento desorganizado^{54,55}, método de fácil aplicabilidade, que pode ser utilizado por enfermeiros e médicos intensivistas não especializados em psiquiatria (ANEXO B).

O CAM-ICU vem sendo amplamente utilizado. Inicialmente validado em inglês, já foi traduzido para mais de 15 idiomas. Em 2011, foi validado para o português, com sensibilidade de 72,5% e especificidade de 96,2%^{56,57}.

Antes da utilização do CAM-ICU para a detecção do *delirium* é necessário avaliar o nível de consciência do paciente. Para isso, são empregadas escalas de sedação e, dentre elas, a escala *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) (Anexo C), cuja pontuação vai de -5 (paciente incapaz

de ser despertado) até +4 (paciente agressivo, violento e perigoso). Pacientes em ventilação mecânica, sedados, podem ser avaliados com CAM-ICU, desde que a escala RASS seja ≥ -3 ⁵⁸.

Apesar das altas sensibilidade e especificidade, o CAM-ICU apresenta limitações. Uma delas é a impossibilidade de se avaliar o tipo de *delirium* ou sua severidade. Outra limitação é a dependência da cooperação do paciente. Por ser uma ferramenta que utiliza a entrevista para avaliação, pacientes que se recusam a obedecer às orientações do avaliador podem gerar falsos resultados⁵⁹.

Outra ferramenta útil para o diagnóstico de *delirium* é o *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC), criado por um grupo de médicos canadenses e baseado nos critérios diagnósticos do DSM-IV para *delirium*. É composto por um formulário de oito itens. Para cada item, é atribuído um escore, cuja pontuação é “1” se, para o item avaliado, a resposta for “sim”, e zero se a resposta for “não”. É considerado *delirium* uma pontuação ≥ 4 . É de fácil e rápida aplicação, porém apresenta especificidade mais baixa quando comparado ao CAM-ICU^{57,60,61}.

São descritos, na literatura, outros instrumentos para avaliação do *delirium* em determinados grupos de pacientes. A *Delirium Rating Scale* (DRS) é uma escala muito empregada na Europa e Ásia. Revisada em 1998, pode ser aplicada não só para o diagnóstico do *delirium*, como também para estratificar sua gravidade em pacientes internados em UTI⁶².

A *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS) é uma escala útil para detecção do *delirium* em pacientes com câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). É melhor empregada para avaliação da gravidade do

delirium, uma vez que não contempla aspectos importantes para seu diagnóstico como o caráter agudo e o curso flutuante⁶³. No entanto, Kazmierski et al utilizaram essa escala para avaliação do *delirium* no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Para essa população, o ponto de corte de 10 na escala MDAS revelou ótimos resultados em relação à ausência ou à presença de *delirium*⁶⁴.

A *NEECHAM Confusion Scale* é outra ferramenta utilizada para a constatação do *delirium* em pacientes hospitalizados. Foi criada em 1996 por Neelon, Champagne e colegas para permitir à equipe de enfermagem sua aplicação em pacientes internados em UTI⁶⁵. Apesar de antiga e já validada para diversas populações de pacientes hospitalizados, apresenta algumas restrições quanto aos parâmetros fisiológicos no ambiente de terapia intensiva, impossibilitando seu emprego em pacientes intubados, sob ventilação mecânica⁶⁶.

É grande o número de escalas existentes para detecção e avaliação do *delirium*, sendo o CAM e a DRS as mais amplamente utilizadas⁴⁴.

O Miniexame do Estado Mental (MEEM) é um teste de rastreio criado por Folstein et al⁶⁷ para detectar alterações cognitivas, principalmente as causadas pelo quadro de demência, mas que também podem ocorrer nos quadros de *delirium* e depressão⁶⁸. É de fácil aplicação e permite avaliar funções cognitivas específicas, como orientação no tempo e no espaço, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação e linguagem, cuja pontuação varia de zero a 30 (Anexo D). Pacientes com MEEM < 25 são identificados como portadores de deficit cognitivo. No entanto, o MEEM apresenta algumas limitações, como deficits auditivos e visuais, comuns em

idosos e, sobretudo, o grau de escolaridade. Dessa forma, Bertolucci et al realizaram um estudo no qual encontraram pontos de cortes diferenciados para o diagnóstico de declínio cognitivo, de acordo com a escolaridade ou o nível educacional. Os pontos de cortes sugeridos foram 13 para analfabetos, 18 para escolaridade baixa/média (1 a 8 anos incompletos de estudo) e 26 para escolaridade alta (≥ 8 anos de estudo) com sensibilidade de 82,4%, 75,6% e 80%, e especificidade de 97,5%, 96,6% e 95,6% respectivamente⁶⁹.

Dentre os exames laboratoriais, o eletroencefalograma (EEG) é um dos exames utilizados para aumentar a acurácia diagnóstica em pacientes com *delirium* e auxiliar no diagnóstico diferencial com outras condições de apresentação clínica semelhante⁷⁰. As anormalidades encontradas com mais frequência no EEG de pacientes com *delirium* foram: alentecimento relativo do ritmo posterior de vigília; alentecimento difuso da atividade elétrica cerebral; e atividade delta rítmica intermitente frontal (FIRDA, sigla do inglês *frontal intermittent rhythmic delta activity*). No entanto, nenhuma é patognomônica do *delirium*⁷⁰⁻⁷².

Em 2008, foi publicada uma revisão sistemática demonstrando a relação entre alterações visualizadas em exames de imagem, como tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética nuclear (RMN), e o *delirium*. O achado mais comum foi a maior atrofia cerebral e a presença de lesões da substância branca. Esses estudos, entretanto, apresentavam grande heterogeneidade metodológica⁷³.

Estudos recentes observaram que alterações da substância branca identificadas em exames de neuroimagem podem ser consideradas como fator

de risco para *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca, em doentes acima de 65 anos^{74,75}.

2.6 Diagnóstico diferencial

O *delirium*, por ser um distúrbio agudo da consciência e da cognição que se desenvolve em um curto período de tempo, pode ser facilmente confundido com síndromes neurológicas e psiquiátricas primárias, nas quais estão envolvidas as funções cognitivas e de linguagem. Algumas condições neurológicas até coexistem com o *delirium*, constituindo um fator de risco para seu desenvolvimento. É o caso da demência que leva à disfunção cognitiva de forma crônica e progressiva, ao contrário do *delirium*.

Outras condições neurológicas que levam a um estado de confusão mental são a doença cerebrovascular aguda, as encefalites e o estado de mal não convulsivo⁷⁶.

A afasia é um transtorno da linguagem em que há um prejuízo da capacidade de expressão ou de compreensão da linguagem falada, escrita ou gestual. Por vezes, a afasia representa o único sinal da instalação de uma doença cerebrovascular aguda, dificultando seu diagnóstico pela ausência de sinais de localização, podendo ser confundido com *delirium*^{45,76}.

Um paciente com confusão mental aguda pode ter como causa um quadro de encefalite viral que, muitas vezes, antecede o aparecimento de sinais infecciosos. Minuciosa anamnese pode ajudar no diagnóstico diferencial.

Para pacientes com estado de mal não convulsivo, cujo quadro se caracteriza por manifestações motoras, sensitivas ou cognitivas, além da

alteração do estado mental, o EEG é a única forma de realizar o diagnóstico diferencial com *delirium*⁷⁶.

Dentre as desordens psiquiátricas, a depressão constitui-se um importante diagnóstico diferencial do *delirium*, principalmente o *delirium* hipoativo. O diagnóstico é extremamente difícil e, por vezes, um ou outro pode passar despercebido⁴⁵.

O transtorno bipolar e a esquizofrenia são outras condições psiquiátricas que podem facilmente ser confundidas com *delirium*. Quando há somente transtorno do humor e o paciente não apresenta alteração da consciência ou pensamento desorganizado, que são critérios essenciais para o diagnóstico do *delirium*, sua exclusão é facilitada. No entanto, nas formas psicóticas do transtorno bipolar, o diagnóstico se torna muito mais difícil. Para a esquizofrenia, a história pessoal e os antecedentes familiares de doenças psiquiátricas podem ajudar no diagnóstico diferencial^{44,76}.

2.7 Delirium e cirurgia cardíaca

Historicamente, o *delirium* tem sido descrito após cirurgia cardíaca desde a década de 1950, quando foi realizada a primeira cirurgia cardíaca com CEC⁷⁷. No entanto, apesar de pesquisado mundialmente, permanece como uma entidade de etiologia desconhecida.

Vários trabalhos foram publicados na literatura numa tentativa de esclarecer como interagem os fatores predisponentes e precipitantes para a ocorrência de *delirium*. Um deles, realizado por Guenther et al, revelou o tempo de CEC como fator independente para *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca²⁰.

A CEC, indispensável em algumas cirurgias cardíacas ao melhorar o campo cirúrgico para o cirurgião e proporcionar a realização de procedimentos cada vez mais complexos, leva a alterações no organismo, como ativação do complemento, liberação de citocinas e substâncias vasoativas, bem como distúrbios na coagulação e instabilidade hemodinâmica^{78,79}. Por afetar os neurotransmissores, a CEC tem sido associada à ocorrência de *delirium* e, desse modo, quanto maior o tempo de duração, maior o risco para *delirium*¹⁵. Girard et al demonstraram que a liberação de citocinas e endotoxinas durante resposta inflamatória sistêmica pode levar à disfunção orgânica e ao desenvolvimento de *delirium* na UTI⁸⁰, o que poderia explicar a ocorrência do mesmo nessa situação.

O clampeamento da aorta ascendente é uma técnica empregada durante a cirurgia cardíaca para interromper o fluxo de sangue para as coronárias, resultando em parada cardíaca em diástole, o que facilita o reparo das lesões cardíacas. Essa isquemia não é bem tolerada pelo miocárdio se for demorada, surgindo a necessidade de proteger o músculo cardíaco durante esse procedimento⁸¹.

Uma das técnicas de proteção miocárdica é a hipotermia, reduzindo o metabolismo e protegendo o miocárdio contra a injúria da isquemia.

Outra estratégia é a cardioplegia química, na qual são utilizadas soluções ricas em potássio e magnésio que promovem assistolia, além de substratos para o metabolismo e efeito tampão contra a acidose instalada após parada cardíaca. Essas soluções podem ser cristaloides ou sanguíneas⁸¹.

Todo esse processo envolvendo a CEC desencadearia uma resposta inflamatória sistêmica, constituindo uma das teorias para o desenvolvimento de *delirium*.

Além disso, o clampeamento de aorta, o uso ou não de CEC e a cardiectomia podem, pelo próprio manuseio, promover a liberação de partículas de cálcio, estruturas cardíacas, pequenos trombos, levando à microembolização, que é um importante mecanismo envolvido na gênese do *delirium* após cirurgia cardíaca^{15,82,83}.

Um estudo conhecido como IPDACS (*Incidence and Predictors of Delirium After Cardiac Surgery*), realizado por Kazmierski et al, ao observarem pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM), troca de valva cardíaca ou ambas associadas, dentre outras, analisou mais de 50 variáveis como fatores de risco para *delirium*. Dentre estas, foram avaliados o tempo de CEC e de clampeamento de aorta e a duração da cirurgia. No entanto, após a análise multivariada, somente sete fatores mostraram-se significantes: a idade ≥ 65 anos, MEEM < 25 , depressão maior, anemia, fibrilação atrial, intubação orotraqueal por mais de 24 horas e pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) < 60 mmHg¹⁷.

Smulter et al, ao estudarem 142 pacientes com idade ≥ 70 anos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, encontraram, como variáveis predisponentes independentes associadas ao *delirium*, a avaliação de dor pela escala *Numeric Rating Score* (NRS) pré-operatória, Diabetes *Mellitus*, saturação arterial periférica de oxigênio e cirurgia combinada. Como variáveis precipitantes independentes foram encontrados perda de volume durante cirurgia, tempo de ventilação mecânica e concentração plasmática de sódio na

UTI. A idade só foi significativa quando os fatores predisponentes e precipitantes foram combinados em um único modelo⁸⁴.

Ao tentar identificar pacientes de alto risco para *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca, Rudolph et al encontraram quatro variáveis independentes associadas com *delirium*: AVE ou acidente isquêmico transitório (AIT) prévio; escore MEEM; nível sérico anormal de albumina; e a escala *Geriatric Depression Scale* (GDS) para avaliação de depressão. No mesmo estudo, eles validaram essas variáveis como um guia preditor de *delirium* após cirurgia cardíaca durante avaliação pré-operatória⁸⁵. O nível baixo de albumina encontrado já havia sido estabelecido como fator de risco para *delirium* em cirurgias não cardíacas, uma vez que representava um biomarcador de fragilidade e estava relacionado à mortalidade operatória. O tempo de anestesia foi o fator precipitante independente para *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca⁸⁵.

Da mesma forma, Koster et al criaram um *checklist* para avaliar o risco de desenvolver *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Nesse trabalho, foi utilizada a escala *Delirium Observation Screening* (DOS) para detecção do *delirium* e o diagnóstico foi dado por um psiquiatra. A idade média foi 70 anos e a incidência de *delirium* encontrada foi 21%. Na análise univariada, o tipo de cirurgia, *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE), idade, uso de CEC, distúrbio eletrolítico e *Diabetes Mellitus* estiveram associados com maior risco de *delirium*. No entanto, após análise multivariada, somente duas variáveis permaneceram significantes: o EuroSCORE e os distúrbios eletrolíticos⁸⁶.

O EuroSCORE é um sistema criado pela comunidade europeia para avaliação do risco de morte em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. São variáveis desse escore: gênero, idade, função renal, doença pulmonar crônica, disfunção neurológica levando à limitação física, infarto do miocárdio recente, função ventricular, cirurgia de emergência ou urgência, e tipo de intervenção⁸⁷. Considerando que o próprio EuroSCORE contém fatores de risco que já foram identificados como independentes para a ocorrência de *delirium* de forma isolada, uma correlação positiva entre o EuroSCORE e o *delirium* pós-operatório não é tão surpreendente.

Assim, a determinação dos fatores independentes para *delirium* tem sido objeto de vários estudos. Ao serem elucidados, esses fatores devem servir para identificar os pacientes de maior risco para o desenvolvimento de *delirium* e, dessa forma, medidas de prevenção, sobretudo não farmacológicas, podem ser instituídas precocemente, evitando, assim, as consequências deletérias do *delirium*.

3. Objetivos

1. Determinar a incidência do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos em um hospital terciário.
2. Identificar os fatores predisponentes e precipitantes para o desenvolvimento do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos.
3. Avaliar a relação entre *delirium* e morbimortalidade (desfecho combinado composto por mortalidade por todas as causas, infarto agudo do miocárdio não fatal perioperatório e infecções nosocomiais, intra-hospitalares ou por um período de até 30 dias após cirurgia).
4. Analisar a ocorrência de demência, reinternações e óbito após alta hospitalar, e sua relação com *delirium*, num seguimento de 12 a 18 meses do procedimento cirúrgico.

4. Métodos

4.1 Delineamento do estudo

Este foi um estudo observacional, prospectivo e longitudinal, tipo coorte, que avaliou o *delirium* como índice de estimativa da morbimortalidade em pacientes idosos submetidos à cirurgia cardíaca, identificando seus fatores predisponentes e precipitantes.

4.2 Local e período do estudo

Realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, em Fortaleza, CE, no período de setembro de 2011 a dezembro de 2013. Trata-se de um hospital de nível terciário, considerado referência para todo o Estado do Ceará, que atende pacientes com doenças cardíacas e pulmonares, adultos e crianças, constituído por 195 leitos de enfermagem e 62 leitos de terapia intensiva, sendo oito destinados ao pós-operatório de cirurgia cardíaca e vascular, com média de 600 cirurgias cardíacas em adultos por ano.

4.3 População e amostra

A população foi composta por pacientes idosos, com idade ≥ 60 anos, segundo definição da *World Health Organization (WHO)*⁸⁸, internados no Hospital de Messejana e submetidos à cirurgia cardíaca.

A amostra foi calculada tomando como base uma incidência de 40% de *delirium* entre idosos submetidos à cirurgia cardíaca⁸⁵. Com poder de 80%, nível de significância de 0,05 e admitindo-se que 40% dos pacientes com *delirium* apresentariam complicações (desfechos combinados) contra 20% nos pacientes sem *delirium*⁸⁹, o cálculo resultante foi de 160 pacientes.

Considerando uma perda em torno de 10% ao longo do estudo, a amostra foi aumentada para 180 pacientes.

A seleção dos pacientes foi realizada de forma consecutiva, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, com base na programação eletiva para realização de cirurgia cardíaca por meio do mapa cirúrgico, instrumento de divulgação semanal contendo informações sobre data da cirurgia, tipo de cirurgia e equipe designada para o caso, unidade hospitalar de origem, nome e idade do paciente, em ordem cronológica para a semana seguinte.

4.4 Aspectos éticos

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição, sob parecer de número 825/11 (Anexo E) e obedeceu aos critérios éticos impostos pela Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, revogada em dezembro de 2012, passando a vigorar a resolução 466/12, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil.

4.5 Casuística

Diante do agendamento cirúrgico, os pacientes elegíveis programados para a semana seguinte foram convidados a participar do estudo, sendo obtido de todos o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo F).

Os critérios de inclusão adotados foram:

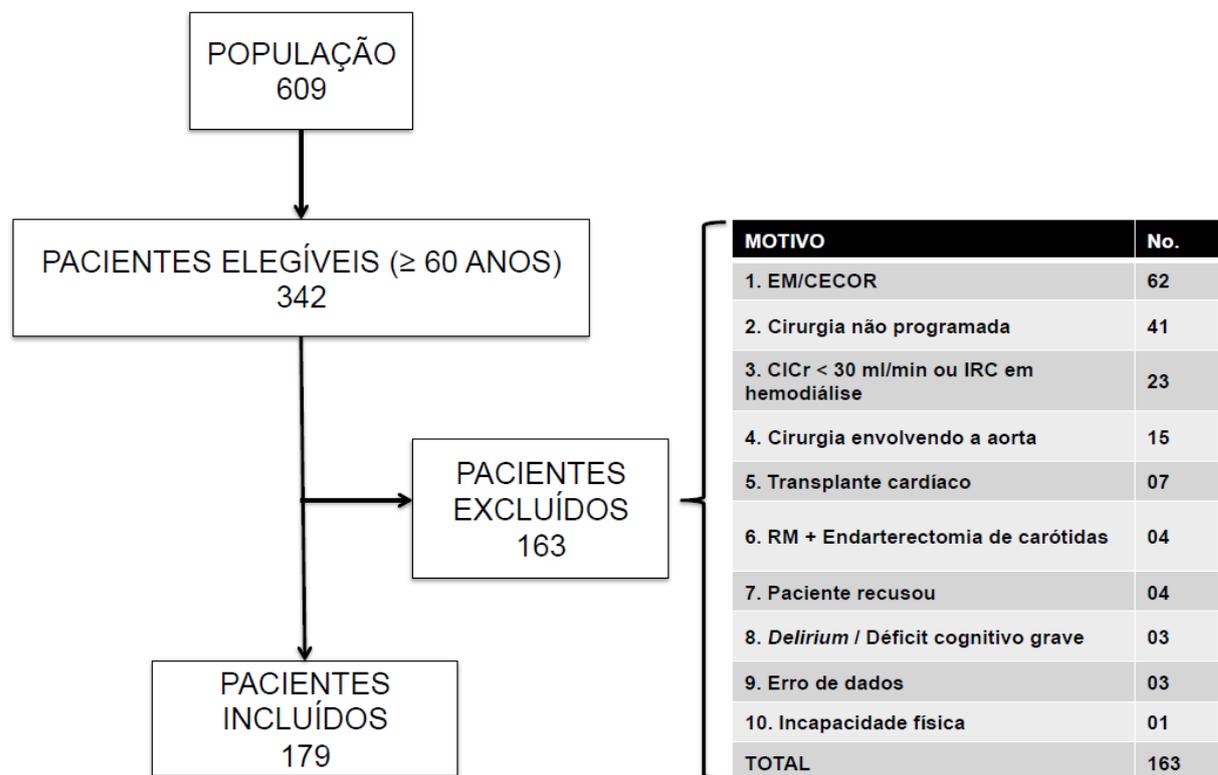
- Pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 60 anos, internados no Hospital de Messejana e agendados para realização de RM, com ou sem CEC, implante de prótese valvar mitral e/ou aórtica e/ou plastias valvares, associadas ou não;
- Pacientes submetidos à correção cirúrgica de defeito estrutural, como comunicação interatrial (CIA), comunicação interventricular (CIV) e aneurisma de ventrículo esquerdo, desde que associados à RM e/ou implante prótese/plastia valvar.

Foram excluídos do estudo:

- Pacientes portadores de cegueira, surdos-mudos, com sequelas de AVE que se encontravam acamados ou com quadro de demência avançado, limitando a comunicação e a compreensão;
- Pacientes com *delirium* no momento da avaliação pré-operatória;
- Pacientes com quadro de encefalopatia hepática ou insuficiência renal cujo *clearance* de creatinina, calculado pelo método Cockcroft-Gault ou medido em urina de 24 horas, foi menor que 30mL/minuto, ou ainda aqueles que se encontravam em esquema de diálise previamente à cirurgia;
- Pacientes procedentes de UTIs ou da sala de parada do Hospital de Messejana, indicados para cirurgia de emergência;

- Pacientes programados para realização de cirurgia cardíaca combinada com procedimentos vasculares, como endarterectomia de carótidas, correção de aneurisma de aorta e aqueles planejados para correção de CIV pós-IAM e cardiopatia congênita isoladamente.

No período de setembro de 2011 a outubro de 2012, 609 pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca no Hospital de Messejana. Cerca de 342 eram idosos, com idade ≥ 60 anos. Destes, 163 pacientes foram excluídos do estudo conforme demonstrado na Figura 1. Dessa forma, 179 pacientes foram incluídos na pesquisa.



EM: emergência; CECOR: centro coronariano; CICr: *clearance* de creatinina; IRC: insuficiência renal crônica; RM: revascularização miocárdica

Figura 1- Fluxograma da população do estudo.

4.6 Avaliação pré-operatória

Após a seleção dos pacientes, foi preenchida uma ficha de coleta de dados obtidos por interrogatório direto, e complementada por anotações nos prontuários (Anexo G). Foram registrados dados demográficos, antecedentes patológicos, motivo de internação no hospital, medicações usadas no pré-operatório e resultado dos exames realizados previamente à cirurgia, como eletrocardiograma, radiografia de tórax, Ecodoppler cardiograma, cateterismo cardíaco, Doppler de carótidas e exames laboratoriais.

A mortalidade cirúrgica prevista para cada paciente foi calculada utilizando-se o EuroSCORE II⁹⁰ por meio do *site* disponível na internet⁹¹. Esse escore é uma atualização do modelo logístico EuroSCORE, publicado em 1999⁸⁷, e contempla os seguintes fatores de risco: idade, gênero, presença de *diabetes mellitus* insulino-dependente, arteriopatía extra-cardíaca, doença pulmonar crônica, endocardite infecciosa ativa, limitação física, história de cirurgia cardíaca prévia, função renal mensurada por *clearance* de creatinina, quadro clínico crítico pré-operatório, presença de angina em repouso, sintomas de insuficiência cardíaca segundo *New York Heart Association* (NYHA), função sistólica do ventrículo esquerdo, presença de hipertensão pulmonar de acordo com a mensuração da pressão sistólica da artéria pulmonar, relato de IAM nos últimos 90 dias que antecederam a cirurgia, tipo de intervenção cirúrgica a ser realizada e classificação de sua urgência.

Durante a entrevista pré-operatória, foi empregado o MEEM (ANEXO D) para avaliação da função cognitiva, respeitando o nível de escolaridade de cada paciente, segundo a classificação de Bertolucci. Para este estudo, foram utilizados os seguintes escores para categorizar déficit cognitivo: <13 para

pacientes analfabetos; < 18 para escolaridade entre 1 ano e 8 anos incompletos, e <26 para um nível maior de escolaridade (≥ 8 anos)⁶⁹. A pontuação no MEEM varia de zero a 30.

Outro teste utilizado para avaliação da função cognitiva foi o Teste da Fluência Verbal (TFV), categoria animais (Anexo H). Nesse teste, se o paciente conseguir falar 13 ou mais tipos de animais em um minuto, não há déficit cognitivo. Da mesma forma, o TFV foi classificado segundo o grau de escolaridade. Para pacientes analfabetos ou com nível de escolaridade até 7 anos, foi considerado déficit cognitivo um número de palavras < 9 e para pacientes com nível de escolaridade ≥ 8 anos, o ponto de corte foi 13⁹². Esses dois instrumentos foram aplicados por dois investigadores treinados e experientes com os testes, em local tranquilo e sob condições de repouso, até 1 semana antes da data da cirurgia. Para avaliação de *delirium* pré-operatório foi utilizado o CAM (Anexo A), concomitantemente aos testes descritos.

As variáveis selecionadas para essa fase foram: gênero, idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), grau de escolaridade, presença de HAS, *diabetes mellitus*, dislipidemias, tireoidopatia e AVE, hábitos como tabagismo e etilismo, infecção pré-operatória, história de cirurgia cardíaca prévia e medicações utilizadas no pré-operatório. Dentre os exames complementares, destacaram-se o eletrocardiograma, para avaliação do ritmo cardíaco; o ecocardiograma, para medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão sistólica da artéria pulmonar e classificação da gravidade das valvopatias quando presentes; o cateterismo cardíaco, para quantificação do grau de obstrução das coronárias; e o Doppler de carótidas e vertebrais, que registrou a presença ou não de placas e seu percentual de obstrução, além

do espessamento médio-intimal. Como exames laboratoriais, foram registrados: hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas, albumina sérica, ureia, creatinina, *clearance* de creatinina, sódio, potássio, cálcio e magnésio, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c) e triglicerídeos (TG), hormônio tireoestimulante (TSH) e troponina I pré-operatória.

O *clearance* de creatinina foi calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault e a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi obtida pela seguinte equação:

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \text{TG}/5, \text{ TG} < 400\text{mg.}$$

As variáveis selecionadas para avaliação pré-operatória e seu modo de análise estão detalhadas no Quadro 4 (Anexo I).

4.7 Avaliação transoperatória

Foram registrados o tipo e a data da cirurgia a que o paciente foi submetido. Como variáveis intraoperatórias, foram registrados o tempo de duração da cirurgia e da anestesia; o tempo de CEC e o de clampeamento de aorta quando utilizados; e o uso ou não de hemocomponentes, bem como possíveis intercorrências relatadas durante todo o procedimento cirúrgico.

O Quadro 5 apresenta as variáveis intra operatórias e seu detalhamento (Anexo J).

4.8 Desfechos e avaliação pós-operatória

Para esta pesquisa, o óbito por todas as causas ocorrido durante a internação hospitalar após a cirurgia, as infecções por um período pós-operatório de até 30 dias e o IAM perioperatório foram os eventos utilizados para compor o desfecho combinado.

O período pós-operatório foi determinado como o período compreendido desde a chegada do paciente à UTI até a data da alta hospitalar ou óbito intra-hospitalar. Nesta avaliação, foram registrados parâmetros como valores de hematócrito e hemoglobina, obtidos imediatamente após a chegada do paciente na UTI, tempo de intubação orotraqueal, tempo de permanência na UTI, data da alta hospitalar e/ou óbito, tempo decorrido da cirurgia até a alta/óbito e o tempo total de internação hospitalar.

Visitas diárias aos pacientes foram realizadas a partir do primeiro dia de pós-operatório, na UTI e na enfermaria, até a alta hospitalar, a fim de se detectar o *delirium* após cirurgia, bem como o surgimento de complicações como IAM, AVE, arritmias, infecções e óbito.

Para avaliação do *delirium* no pós-operatório, foi utilizado o CAM-ICU, ferramenta amplamente utilizada em UTIs, que tem a vantagem de permitir a avaliação do *delirium* mesmo em pacientes sob ventilação mecânica (Anexo B). Por ser o *delirium* um estado confusional agudo, de caráter flutuante, também foram apreciados os registros efetuados nos prontuários ou nos livros de ocorrência dos plantões, por médicos e enfermeiros. Registros de desorientação no tempo e no espaço, necessidade de contenção no leito e/ou uso de medicação antipsicótica ou sedativa foram considerados relevantes

para a detecção do *delirium* nestes pacientes. Na ocorrência do *delirium*, o mesmo foi classificado como hipoativo, hiperativo ou misto, e foi registrado o dia do seu aparecimento no pós-operatório.

O diagnóstico de *delirium* foi feito utilizando-se o DSM-IV⁴⁹, constituído pelos seguintes critérios:

- A. Perturbação da consciência (isto é, redução da clareza da consciência em relação ao ambiente), com redução da capacidade de direcionar, focalizar, manter ou deslocar a atenção.
- B. Uma alteração na cognição (tal como deficit de memória, desorientação, perturbação da linguagem) ou desenvolvimento de uma perturbação da percepção que não foi melhor explicada por uma demência pré-existente, estabelecida ou em evolução.
- C. A perturbação se desenvolveu ao longo de um curto período de tempo (em geral de horas a dias), com tendência a flutuações no decorrer do dia.
- D. Existiram evidências, a partir da história, do exame físico ou de achados laboratoriais, de que a perturbação foi causada por consequências fisiológicas diretas de uma condição médica geral.

Como variáveis pós-operatórias não cardiovasculares foram analisadas a hipoxemia, a disfunção renal e as infecções.

Dentre os fatores pós-operatórios, a hipoxemia e a disfunção renal aguda, ou a piora de uma disfunção renal anterior à cirurgia, foram relatadas na literatura como fatores de risco para o desenvolvimento do *delirium*¹⁷. Neste

trabalho, a hipoxemia foi determinada pelo índice de oxigenação (razão entre a PaO_2 e a fração inspirada de oxigênio - FIO_2), calculado de acordo com a primeira gasometria arterial coletada no pós-operatório imediato; pela gasometria ao amanhecer do primeiro, segundo e terceiro dias após a cirurgia; e pela FIO_2 no momento de cada coleta. Este período (até o terceiro dia após a cirurgia) foi estabelecido para esta variável em razão da maior frequência do *delirium* pós-operatório nestes dias. Para esta pesquisa foi utilizada a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$, definida como hipoxemia grave^{93,94}.

Para constatar a disfunção renal aguda que ocorreu após a cirurgia, foi usado o critério RIFLE (acrônimo de *Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease*)^{95,96} que caracteriza a lesão renal em três graus de severidade e em duas classes de prognóstico. Com base nesse critério, foi utilizada a dosagem da creatinina sérica (mg/dL), solicitada diariamente, durante a permanência do paciente na UTI. Para um aumento de 1,5 vezes a creatinina basal pré-operatória, a lesão renal foi classificada como *R (Risk)*; se a elevação fosse duas vezes a creatinina basal classificou-se como *I (Injury)*; e para elevações equivalentes a três vezes a creatinina basal, considerou-se a classe *F (Failure)*.

As infecções nosocomiais, como infecção respiratória associada ou não à ventilação mecânica, infecção urinária, infecção de sítio cirúrgico e infecção de corrente sanguínea, foram registradas pelos critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência a saúde, definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e revisados em 2009⁹⁷⁻¹⁰⁰. Para este trabalho, foram computadas somente as infecções nosocomiais graves, definidas pelos

critérios acima, adicionadas à necessidade do uso de antimicrobiano endovenoso, na mesma internação.

As complicações pós-operatórias cardiovasculares avaliadas foram o AVE, IAM e arritmias (taquicardia ventricular e fibrilação/*flutter* atrial). O diagnóstico de AVE no pós-operatório de cirurgia cardíaca foi suspeitado pelo aparecimento de convulsões, hemiparesia ou hemiplegia, afasia ou disartria, percebidos em qualquer momento no período pós-operatório, transitório ou persistente. Da mesma forma, pacientes que evoluíram em coma após a cirurgia, ou seja, não acordaram mesmo após 24 horas da anestesia, o AVE fez parte do diagnóstico diferencial⁷⁸. Uma vez suspeitado, o mesmo foi confirmado por tomografia de crânio realizada em tomógrafo helicoidal (*Pro Speed Plus*, General Eletric[®]), disponível no Hospital de Messejana, quando possível.

Pacientes que apresentaram quadro confusional agudo concomitante ao diagnóstico de AVE, confirmado por tomografia de crânio no período pós-operatório, não entraram no grupo de pacientes com *delirium* para análise estatística, pela dificuldade em se determinar se o mesmo ocorreu pela alteração estrutural cerebral ou como complicação do pós-operatório, motivo de estudo desta pesquisa.

O diagnóstico de IAM perioperatório foi baseado em critérios eletrocardiográficos e laboratoriais, associados ou não a sintomas como dor torácica, dispneia ou instabilidade hemodinâmica. Os critérios eletrocardiográficos definidos para infarto perioperatório^{78,101} foram:

- a. presença de novas ondas Q;
- b. depressão do segmento ST e/ou anormalidades da onda T em pelo menos duas derivações contíguas;
- c. presença de novo bloqueio de ramo esquerdo ou taquicardia ventricular;
- d. elevação do segmento ST em duas ou mais derivações contíguas ($>0,2\text{mV}$ em V1, V2 ou V3, e $>0,1\text{mV}$ nas outras derivações).

Quanto aos biomarcadores, a troponina I (Troponin I cobas®, Roche *Diagnostics Operations*) foi o marcador de injúria miocárdica utilizado; seu nível sérico foi dosado no primeiro, terceiro e quinto dias do pós-operatório. Foram considerados como parâmetros diagnósticos de IAM perioperatório, valores de troponina $>10\text{x}$ percentil 99 do limite superior de referência, para pacientes submetidos à cirurgia de RM. Os mesmos critérios foram usados para pacientes submetidos a outros tipos de cirurgia cardíaca¹⁰¹. Todos os pacientes que apresentaram IAM no período perioperatório da cirurgia cardíaca realizaram um ecocardiograma para reavaliação da função ventricular e análise segmentar da contratilidade, conforme rotina.

A síntese das variáveis pós-operatórias com seus detalhes são descritas no Quadro 6 (Anexo K).

4.9 Seguimento Clínico

Em dezembro de 2011, foi criado um ambulatório de egresso no Hospital de Messejana, para acompanhamento destes pacientes por um período de 12 até 18 meses da data da cirurgia, para avaliação de demência,

mortalidade por todas as causas, taxa de reinternação e surgimento de arritmias após alta hospitalar. As últimas avaliações foram realizadas em dezembro de 2013.

Na ocasião dessas consultas, foram reaplicados os testes CAM, MEEM e TFV, para detecção de *delirium* e demência com 3 e 12 meses após a cirurgia. O não comparecimento do paciente ao ambulatório implicou numa busca ativa por contato telefônico ou carta para o endereço informado. Alguns pacientes, em razão da longa distância de suas residências até o hospital, que chegava a 300km ou mais, foram avaliados durante consultas de rotina nos ambulatórios de cardiologia, já existentes no Hospital de Messejana. Além dos testes de avaliação cognitiva, foram registradas informações sobre reinternações e suas causas, e realizados eletrocardiogramas de 12 derivações para visualização de distúrbios de condução e novas alterações isquêmicas.

4.10 Análise estatística dos dados

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva dos dados e, dependendo da natureza das variáveis, os valores foram expressos em proporções ou em médias e desvio-padrão.

O nível de significância adotado para este estudo foi 0,05, e o programa estatístico utilizado para efetuar os cálculos foi o Stata® versão 13.

A relação entre variáveis independentes categóricas e os desfechos (*delirium* e o desfecho composto por morte por todas as causas, infarto e infecção) foi avaliada por meio da comparação de proporções pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. A relação entre variáveis independentes

contínuas e os desfechos foi avaliada pela comparação de médias pelo teste *t*-Student para amostras independentes.

No desenvolvimento da análise multivariada, primeiramente, foi estimado o *odds ratio* (OR) não ajustado entre variáveis independentes, categóricas e contínuas, e o desfecho, por meio de regressão logística simples. Em seguida, foi elaborado um modelo de regressão logística múltipla, que incluiu todas as variáveis que apresentaram um valor de $p \leq 0,10$. Depois, foi retirada, uma de cada vez, a variável que apresentou o maior valor de p que fosse $>0,05$. Esse novo modelo de regressão logística múltipla foi calculado e, então, foi realizado o teste de razão de verossimilhança, para saber se a retirada da variável modificou de forma significativa (p do qui-quadrado da razão de verossimilhança $<0,05$) o modelo de regressão sem a variável quando comparado com o modelo com a variável (modelos aninhados).

5. Resultados

5.1 Características gerais dos pacientes

Foram recrutados 179 pacientes, porém, 06 deles foram excluídos da amostra, pois a ocorrência do *delirium* não pode ser avaliada pelos seguintes motivos:

- ✓ quatro pacientes apresentaram choque refratário, necessitando de altas doses de drogas vasoativas. Foram mantidos sedados, inviabilizando a aplicação do CAM-ICU (escala de RASS \leq -4);
- ✓ um paciente apresentou choque hemorrágico, seguido de parada cardíaca por rotura da aorta ao ser admitido na UTI, retornando imediatamente para o centro cirúrgico e evoluindo com encefalopatia anóxica; e
- ✓ um paciente apresentou sangramento importante durante a cirurgia, de difícil controle, sendo deixadas compressas dentro do mediastino e programada sua retirada no segundo dia pós-operatório. Este paciente permaneceu sedado nesse período e veio a falecer com sangramento incontrolável durante a reoperação.

A Figura 2 mostra o fluxograma dos pacientes incluídos.

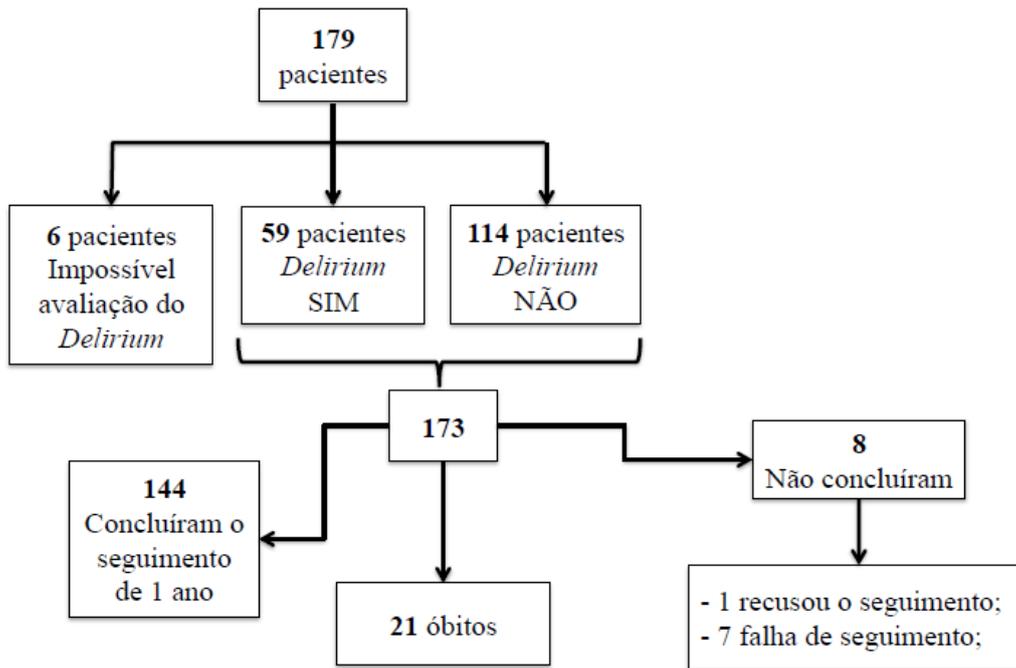


Figura 2- Fluxograma dos pacientes incluídos

As características gerais dos pacientes da amostra são demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1- Características gerais dos pacientes

Variáveis (n = 173)	Valores
Idade (anos)*	69,5±5,8
Gênero masculino	106 (61,27%)
Índice de massa corpórea*	26,2±4,1
Grau de escolaridade (anos)*	3,05±3,08
- Analfabetos	52 (30,06%)
- Nível superior completo	5 (2,89%)
Hipertensão arterial sistêmica	130 (75,14%)
<i>Diabetes mellitus</i>	69 (39,88%)
Dislipidemia	123 (71,10%)
Tireoidopatia [#]	19 (10,98%)
Acidente vascular encefálico prévio	27 (15,6%)
Tabagismo	
- Não fumante	123 (71,10%)
- Tabagismo atual	30 (17,34%)
- Ex-fumante	20 (11,56%)
Etilismo	34 (19,65%)
EuroSCORE II*	4,06±3,86

continua

Tabela 1- Características gerais dos pacientes (Continuação)

Variáveis (n = 173)	Valores
Fração de ejeção ao ECO	0,53±0,12
Ritmo cardíaco (ritmo sinusal)	153 (88,44%)
Portador de doença coronariana	141 (81,51%)
Portador de valvopatia mitral	43 (24,86%)
Portador de valvopatia aórtica	30 (17,34%)
MEEM pré*	23,27±4,51
TFV pré*	10,31±3,75
Hemoglobina pré (g%)*	12,02±1,57
Albumina sérica*	4,02±0,38
CICr pré*	60,73±19,74
Sódio sérico pré*	136,8±4,03
Potássio sérico pré*	4,44±0,46
Cálcio sérico pré*	9,13±0,55
Magnésio sérico pré*	2,08±0,21
Colesterol total pré*	148,68±47,13
HDL-c pré*	33,30±7,65
Triglicerídeos pré*	132,05±83,72

ECO: ecodopplercardiograma; MEEM: miniexame do estado mental; TFV: teste de fluência verbal; CICr – *clearance* de creatinina; HDL-c: lipoproteína de alta densidade-colesterol.

*Variáveis contínuas descritas em médias e desvio-padrão. Demais variáveis descritas em valores absolutos e percentuais.

#Tireoidopatia: 17 pacientes com hipotireoidismo e 02 com hipertireoidismo.

Os dados referentes às medicações utilizadas na fase pré-operatória são descritos na Tabela 2.

Tabela 2- Medicações utilizadas no pré-operatório

Medicamento	n (%)
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina	58 (33,53)
Bloqueador do receptor da angiotensina II	88 (50,87)
Diurético	80 (46,24)
Antagonista dos canais de cálcio	22 (12,72)
Betabloqueador	148 (85,55)
Estatina	152 (87,86)
Ácido acetilsalicílico	120 (69,36)
Benzodiazepínicos	66 (38,15)
Antidepressivos	11 (6,36)

Cerca de 109 (63%) participantes foram admitidos na emergência do Hospital de Messejana com diagnóstico de IAM ou síndrome coronariana

aguda e, após estabilização do quadro inicial, tratamento de eventuais complicações e realização dos exames complementares, permaneceram internados, sendo, então, agendados para realização de cirurgia cardíaca. Para 37 (21,38%) pacientes, o motivo da internação foi insuficiência cardíaca descompensada. Da mesma forma, após compensação e com base nos resultados dos exames, os pacientes aguardaram correção cirúrgica internados. Foram admitidos 16 pacientes com quadro de estenose aórtica severa sintomática (9,25%). Dez pacientes (5,78%) foram admitidos eletivamente para o procedimento cirúrgico, oriundos do ambulatório de cardiologia ou após realização de um cateterismo eletivo, sendo constatada lesão de tronco da coronária esquerda ou lesões graves em três vasos, independentemente dos sintomas. Somente um paciente foi admitido para cirurgia por endocardite infecciosa (0,57%). Em 16 (9,24%) pacientes, houve relato de cirurgia cardíaca prévia.

O Doppler de carótidas e vertebrais foi realizado em 171 pacientes (98,8%), e 79 (46,19%) não apresentaram placa obstrutiva ao exame. Lesões obstrutivas $\geq 70\%$ foram observadas em apenas dez pacientes (5,84%).

O tempo decorrido desde a admissão até a data da cirurgia foi de 44,96 dias (DP \pm 21,94) variando de 2 a 118 dias. A partir da admissão, foi feito diagnóstico de algum tipo de infecção em 43 pacientes: 23 infecções respiratórias com necessidade de antibioticoterapia, três viroses respiratórias, 12 infecções urinárias, três infecções de partes moles e duas gastroenterites. Destes, cinco pacientes ainda usavam antibióticos no momento da cirurgia, além de um paciente ter sido admitido com o diagnóstico de endocardite infecciosa.

Na Tabela 3 estão representados os diferentes tipos de intervenção aos quais foram submetidos os pacientes.

Tabela 3- Tipo de intervenção cirúrgica

Procedimento cirúrgico (n= 173)	n (%)
Revascularização miocárdica isolada	114 (65,89)
Prótese e/ou plastia valvar	
- Prótese aórtica	18 (10,41)
- Prótese/plastia mitral	21 (12,14)
- Prótese mitral e aórtica	4 (2,31)
Revascularização miocárdica + prótese e/ou plastia valvar	16 (9,25)

O *delirium* foi diagnosticado em 59 pacientes, levando a uma incidência de 34,10%. Em quase 70% (41) dos casos, o *delirium* foi detectado nos 2 primeiros dias do período pós-operatório; nove pacientes apresentaram *delirium* no terceiro dia pós-operatório, seis no quarto e três no quinto dia após a cirurgia. O *delirium* classificado como hiperativo foi encontrado em 17 (28,81%) pacientes, o hipoativo em 24 (40,68%) e o misto em 18 (30,51%).

Dos 173 pacientes, dez morreram na fase intra-hospitalar e 11 tiveram óbito após a alta, resultando em uma taxa de mortalidade global igual a 12,13%. Na Tabela 4 estão relacionadas as causas dos óbitos.

Tabela 4- Causas de óbito

Tipo de óbito	Causa	n (%)
Óbito intra-hospitalar	Choque séptico	7 (33,34)
	Choque cardiogênico	1 (4,76)
	Choque hemorrágico	1 (4,76)
	Trombose mesentérica	1 (4,76)
Óbito após alta hospitalar	Insuficiência cardíaca congestiva	3 (14,3)
	Insuficiência respiratória	2 (9,52)
	Sepse	2 (9,52)
	Morte súbita	2 (9,52)
	Infarto agudo do miocárdio	1 (4,76)
	Choque refratário pós-cirurgia para correção fístula Aorta-intestino	1 (4,76)
Total		21 (100)

5.2 Variáveis pré-operatórias e associação com *delirium*

Na Tabela 5 são descritas as variáveis pré-operatórias e sua relação com *delirium*, por meio da comparação de proporções ou médias, dependendo de sua natureza, categórica ou contínua.

Tabela 5- Variáveis pré-operatórias e sua relação com *delirium*

Variável	Delirium		Valor p
	Não n=114	Sim n=59	
Idade*	68,8±5,63	70,8±6,05	0,03
Gênero Masculino	75 (65,79%)	31 (52,54%)	0,09
IMC*	25,99 ± 3,91	26,71 ± 4,43	0,27
Grau de escolaridade*	3,59 ± 3,19	2,0 ± 2,55	0,00
HAS	81 (71,05%)	49 (83,05%)	0,08
DM	45 (39,47%)	24 (40,68%)	0,87
Dislipidemia	82 (71,93%)	41 (69,49%)	0,73
Tireoidopatia [#]	11 (9,65%)	8 (13,56%)	0,27
AVE prévio	17 (15%)	10 (17%)	0,72
Tabagismo (ex e atual)	31 (27,19%)	19 (32,20%)	0,27
Etilismo	23 (20,17%)	11 (18,64%)	1,00
EuroSCORE II*	3,65 ± 3,91	4,83 ± 3,65	0,06
Presença de DAC	93 (81,58%)	48 (81,35%)	0,93
Presença de VM	22 (19,29%)	21 (35,59%)	0,00
Presença de VAo	18 (15,78%)	12 (20,33%)	0,52
MEEM*	24,04 ± 4,15	21,79 ± 4,85	0,00
TFV*	10,92 ± 3,88	9,11 ± 3,21	0,00
Tempo espera cirurgia*	43,97 ± 23,02	46,88 ± 19,73	0,41

*Variáveis contínuas descritas em média ± desvio-padrão. Demais variáveis expressas em valores absolutos e percentuais.

[#]Tireoidopatia: hipotireoidismo: 9 pacientes no grupo sem *delirium* e 8 no grupo com *delirium*; hipertireoidismo: 2 pacientes no grupo sem *delirium*.

IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; AVE: acidente vascular encefálico; DAC: doença arterial coronariana; VM: valvopatia mitral; VAo: valvopatia aórtica; MEEM: miniexame do estado mental; TFV: teste de fluência verbal.

Quanto às medicações utilizadas no período pré-operatório, não houve associação entre o uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), diuréticos, antagonistas dos canais de cálcio, betabloqueadores, benzodiazepínicos ou

antidepressivos com a ocorrência do *delirium*. Somente a estatina, utilizada por 87,86% dos pacientes apresentou valor $p < 0,10$, sendo incluída posteriormente na análise multivariada.

Ao ser ajustado o MEEM conforme o grau de escolaridade do paciente, foi observado que apenas 13 (7,51%) pacientes apresentavam deficit cognitivo pré-operatório e, em cinco (38,46%) deles, foi feito o diagnóstico de *delirium* após a cirurgia. Dentre os que não apresentavam deficit cognitivo, o *delirium* foi constatado em 54 (33,75%) pacientes ($p = 0,73$). Não houve, então, associação entre o *delirium* e a presença de deficit cognitivo prévio pelo MEEM. No entanto, ao ser analisado o grau de instrução como uma variável contínua em anos de escolaridade, houve importante associação com *delirium* (OR=0,82; $p = 0,004$; IC 95%=0,72–0,94).

O TFV foi também ajustado de acordo com o grau de escolaridade, sendo encontrados 70 (40,46%) pacientes com deficit cognitivo. Destes, 28 apresentaram *delirium*. Nos pacientes sem deficit cognitivo pelo TFV, o *delirium* ocorreu em 31 deles. Entretanto, ao se verificar a associação do TFV ajustado para a escolaridade e a ocorrência de *delirium*, não houve significância estatística ($p = 0,17$).

Na Tabela 6, observa-se a relação entre as alterações apresentadas aos exames laboratoriais realizados na fase pré-operatória e o registro de *delirium* no período pós-operatório.

Tabela 6- Exames pré-operatórios

Variável (exame)	<i>Delirium</i>		Valor p
	Não n=114	Sim n=59	
Ritmo FA ao ECG [£]	13 (11,40%)	7 (11,86%)	0,92
Fração de ejeção (ECO)	0,54±0,12	0,53±0,11	0,66
Doppler de carótidas			
Presença de placas [£]	47 (41,23%)	21 (35,59%)	0,58
Hematócrito (%)	36,7±4,68	36,2±4,88	0,56
Hemoglobina (g/dL)	12,0±1,57	11,9±1,57	0,55
Leucócitos (x 1000)	7,5±2,0	7,5±1,9	0,86
Plaquetas (x 1000)	231±71,3	238±75,0	0,53
Albumina sérica	4,01±0,39	4,04±0,34	0,63
CICr (mL/min)	62,6±19,8	57,0±19,1	0,07
Sódio sérico	137,0±4,19	136,5±3,73	0,44
Potássio sérico	4,42±0,46	4,48±0,47	0,46
Cálcio sérico	9,13±0,55	9,12±0,56	0,88
Magnésio sérico	2,10±0,21	2,06±0,20	0,22
Colesterol total	144,5±39,0	156,6±59,3	0,11
HDL-c	33,4±7,64	33,0±7,72	0,73
Triglicerídeos	126,6±78,6	142,4±92,5	0,24
Troponina I pré (se>0,16) [£]	26 (23,42%)	20 (33,89%)	0,14

[£]Variáveis expressas em valores absolutos e percentuais; demais variáveis contínuas descritas em média ± desvio-padrão.

FA: fibrilação atrial; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; CICr: *clearance* de creatinina; HDL-c: lipoproteína de alta densidade-colesterol.

Não houve diferença estatística quando foi utilizada a percentagem de obstrução da placa aterosclerótica, observada ao Doppler de carótidas, como variável contínua daquela utilizada como categórica (com e sem placa), conforme exposto na Tabela 6. Nenhuma das duas apresentou relação com a ocorrência de *delirium*, após análise estatística.

De acordo com a presença ou a ausência de doença arterial coronariana ao cateterismo cardíaco, foram encontrados 109 (63,01%) pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda e/ou lesão em três vasos. Destes, 38 (34,86%) apresentaram *delirium* após a cirurgia; 32 indivíduos com lesão de um ou dois vasos, cuja frequência de *delirium* nessa categoria foi 10 (31,25%), e 32 sem doença coronariana significativa com

delirium afetando 11 (34,38%) desses pacientes, não alcançando significância estatística ($p=0,93$).

A avaliação de valvopatia ao Ecodoppler cardiograma revelou que 100 (57,80%) pacientes não apresentavam doença valvar. Destes, 26 (26%) tiveram diagnóstico de *delirium* no pós-operatório. Cerca de 43 (24,86%) pacientes apresentavam valvopatia mitral e 30 (17,34%), valvopatia aórtica. O diagnóstico de *delirium* foi feito em 21/43 (48,84%) e em 12/30 (40%) pacientes com valvopatia mitral e aórtica, respectivamente. Quando as proporções entre os que não apresentaram *delirium* e aqueles que apresentaram foram comparadas em cada categoria, foi demonstrada significância estatística ($p=0,02$). No entanto, somente a valvopatia mitral se mostrou uma variável independente para a ocorrência de *delirium* na análise de regressão multivariada em relação ao paciente sem valvopatia.

5.3 Variáveis transoperatórias e ocorrência de *delirium*

Na Tabela 7 estão relacionados os dados referentes às variáveis intra-operatórias após análise inicial, explorando sua relação com *delirium*.

Tabela 7- Variáveis intraoperatórias e sua relação com *delirium*

Variável	Delirium		Valor p
	Não n=114	Sim n=59	
Tipo de cirurgia			
- RM isolada	79 (69,30%)	35 (59,32%)	0,19
- Prótese/plastia com ou sem RM	35 (30,7%)	24 (40,67%)	
Tempo de cirurgia (min)*	211,2±55,78	225,1±57,38	0,12
Tempo de anestesia (min)*	274,1±60,62	290,1±57,11	0,09
TCEC (min)*	64,99±52,83	81,55±59,90	0,06
Tempo de anóxia (min)*	42,83±38,90	58,88±46,98	0,02
Hemotransfusão	73 (64,03%)	41 (69,49%)	0,47

RM: revascularização miocárdica; TCEC: tempo de circulação extra-corpórea.

*Variáveis contínuas descritas em média ± desvio-padrão.

5.4 Variáveis pós-operatórias e ocorrência de *delirium*

Na Tabela 8 são apresentadas as variáveis pós-operatórias e sua relação com *delirium*.

Tabela 8- Variáveis pós-operatórias e sua relação com *delirium*

Variável	Delirium		Valor p
	Não n=114	Sim n=59	
Tempo de IOT (min)*	1104±1500	1484±1901	0,15
Tempo internação UTI (d)*	4,5±3,84	10,9±24,12	0,00
Hematócrito pós (%)*	28,91±3,68	28,55±3,82	0,54
Hemoglobina pós (g/dl)*	9,56±1,28	9,45±1,31	0,59
Hipoxemia	36 (31,58%)	27 (45,76%)	0,06
Disfunção renal	19 (16,66%)	18 (30,51%)	0,03
FA pós-cirurgia	26 (22,80%)	28 (47,45%)	0,00
Troponina 1 (n= 168)*	6,62±8,84	12,84±17,47	0,00

IOT: intubação orotraqueal; UTI: unidade de terapia intensiva; FA: fibrilação atrial; Troponina 1: troponina I medida no primeiro dia pós-operatório. * Variáveis contínuas expressas em média ± desvio-padrão.

5.5 Análise multivariada

De posse da análise univariada, foram escolhidas aquelas variáveis com valor $p \leq 0,10$ para compor a análise multivariada. Inicialmente, foram escolhidas as variáveis que representaram os fatores predisponentes para a ocorrência de *delirium*, ou seja, todos aqueles que antecederam o momento da cirurgia. Foi então composto um modelo para análise por regressão logística múltipla com as seguintes variáveis: gênero masculino, idade, grau de escolaridade em anos, HAS, uso de estatina, EuroSCORE II, portador de valvopatia mitral, MEEM pré, TFV pré e *clearance* de creatinina. O modelo final é apresentado na Tabela 9.

Tabela 9- Modelo final: fatores predisponentes independentes para *delirium*

Variável	OR	Erro padrão	IC 95%	Valor p
Grau de escolaridade	0,81	0,05	0,71–0,92	0,002
Hipertensão arterial sistêmica	2,73	1,18	1,16–6,40	0,021
Portador de valvopatia				
- Valvopatia mitral	2,93	1,19	1,32–6,50	0,008
- Valvopatia aórtica	1,55	0,71	0,63–3,84	0,334

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

Outras variáveis como tempo de anestesia, tempo de CEC, tempo de anóxia, tempo de internação na UTI em dias, hipoxemia, disfunção renal, fibrilação atrial que surgiu após a cirurgia e a dosagem da troponina I no primeiro dia pós-operatório, foram retiradas da avaliação transoperatória e pós-operatória e compuseram o modelo final para determinação dos fatores precipitantes independentes para a ocorrência de *delirium*, conforme demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10- Fatores precipitantes associados de maneira independente com *delirium*

Variável	OR	Erro padrão	IC 95%	Valor <i>p</i>
Tempo internação UTI (em dias)	1,18	0,05	1,07 – 1,30	0,001

UTI: unidade de terapia intensiva; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

A média do tempo de internação na UTI do grupo de pacientes que apresentou *delirium* (média de 10,9 dias; erro padrão de 3,14) foi significativamente maior ($p=0,006$) quando comparada à média do grupo que não apresentou *delirium* (média de 4,5 dias; erro padrão de 0,36). Como a distribuição do tempo de internação na UTI foi significativamente diferente de uma distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk; $p<0,0001$), o mesmo teste anterior foi realizado com o logaritmo de base 10 do tempo de internação na UTI, e o resultado obtido foi semelhante ($p<0,0001$).

5.6 Avaliação do *delirium* como fator independente para o desfecho composto

Para este estudo, o desfecho foi constituído por óbito por todas as causas, IAM perioperatório e infecção após a cirurgia, que ocorreram até a data da alta hospitalar ou 30 dias após a operação. Inicialmente, foi realizada uma análise do *delirium* pós-operatório com cada desfecho isoladamente. Na Tabela 11 estão demonstrados estes dados.

Tabela 11- Relação entre *delirium* e desfecho até a alta ou 30 dias após a cirurgia

Desfecho	<i>Delirium</i>		Valor <i>p</i>
	Não n=114	Sim n=59	
Óbito	3 (2,63%)	7 (11,86%)	0,03
Infecção pós-operatória	35 (30,7%)	27 (45,76%)	0,05
IAM perioperatório	2 (1,75%)	6 (10,17%)	0,02

IAM: infarto agudo do miocárdio.

Após construção do desfecho composto, englobando os três eventos apresentados isoladamente na Tabela 12, foi realizada nova análise com *delirium*, demonstrando importante associação (OR=2,67; IC 95%=1,39–5,11; $p=0,003$). Da mesma forma, foi realizada análise multivariada por regressão logística múltipla para identificação dos fatores independentes para o desfecho combinado, sendo utilizada a mesma metodologia já descrita, quando se avaliou o *delirium* como desfecho.

Tabela 12- Fatores associados de maneira independente com o desfecho composto

Variável	OR	Erro padrão	IC 95%	Valor <i>p</i>
<i>Delirium</i>	2,35	0,80	1,20–4,58	0,012
TIOT \geq 900min	2,50	0,83	1,30–4,80	0,006

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TIOT: tempo de intubação orotraqueal como variável categórica.

Ao ser realizada a análise das variáveis, percebeu-se que, apesar de o tempo de intubação orotraqueal apresentar significância estatística, o IC incluía a unidade (OR=1,00; IC 95%=1,00–1,00; $p=0,006$) quando avaliado como variável contínua. Por apresentar valores extremos muito distantes entre si, variando de 170 a 14.400 minutos, e por sua distribuição totalmente assimétrica, foi calculado o ponto de corte para essa amostra, a fim de reduzir a ação dos extremos na análise. Dessa forma, essa variável foi modificada

para uma variável categórica, cujo ponto de corte encontrado foi de 900 minutos e, ao final da análise multivariada, manteve a significância estatística, com IC 95%=1,30–4,80. Assim, além do *delirium*, o tempo de intubação orotraqueal ≥ 900 minutos revelou-se como fator de risco independente para o desfecho combinado.

Ao longo da análise para identificação de possíveis confundidores da associação entre o *delirium* e o desfecho combinado, o tempo de internação na UTI (OR=1,19; IC 95%=1,07–1,33; $p=0,002$), quando inserido no modelo, promoveu a retirada do *delirium*, que perdeu a significância estatística provavelmente em função de seu maior poder. Por outro lado, o tempo de internação na UTI não deveria ser considerado um confundidor, e sim um fator dependente da ação do *delirium*, uma vez que, em 69,5% dos casos, o *delirium* foi detectado nos 2 primeiros dias após a cirurgia. Dessa forma, foi a ação do *delirium* sobre o tempo de internação na UTI que levou à associação do mesmo com o desfecho.

Ao se avaliar a relação entre o tipo de *delirium* e o desfecho composto, observou-se que 70,59% dos pacientes que apresentaram *delirium* hiperativo e 61,11% daqueles com *delirium* misto evoluíram com algum tipo de desfecho (óbito, infecção e/ou IAM perioperatório), enquanto que somente 37,5% dos pacientes com *delirium* hipoativo apresentaram algum desfecho, o que não representou significância estatística ($p=0,087$). Diante da proximidade das proporções entre o *delirium* hiperativo e o misto, foi realizada nova divisão para o tipo de *delirium*: hiperativo ou misto, e o hipoativo. Dessa forma, a análise estatística revelou uma associação entre o *delirium* hiperativo ou misto com o desfecho composto ($p=0,033$).

5.7 Avaliação do seguimento de 12 meses

Os pacientes foram seguidos por um período de até 12 a 18 meses da data da cirurgia. Por ocasião das consultas, eram obtidas informações sobre reinternação e o motivo da mesma, bem como era realizado um eletrocardiograma e eram aplicados os testes MEEM e TFV. Como nem todos os pacientes compareceram à primeira consulta agendada para 3 meses após a alta hospitalar, uma vez que a maioria morava fora da região metropolitana de Fortaleza, não foi realizada a análise do MEEM e do TFV com 3 meses. Dos 173 pacientes, 144 completaram o seguimento clínico de 1 ano. O valor médio do MEEM de 12 meses foi $23,81 \pm 4,01$ e não houve diferença quando comparado ao valor encontrado no MEEM pré-operatório, mesmo entre aqueles que apresentaram *delirium* após a cirurgia ($p=0,379$). O valor médio do TFV de 12 meses foi $11,92 \pm 3,91$ e, da mesma forma, não apresentou diferença quando comparado ao TFV pré-operatório, mesmo entre aqueles com *delirium* ($p=0,51$), embora tenha sido mantida a significância estatística entre cada variável e o *delirium* de forma isolada, conforme demonstrado na Tabela 13.

Tabela 13 – Escores médios do MEEM e TFV pré e 1 ano após cirurgia

MEEM	<i>Delirium</i>		Valor <i>p</i>
	Não	Sim	
Pré (n=173) *	24,04 \pm 4,15	21,79 \pm 4,85	0,001
12 meses (n=144) *	24,48 \pm 3,65	22,42 \pm 4,38	0,003
TFV			
Pré (n = 173)*	10,92 \pm 3,88	9,11 \pm 3,21	0,002
12 meses (n = 144)*	12,39 \pm 3,72	10,95 \pm 4,15	0,038

MEEM: miniexame do estado mental; TFV: teste de fluência verbal.

*Valores não ajustados para escolaridade; expressos em média \pm desvio-padrão

A taxa de reinternação foi de 20%. Destes, dez (32,25%) pacientes foram reinternados por infecção e em seis indivíduos a infecção ocorreu em sítio cirúrgico. Sete (22,6%) pacientes foram reinternados por causas não cardíacas, cinco (16,13%) por insuficiência coronariana aguda, cinco (16,13%) por ICC, dois (6,45%) por arritmia cardíaca, um (3,22%) por AVE e outro (3,22%) por causa vascular (fístula Aorto-intestino). Não houve associação entre *delirium* e taxa de reinternação ($p=0,73$).

Nenhum paciente apresentou *delirium* ao ser avaliado pelo CAM durante as consultas de seguimento.

Somente quatro pacientes apresentaram arritmia cardíaca após alta hospitalar. Em três, foi dado diagnóstico de fibrilação atrial, e um paciente apresentou bloqueio atrioventricular total (BAVT), sendo submetido a implante de marca-passo definitivo. Diante do pequeno número de pacientes com arritmia após alta, não foi realizada análise estatística mais detalhada.

Embora oito pacientes não tenham retornado para a consulta de 12 meses para avaliação com MEEM, TFV e CAM, além de outras informações, foi mantido contato telefônico com dois deles até 18 meses da cirurgia e, assim, eles foram incluídos no grupo dos pacientes que não foram a óbito. Durante o seguimento, ocorreram 11 (6,35%) óbitos. Não houve associação entre o *delirium* e os óbitos após alta hospitalar ($p=0,50$). Quando se verificou a relação entre *delirium* e óbitos totais (intra-hospitalar e após alta), não houve significância estatística ($p=0,40$).

6. Discussão

6.1 Fatores de risco independentes para *delirium*

A incidência de *delirium* nesta amostra foi de 34,1% e está de acordo com pesquisas realizadas previamente, que utilizaram variáveis semelhantes como idade, tipo de intervenção cirúrgica e a escala CAM-ICU para avaliação do *delirium*^{19-20,102}.

Existe uma ampla variação da incidência do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca, desde 3% até 72%¹⁵, o que pode ser explicado pela grande heterogeneidade dos trabalhos, que se diferem nos critérios de inclusão dos participantes, no instrumento utilizado para avaliação do *delirium* e na confirmação do diagnóstico pelo psiquiatra. Estudos que incluíram pacientes mais jovens, entre 30 e 45 anos, apresentaram incidência mais baixa de *delirium*, em torno de 20%^{86,103}, enquanto que naqueles em que foram selecionados pacientes mais idosos (≥ 70 anos), a frequência do *delirium* chegou a 55%⁸⁴.

O tempo de espera para a cirurgia, período compreendido desde a admissão do paciente no hospital até a data da realização da cirurgia, foi uma das variáveis estudadas nesta amostra. Foi encontrado um tempo de espera médio de $44,96 \pm 21,94$ dias, considerado bastante longo. Uma das hipóteses do estudo era de que, diante desse tempo prolongado de espera, o risco de *delirium* fosse maior. No entanto, apesar de ser um pouco maior no grupo de pacientes com *delirium* ($46,88 \pm 19,73$) em relação ao grupo de pacientes sem *delirium* ($43,97 \pm 23,02$), sem significância estatística ($p=0,41$).

Várias são as razões que justificam esse longo tempo de espera: primeiro, o hospital de Messejana é um hospital público de nível terciário e é

referência para o tratamento cirúrgico de doenças cardiovasculares, inclusive transplante cardíaco, para todo o Estado do Ceará e também para Estados vizinhos; segundo, a maioria dos pacientes admitidos advém de sua própria emergência e, após o atendimento inicial, aguardam por um leito nas unidades do hospital, o que pode levar dias; terceiro, a UTI pós-operatória dispõe somente de oito leitos para atender uma grande demanda, já que mais de 70% dos doentes internados aguardam tratamento cirúrgico; quarto, por ser um hospital com emergência 24 horas por dia, é frequente a admissão de pacientes com indicação de cirurgia de emergência como lesão de TCE, dissecação aórtica, disfunção de prótese com choque cardiogênico, CIV pós IAM etc. Este último fator altera a programação da cirurgia para os doentes internados. E, finalmente, se, após estabilização do quadro clínico inicial, for dada alta hospitalar, dificilmente o paciente consegue reinternação em tempo hábil para se submeter à cirurgia eletiva e, na maioria das vezes, deve passar por todo esse processo novamente, constituindo este um dos problemas de saúde pública do Estado do Ceará.

A idade dos pacientes, variável sabidamente associada com a ocorrência de *delirium*, foi avaliada nesta amostra como variável contínua. Apesar de ter apresentado significância estatística na análise univariada, o mesmo não aconteceu após análise multivariada dos fatores de risco para *delirium*, o que pode ser explicado pela baixa dispersão das idades da população estudada ($69,5 \pm 5,8$ anos), representando um grupo razoavelmente homogêneo, do ponto de vista da idade.

O EuroSCORE II, um escore de risco de morte após cirurgia cardíaca, é composto por variáveis como idade, sexo, função renal, estado crítico pré-

operatório, função sistólica do ventrículo esquerdo com ou sem hipertensão pulmonar, presença de *diabetes mellitus* em uso de insulina, presença de estenose carotídea ou doença vascular periférica, e o tipo e a natureza da cirurgia cardíaca. Por isso, ele poderia estar associado com a ocorrência de *delirium* no pós-operatório, provavelmente por identificar o paciente de maior risco para a intervenção. Após análise univariada dos fatores de risco para a ocorrência de *delirium*, o EuroSCORE II não apresentou significância estatística nesta amostra. Corroborando esse dado, as variáveis incluídas no cálculo do EuroSCORE II também foram analisadas isoladamente neste estudo, e não foi observada sua associação com *delirium*, exceto a idade, conforme já descrito aqui.

Esse resultado foi diferente do encontrado em dois estudos prévios, nos quais o EuroSCORE original logístico revelou-se um fator de risco independente para *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Um deles, realizado por Norkiene et al, foi retrospectivo, e o EuroSCORE foi avaliado como variável contínua e categórica, sendo encontrada significância estatística nas duas análises. Neste estudo, os autores incluíram pacientes com instabilidade hemodinâmica pré-operatória e necessidade do uso de drogas inotrópicas e/ou suporte com balão intra-aórtico de contra-pulsção¹⁰⁴. A inclusão desses pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em caráter de emergência pode ter influenciado na relevância encontrada no EuroSCORE, o que difere da população estudada nesta pesquisa, que excluiu as cirurgias de emergência.

Em outro estudo, dessa vez, prospectivo, realizado por Koster et al, o EuroSCORE foi analisado como variável contínua, e pacientes submetidos à

cirurgia de emergência não foram incluídos. Nele, variáveis contempladas no EuroSCORE, como função renal, presença de doença vascular extra-cardíaca, *diabetes mellitus*, função sistólica do ventrículo esquerdo e o gênero, quando analisadas de forma isolada, também não apresentaram significância estatística, similarmente ao encontrado nesta pesquisa. No entanto, quando a idade foi avaliada como variável contínua, a idade média no grupo de pacientes que apresentou *delirium* foi maior ($73,9 \pm 7,6$ anos), quando comparada à idade do grupo que apresentou *delirium* na amostra em estudo ($70,8 \pm 6,05$ anos), o que, à semelhança do trabalho de Norkiene et al, pode ter contribuído para a significância estatística do EuroSCORE como fator de risco independente para *delirium*⁸⁶.

No entanto, em outros estudos, apesar de os autores não incluírem o EuroSCORE como uma variável pré-operatória para avaliação de *delirium* após cirurgia cardíaca, foram utilizadas variáveis isoladas contempladas no EuroSCORE, conforme descrito no trabalho de Bucerius et al¹⁰⁵ e no estudo IPDACS, realizado por Kazmierski et al¹⁷. No primeiro, dentre as variáveis contidas no EuroSCORE, estavam *diabetes mellitus*, doença vascular extra-cardíaca e disfunção ventricular grave (fração de ejeção $\leq 30\%$) e, no segundo, idade foi a variável associada com *delirium*.

Nesta pesquisa, foram identificados como fatores de risco independentes para *delirium* o grau de escolaridade, a HAS e a presença de valvopatia mitral – descritos como fatores predisponentes, e o tempo de internação na UTI – como fator precipitante.

O grau de escolaridade foi utilizado nesta amostra como um critério para classificação do MEEM e, assim, diante do trabalho de Bertolucci et al⁶⁹,

categorizar o déficit cognitivo entre os analfabetos e aqueles com baixo nível de escolaridade. Neste estudo, foi grande o número de participantes com baixo grau de instrução. Cerca de 126 (72,83%) pacientes tinham até 4 anos de estudo e, destes, 52 (30%) eram analfabetos.

Segundo dados da Comissão Econômica para a América Latina (CEPAL), o Brasil possui a sétima maior taxa de analfabetismo (9,5%) entre os países da América Latina e Caribe. Em torno de 54% desses analfabetos encontram-se na Região Nordeste¹⁰⁶. Em 2010, o Ceará apresentava uma taxa de analfabetismo de 45,9% na população com idade ≥ 60 anos¹⁰⁷. Este dado pode explicar o grande número de analfabetos registrados na população estudada.

A associação entre o grau de escolaridade e a ocorrência de *delirium* tem sido pouco estudada. Kazmierski et al¹⁷, ao publicarem os resultados do estudo IPDACS, que avaliou a incidência e os fatores de risco para a ocorrência de *delirium* após cirurgia cardíaca, apresentaram como critério de exclusão o paciente analfabeto. Outras pesquisas na mesma linha, apesar de incluírem o grau de escolaridade como uma variável do estudo não mencionaram qualquer relação com *delirium*¹⁰².

Poucos trabalhos têm revelado o nível educacional como fator de risco para *delirium*. Um deles, publicado mais recentemente por Jones et al, encontrou o nível educacional em anos de escola como um fator de risco independente para *delirium* em idosos hospitalizados¹⁰⁸. No entanto, nenhum deles foi realizado com pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, população de estudo desta pesquisa.

Nesta amostra, o grau de escolaridade foi um dos fatores de risco independentes para *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos, com OR=0,81; IC 95%=0,71–0,92 e valor de *p* de 0,002. Ao ser realizada análise suplementar utilizando o grau de escolaridade como variável categórica, com ponto de corte de 4 anos de escola, foi mantida a significância estatística (OR=2,65; IC 95%: 1,37–5,09; *p*=0,003, para grau de instrução ≤ 4 anos).

O grau de escolaridade apresenta forte associação com demência de acordo com Jones et al¹⁰⁸. Indivíduos que experimentam estímulos ao longo da vida, como o desenvolvimento literário na infância e a realização de exercícios físicos, podem apresentar aumento do volume cerebral, promoção de neurogênese e resistência à morte celular, retardando o aparecimento de demência¹⁰⁹. É provável que a deficiência de acetilcolina também possa estar associada com o grau de escolaridade, uma vez que esse neurotransmissor, ao agir nos receptores nicotínicos e muscarínicos, modula as funções cognitivas, a atenção, a memória, a percepção e, inclusive, o aprendizado. O idoso, com o envelhecimento, apresenta redução na liberação da acetilcolina, o que leva a uma diminuição da ação sobre os receptores muscarínicos, tornando-o mais vulnerável para o desenvolvimento do *delirium*. Idosos com demência apresentam maior redução colinérgica pré e pós-sináptica, fortalecendo a hipótese de que a deficiência colinérgica é um dos mecanismos fisiopatológicos postulados para explicar a ocorrência de *delirium*²⁹.

Pesquisas têm revelado que o cérebro possui uma capacidade de suportar uma injúria, que difere de indivíduo para indivíduo, denominada reserva cognitiva¹⁰⁹. Dessa forma, pacientes com uma reserva cognitiva maior

podem suportar melhor um dano cerebral que outro, de menor reserva, antes mesmo da manifestação clínica de um déficit cognitivo.

Baseado em evidências epidemiológicas, variáveis descritivas da experiência de vida podem ser usadas para medir a reserva cognitiva. São elas: a condição socio-econômica ou realização profissional, o nível educacional, as atividades de lazer e o grau de inteligência, determinado geneticamente ou mesmo como uma função de várias exposições ao longo da vida¹⁰⁹.

Stern et al acompanharam 593 indivíduos idosos não dementes por um período de 1 a 4 anos e observaram o aparecimento de demência em 106 deles. Neste estudo, os autores encontraram forte associação entre demência e nível educacional. O risco de demência foi maior entre indivíduos com grau de escolaridade <8 anos (RR= 2,2; IC 95% 1,33–3,06) e também com baixa realização profissional (RR= 2,25; IC 95% 1,32–3,84)¹¹⁰.

Foi demonstrado que, em torno de 25% dos idosos que apresentaram testes neuropsicológicos normais antes de morrerem, o estudo histopatológico identificou critérios completos para o diagnóstico de doença de Alzheimer, um dos tipos mais comuns de demência, sugerindo que a alteração patológica não resulta invariavelmente em demência clínica¹¹¹.

Portanto, na população estudada, o *delirium*, nos pacientes analfabetos e de baixa escolaridade (<4 anos de estudo), poderia ser a expressão da resposta clínica a um agente estressor, em pacientes de baixa reserva cognitiva.

A forte associação entre nível educacional e *delirium* demonstrada nesta pesquisa poderia ser explicada pela relação entre demência e *delirium*,

conforme descrito na literatura⁴⁰, uma vez que, mesmo diante de testes negativos para avaliação de déficit cognitivo, o paciente já poderia apresentar alterações estruturais compatíveis com demência. Por outro lado, talvez esta não seja a única causa dessa associação, uma vez que a identificação de pacientes com déficit cognitivo por meio do MEEM e do TFV, quando ajustados para o grau de escolaridade nesta amostra, não se associou com a ocorrência de *delirium*, como era esperado.

O segundo fator de risco independente para *delirium* identificado neste estudo foi a HAS. Pesquisas revelaram que pacientes hipertensos prévios apresentam maior risco de desenvolver *delirium*, seja no pós-operatório de cirurgia cardíaca^{102,112,113}, seja em UTI clínico-cirúrgica^{114,115}. Revisão sistemática, recentemente publicada, que avaliou 33 estudos, mostrou a HAS como um dos fatores de risco independentes para *delirium*. No entanto, nessa revisão, não foram incluídos estudos com pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca¹¹⁵, dada a provável diferença nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento do *delirium* entre essa população e as demais.

Por outro lado, em trabalho realizado por Santos *et al*, que estudaram 220 pacientes idosos submetidos à cirurgia cardíaca, a HAS foi identificada como importante fator de risco para a ocorrência de *delirium* no pós-operatório ($p=0,01$). Acredita-se que a pressão arterial sistêmica elevada, fora dos limites da autorregulação, possa alterar a perfusão e causar dano tecidual cerebral, além de promover alterações ateroscleróticas que podem estar implicadas no desenvolvimento de déficit cognitivo¹⁰². Da mesma forma, metanálise publicada recentemente revelou, dentre outras variáveis, a HAS como um dos fatores de

risco para o desenvolvimento de *delirium* em pacientes criticamente doentes (OR=1,98; IC 95% 1,44-2,72)¹¹⁶.

Existe forte associação entre demência e *delirium*, como já demonstrado aqui, e a hipertensão representa um dos grandes fatores de risco para demência vascular¹¹⁷, o que pode justificar a forte associação entre HAS e *delirium* encontrada nesta amostra. O deficit cognitivo pode também ser resultado de AVE, comprometendo estruturas específicas, AVEs múltiplos e até AVEs silenciosos, levando ao desenvolvimento de demência vascular e de Alzheimer¹¹⁸. No entanto, cabe ressaltar que, por motivos institucionais, nem todos os pacientes com quadro de *delirium* diagnosticados no presente estudo realizaram tomografia de crânio.

Além disso, o processo degenerativo neurológico, que leva ao deficit cognitivo e à demência, pode ser causado por uma redução da perfusão cerebral, com conseqüente isquemia e hipóxia que, por sua vez, podem ser provocadas por alterações vasculares a nível de pequenos vasos, secundárias à pressão arterial diastólica elevada¹¹⁹. A redução da perfusão cerebral, de forma crônica, poderia deixar o cérebro mais vulnerável aos agentes estressores intra e pós-operatórios, levando ao desenvolvimento do *delirium*.

O terceiro fator de risco independente para *delirium* nesta amostra foi a presença de valvopatia mitral, identificada ao Ecodopplercardiograma realizado durante avaliação pré-operatória, disfunção esta observada tanto em valva nativa quanto em valva protética, biológica ou mecânica. Até o momento, não existem dados na literatura que expliquem essa associação. Uma das hipóteses formuladas é a de que a alteração na função valvar poderia levar à microembolização pelo manuseio do coração durante a cirurgia, mesmo sem o

uso de CEC, uma vez que a presença desta não foi evidenciada como fator independente para *delirium* nesta pesquisa.

No presente estudo, 43 pacientes apresentaram valvopatia mitral. Destes, 17 tinham diagnóstico de disfunção de prótese mitral associada a ritmo de fibrilação atrial no pré-operatório e 13 foram submetidos à plastia ou à prótese mitral, associada ou não a outros procedimentos. Os outros 13 pacientes restantes foram submetidos à RM isolada e, destas, seis cirurgias foram realizadas sem CEC; porém, em três, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi $\leq 40\%$. Esses aspectos indicam a possibilidade de microembolização, seja pela alteração hemodinâmica conferida pela alteração valvar, ou pelo aumento do átrio esquerdo e pela própria CEC que, nestes pacientes, pode ter sido relevante, ao se somar aos outros fatores descritos, e não de forma isolada, para a ocorrência de *delirium*.

De fato, estudos publicados têm revelado a presença de microêmbolos durante a realização de cirurgia cardíaca com CEC, detectados por exames de imagens como, por exemplo, o Doppler transcraniano, e sua associação com complicações neurológicas pós-operatórias¹²⁰. Esses microêmbolos, constituídos por ar, restos de placas ateromatosas, trombos, partículas calcificadas de estruturas valvares etc., causariam isquemia cerebral, e a hipoperfusão de algumas regiões do cérebro poderia representar o mecanismo, que explicaria o aparecimento dessas complicações.

Por outro lado, Rudolph et al⁸² apresentaram resultado contraditório, quando demonstraram que a presença de microêmbolos não estava associada com *delirium* após cirurgia de RM. No entanto, esses autores excluíram do estudo pacientes submetidos à cirurgia valvar isolada ou combinada à RM e a

amostra foi composta por apenas 68 participantes. Outros fatores destacados pelos próprios autores foram a via de detecção dos microêmbolos e sua composição. Cerca de 70% dos microêmbolos transitam pela artéria cerebral média, porém a artéria cerebral anterior e a posterior constituem vias alternativas dessa circulação, e não foram avaliadas. O desconhecimento do tipo de material que forma o microêmbolo foi motivo de observação neste estudo, uma vez que êmbolos de ar poderiam ser mais facilmente absorvidos, ao contrário de êmbolos compostos por partículas, como cálcio, trombo, estruturas valvares etc., justificando maior dano cerebral.

Trabalho que incluiu 66 pacientes com idade entre 16 e 69 anos submetidos à cirurgia cardíaca valvar e RM com CEC demonstrou que uma grande carga de microêmbolos foi fator de risco independente para o desenvolvimento de *delirium* no pós-operatório, além da idade. Neste estudo, o Doppler transcraniano foi usado durante a cirurgia para detecção dos mesmos⁸³.

O número pequeno de pacientes portadores de valvopatia mitral no presente estudo e a publicação de poucos trabalhos analisando a associação de valvopatia mitral com *delirium* reforçam a necessidade de estudos futuros que incluam estes pacientes com adequada representatividade.

Dentre os fatores precipitantes analisados para a ocorrência de *delirium* após cirurgia cardíaca, o tempo de internação na UTI em dias foi encontrado como fator independente (OR=1,18; IC 95% =1,07–1,30; $p=0,001$).

Por outro lado, a associação entre *delirium* e tempo de internação na UTI parece ser bidirecional. É difícil estabelecer uma relação de causa e efeito entre ambos¹⁵, pois o *delirium*, quando presente, aumenta o tempo de

internação na UTI¹²¹ e, por outro lado, o tempo de internação na UTI é fator de risco para a ocorrência de *delirium*, tanto em condições clínicas quanto cirúrgicas¹²².

O ambiente de UTI é bastante nocivo e, apesar de necessário, costuma agredir o paciente tanto física quanto psicologicamente. Os pacientes deste estudo foram admitidos na UTI logo após a realização da cirurgia cardíaca. Todos eles encontravam-se sob efeito anestésico, intubados e sob ventilação mecânica até a recuperação da consciência após anestesia ou estabilização clínica. Além disso, todos tinham cateter de pressão arterial invasiva, cateter venoso central, sonda vesical de demora e dreno mediastinal. Alguns também apresentavam drenagem torácica uni ou bilateral. Todos recebiam contenção física no leito para que, ao acordarem, não arrancassem tubos e cateteres, o que poderia colocar em risco sua própria vida.

Além desses fatores, a UTI onde foi realizada esta pesquisa não possuía janelas, impossibilitando a visualização da luz do dia, fator de risco ambiental para *delirium*, embora dispusesse de relógios para orientação das horas ao longo do dia.

Este tema, entretanto, é controverso. Pesquisadores demonstraram não haver diferença no ambiente de UTI quanto à presença ou não de janelas irradiando a luz do dia, maior ou menor intensidade de ruídos (alarmes sonoros dos equipamentos, conversas etc.) e a incidência de *delirium*¹²³. Em outro trabalho, no entanto, os autores encontraram indícios de que essas características podem afetar a duração do *delirium*, mas não sua incidência¹²⁴.

Recentemente, Hatta *et al* publicaram um ensaio clínico randomizado demonstrando a ação de uma substância, o ramelteon, um agonista da

melatonina, na prevenção do *delirium* em idosos¹²⁵. Este trabalho reforçou o possível papel da melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal que regula o ritmo vigília-sono, na patogênese do *delirium* e ressaltou a importância da privação do sono como fator de risco para *delirium*, conforme descrito em estudos prévios¹²⁶. Ou seja, na maioria das UTIs, a ausência de janelas ou relógios e o barulho constante prejudicam o sono do paciente, alterando, portanto, seu ritmo circadiano e deixando-o vulnerável para o aparecimento do *delirium*.

Hudetz *et al*, ao compararem a ocorrência de *delirium* em pacientes submetidos à cirurgia valvar, associados ou não à RM, e aqueles submetidos à revascularização isoladamente, revelaram que os pacientes submetidos à cirurgia valvar, associada ou não à RM, apresentavam maior incidência de *delirium* e também maior tempo de internação na UTI e hospitalar. Este resultado foi atribuído à maior complexidade da cirurgia envolvendo dois procedimentos cirúrgicos e, dessa forma, requerendo maior tempo de recuperação após a cirurgia, e não somente à presença do *delirium*¹²⁷.

Na população estudada, em cerca de 84,75% dos pacientes que apresentaram *delirium*, o mesmo ocorreu nos 3 primeiros dias de internação na UTI. Esse dado vai de encontro ao resultado que revelou o tempo de internação na UTI como fator precipitante independente para *delirium*, pois o que se observou foi a redução da frequência do *delirium* com o passar dos dias na UTI, sendo inconcebível que esse mesmo tempo fosse o fator precipitante para sua ocorrência. É provável que aquele paciente com maior suscetibilidade para o desenvolvimento do *delirium*, ao ser submetido à cirurgia e exposto a todos os fatores que fazem parte do contexto pós-operatório (ambiente de UTI,

uso de múltiplas medicações etc.) apresentasse quadro de *delirium* próximo à ação desses agentes e, daí, a maior incidência do mesmo nos 3 primeiros dias após a cirurgia. Apesar de o tempo de internação na UTI ter sido inicialmente incluído como possível fator precipitante para *delirium* e ter sido encontrada uma relação significativa entre as duas variáveis, a sequência dos eventos revelou que o tempo de permanência na UTI com a característica de fator precipitante seria muito improvável.

Portanto, diante da heterogeneidade de resultados publicados até o momento, uma causa isolada para o *delirium* não foi identificada. O mais provável é que o *delirium* seja o produto da interação entre fatores que o indivíduo carrega consigo e que dizem respeito às suas características individuais e aqueles relacionados à doença aguda, ao seu tratamento ou ao ambiente em que o paciente se encontra, podendo variar de indivíduo para indivíduo.

6.2 *Delirium* como fator independente para o desfecho composto

Nesta amostra, foi observado que o *delirium* é um fator de risco independente para o desfecho composto, que agrupou os seguintes eventos: óbito por todas as causas, infecção e IAM perioperatório (OR=2,35; IC 95% 1,20–4,58; $p=0,012$). Quando a relação entre *delirium* e óbito foi avaliada de maneira isolada, constatou-se associação com a mortalidade intra-hospitalar ($p=0,03$), porém o mesmo não ocorreu para a mortalidade após a alta hospitalar, num seguimento de até 18 meses ($p=0,50$).

Uma das hipóteses para explicar esse dado é que, provavelmente, os mecanismos que levaram ao óbito intra-hospitalar são diferentes daqueles associados ao óbito após a alta. Ocorreram 11 óbitos após alta hospitalar e sete (63,6%) deles foram por causas cardiovasculares – talvez pela própria gravidade da doença de base que, mesmo após a cirurgia, permaneceu grave. No entanto, para os óbitos intra-hospitalares, o *delirium* poderia ser um indicador da interação de doenças ou condições que o paciente já apresentava no pré-operatório que, diante de determinados fatores precipitantes, deflagraria uma situação mais grave, aumentando o risco de morte.

De fato, vários trabalhos têm demonstrado o *delirium* como um fator de risco para maior morbidade e mortalidade durante internação hospitalar, no seguimento de 1 ano, e mesmo a longo prazo^{16,128-131}.

Recentemente, foi publicada uma metanálise na qual foram estudados 51 trabalhos para avaliar a relação entre *delirium* e o prognóstico a longo prazo, em população de pacientes com mais de 65 anos e internados para tratamento clínico ou cirúrgico. O tempo médio de seguimento dos pacientes após alta hospitalar foi de 22,7±15,5 meses e foi revelado risco aumentado de morte para pacientes que apresentaram *delirium* durante internação, quando comparados àqueles sem *delirium* (HR=1,95; IC 95% 1,51–2,52), ao longo do seguimento clínico. Esse resultado persistiu após análise secundária dos estudos para avaliação da robustez da análise inicial⁷. Não houve, porém, inclusão de nenhum trabalho envolvendo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca nessa metanálise.

Gottesman *et al* avaliaram 5.034 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em uma única instituição e acompanhados por um período de até 10

anos após a cirurgia. *Delirium* constituiu fator de risco para mortalidade até 10 anos depois (HR=1,65; IC 95% 1,38–1,97), mesmo após ajuste para variáveis perioperatórias. Este efeito foi mais expressivo em pacientes mais jovens (<65 anos) e sem relato de AVE prévio¹²⁸.

Ouimet et al, ao avaliarem pacientes críticos internados em UTI para tratamento clínico ou cirúrgico, observaram que pacientes que desenvolveram *delirium* durante internação apresentavam maior risco de morte intra-hospitalar (OR=1,47, IC 95% 1,15–1,89; $p=0,002$; ajustado para idade e escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)¹³², um sistema de classificação de prognóstico para pacientes admitidos em UTI.

Estudo que incluiu 8.474 pacientes submetidos à cirurgia de RM não encontrou associação entre *delirium* pós-operatório e mortalidade intra-hospitalar, embora tenha demonstrado o *delirium* como fator de risco para mortalidade por todas as causas num seguimento de até 3 anos ($p=0,0001$). É importante ressaltar, contudo, que a definição de *delirium* utilizada neste estudo foi aquela descrita pela *Society of Thoracic Surgeons* (STS), limitada ao *delirium* hiperativo, o que pode ter contribuído para um subdiagnóstico do mesmo¹³³.

No entanto, os resultados ainda são conflitantes quando se analisa a mortalidade após alta hospitalar. A maioria dos estudos foi realizada com pacientes idosos, internados em hospitais gerais para tratamento clínico. Trabalhos publicados por Rockwood et al¹³¹, McCusker et al¹³⁰, Leslie et al²³ e Siddqi et al¹³⁴, demonstraram importante relação entre *delirium* e risco de morte num seguimento de 12 até 32,5 meses. Por outro lado, Lima et al¹²⁹ e Adamis et al¹³⁵, que observaram pacientes com características semelhantes, não

encontraram o *delirium* como fator independente de óbito com 12 e 6 meses após a alta, respectivamente. Pompei et al, ao analisarem idosos com idade ≥ 70 anos internados por problemas clínicos, relataram maior taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes que apresentaram *delirium*, porém não houve relação com a mortalidade até 90 dias da alta hospitalar¹³⁶.

Portanto, ainda se faz necessária maior investigação das consequências do *delirium* a longo prazo em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Na população estudada no presente trabalho, 62 (35,84%) pacientes apresentaram infecção considerada grave após a cirurgia, ou seja, uma taxa relativamente elevada. Um dos motivos relacionados a este resultado pode ter sido o longo tempo decorrido desde a admissão até a realização da cirurgia ($44,96 \pm 21,94$ dias) em que o paciente permaneceu internado, medida imposta, muitas vezes, pela política de saúde local vigente no momento da pesquisa, conforme discutido anteriormente.

A relação de causa e efeito entre *delirium* e infecção ainda não está totalmente esclarecida. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a disfunção cerebral que ocorre durante a sepse. São eles: distúrbio na produção e liberação dos neurotransmissores, alteração do fluxo sanguíneo cerebral, disfunção endotelial e disfunção mitocondrial¹³⁷. Dentre estes, a disfunção endotelial gerada pela sepse, ao alterar a barreira hematoencefálica, permitiria a entrada de toxinas no tecido cerebral, levando a uma disfunção neurológica, que poderia ser manifestada como *delirium*¹³⁸. Por outro lado, a disfunção mitocondrial induziria um déficit energético que, ao produzir apoptose, explicaria o desenvolvimento de *delirium*, mecanismo este demonstrado em

estudos experimentais¹³⁹. Portanto, o *delirium* seria uma consequência da sepse.

Com efeito, *delirium* pode ser a única manifestação de uma broncopneumonia em idosos, segundo Santos et al¹⁰². Febre, leucocitose, taquicardia, tosse e até taquipneia podem estar ausentes. Nesse caso, o *delirium* seria um marcador precoce do início de um processo infeccioso.

Entretanto, o paciente com *delirium*, sobretudo o subtipo hiperativo, ao se agitar, enquanto em ventilação mecânica, corre o risco de uma extubação acidental. Além disso, o *delirium* pode prolongar o tempo de ventilação mecânica e esses fatores aumentam a chance de uma pneumonia nosocomial. Ao mesmo tempo, o paciente agitado pode arrancar drenos, cateteres e sondas, e o próprio esforço no leito pode promover uma deiscência da sutura do esterno, resultando em infecção associada a cateter, infecção urinária e infecção de sítio cirúrgico^{39,140}. Dessa forma, o *delirium* poderia ser considerado como um fator causal para infecção.

Martin et al estudaram 14.301 pacientes submetidos à cirurgia de RM isolada e observaram que o *delirium* foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de sepse no pós-operatório, com OR=2,32 (IC 95% 1,59–3,39). Outra variável que revelou associação com sepse no pós-operatório foi o tempo de permanência hospitalar pré-operatório >7 dias, dado que pode reforçar uma taxa de infecção após a cirurgia relativamente elevada na pesquisa em estudo¹⁴¹.

Com relação à associação entre infecção e *delirium*, contudo, no presente trabalho, não foi possível encontrar diferença significativa entre a incidência de *delirium* e a presença ou ausência de infecção no pós-operatório,

ao contrário de estudos anteriores. Uma possível explicação para esse fato reside nas características da população do presente estudo, que incluiu a maior incidência de infecção, tempo de internação pré-operatório prolongado e taxa maior de comorbidades igualmente distribuídos nos dois grupos, com e sem *delirium*. Tais fatores, isolados ou conjuntamente, podem ter enfraquecido a influência da infecção como fator associado e precipitante para *delirium*.

Além de óbito e infecção, o IAM perioperatório foi o outro evento escolhido para compor o desfecho combinado deste estudo. Ao ser analisado de forma isolada, observou-se que pacientes que apresentaram *delirium* no pós-operatório tiveram mais IAM perioperatório do que aqueles sem *delirium* ($p=0,02$). No entanto, a taxa de IAM perioperatório nesta amostra foi muito pequena (4,62%) e, além disso, dos seis pacientes com *delirium* e infarto perioperatório, quatro foram classificados como hipoativos, segundo a atividade motora. Portanto, a agitação psicomotora, com consequente aumento da demanda de oxigênio, não parece ter contribuído para esse evento. Por outro lado, dos oito pacientes com IAM perioperatório, cinco (62,5%) apresentaram também infecção grave após a cirurgia, o que poderia justificar a associação do *delirium* para esse grupo de pacientes.

6.3 Outros fatores de risco para o desfecho composto

Após avaliação inicial objetivando a relação entre o *delirium* e o desfecho combinado, foi realizada análise multivariada para detecção de outras variáveis independentes para o desfecho, utilizando-se a mesma metodologia empregada para identificação dos fatores predisponentes e precipitantes para

delirium. Como resultado, o tempo de intubação orotraqueal, como variável categórica, foi revelado como fator de risco independente para o desfecho composto, com OR=2,50 (IC 95% 1,30–4,80; $p=0,006$).

É consenso que pacientes críticos internados em UTI e submetidos à ventilação mecânica apresentam maior morbidade e mortalidade. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a infecção hospitalar mais comum nas UTIs. Cada dia de permanência em ventilação mecânica aumenta o risco de ocorrência de PAV em 3% nos primeiros 7 dias. Da mesma forma, a taxa de mortalidade para pacientes com PAV pode variar de 24% a 50%, podendo chegar a taxas mais altas se a infecção for causada por germe multirresistente^{142,143}. Portanto, não foi surpresa encontrar o tempo de intubação orotraqueal como fator independente do desfecho composto nesta amostra.

Conforme os resultados apresentados, o tempo de internação na UTI, ao ser incluído no modelo da análise multivariada dos fatores de risco para o desfecho composto, anula o efeito do *delirium* como variável independente para o desfecho. Existem evidências de que o tempo de internação na UTI apresenta estreita associação com *delirium*, porém, nesta amostra, não parece haver uma relação causal. Apesar de os pacientes que apresentaram *delirium* tenham permanecido mais tempo na UTI, cerca de 69,5% deles permaneceram apenas 1 ou 2 dias na UTI. Estes resultados sugerem que um percentual elevado de pacientes não precisa de muito tempo na UTI para o desenvolvimento do *delirium* e, se existir uma relação de causa e efeito entre tempo de internação na UTI e *delirium*, para os pacientes que apresentaram

delirium precocemente, este seria causa do aumento da permanência na UTI e não consequência.

6.4 Análise do seguimento clínico

Durante o seguimento de 12 a 18 meses, além do óbito após alta, foi avaliada também a função cognitiva, medida pelos testes MEEM e TFV. Quando comparados o MEEM e o TFV antes e 12 meses após a cirurgia, em pacientes com e sem *delirium*, não se observou diferença estatística ($p=0,379$ e $p=0,51$, respectivamente). Apesar de a maioria dos trabalhos relatar maior risco de demência a longo prazo naqueles indivíduos que desenvolveram *delirium* durante internação²⁶, os resultados permanecem controversos, a depender da população estudada, do tempo de acompanhamento dos pacientes e das ferramentas empregadas para avaliação.

Em metanálise realizada por Witlox et al, os autores demonstraram que, além da associação entre *delirium* e o elevado risco de morte após alta hospitalar, o risco de demência pode aumentar em até dez vezes, num seguimento de 3 a 5 anos¹⁴⁴. No entanto, essa metanálise não incluiu pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca e somente em dois trabalhos havia dados sobre demência.

Rockwood et al, ao estudarem pacientes idosos internados para tratamento clínico, observaram risco aumentado de demência entre aqueles que desenvolveram *delirium* durante internação, quando acompanhados por um período de 12 meses. Foi encontrado OR=5,97; IC 95% 1,83–19,54; $p=0,003$, mesmo após ajustado para o gênero, idade e comorbidades¹³¹.

Quando pacientes submetidos à cirurgia cardíaca foram avaliados quanto ao desenvolvimento de demência no pós-operatório até 15 meses após a cirurgia, taxas mais elevadas de distúrbios de memória e de concentração foram demonstradas entre aqueles que desenvolveram *delirium*, comparados àqueles sem *delirium*, porém sem significância estatística. Este trabalho difere da população estudada nesta pesquisa por ter incluído pacientes mais jovens (≥ 45 anos) e por ter utilizado um questionário não validado para avaliação da função cognitiva¹⁴⁵.

Saczynski et al, por outro lado, estudaram pacientes com características semelhantes às da população desta pesquisa quanto à alteração da função cognitiva após a cirurgia cardíaca. Quando as médias dos escores do MEEM foram comparadas entre os indivíduos que desenvolveram *delirium* no pós-operatório e aqueles sem *delirium*, os autores observaram maior declínio da função cognitiva entre aqueles identificados com *delirium* após a cirurgia. Essa alteração foi evidenciada logo após a cirurgia ($p < 0,001$) e até 30 dias após ($p = 0,036$). No entanto, não houve significância estatística quando avaliados no seguimento de 6 e 12 meses ($p = 0,06$)¹⁴⁶.

Em estudo multicêntrico que recrutou 1.218 pacientes com idade ≥ 60 anos submetidos à cirurgia não cardíaca, o *delirium* foi associado com disfunção cognitiva, medida por uma bateria de testes neuropsicológicos, no sétimo dia pós-operatório, com OR ajustado de 1,6 e IC 95% de 1,1–2,1. No entanto, não houve diferença estatística na análise do seguimento de 3 meses. Os autores atribuíram esse resultado a uma perda considerável de pacientes durante o seguimento¹⁴⁷.

Em revisão sobre a ocorrência de *delirium* pós-operatório e sua relação com demência após a cirurgia, quando um episódio de *delirium* ocorria em pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer, havia maior queda da função cognitiva. No entanto, até o momento de sua publicação, havia pouca evidência da associação entre *delirium* pós-operatório e desenvolvimento de demência em pacientes sem deficit cognitivo antes da cirurgia¹⁴⁸.

Os resultados ainda são controversos. Avaliação da disfunção cognitiva que se instala após a cirurgia cardíaca em 62 estudos mostrou que os diferentes tipos de testes neuropsicológicos empregados nos trabalhos e a utilização de múltiplos critérios para definição de disfunção cognitiva pós-operatória levaram a resultados diferentes. Não houve, nesse estudo, referência à avaliação do *delirium* como fator de risco para o desenvolvimento de demência no pós-operatório de cirurgia cardíaca¹⁴⁹.

6.5 Limitações do estudo

Este estudo teve algumas limitações que merecem ser citadas.

Esta pesquisa foi realizada em um único centro e, portanto, seus resultados não podem ser extrapolados a outros centros ou outras populações.

Não foi utilizada uma ferramenta para avaliação de depressão, quadro comum no paciente idoso, o que pode ter tornado difícil o diagnóstico diferencial entre depressão e *delirium* hipoativo no pós-operatório. Em especial, nesses pacientes, quadros como ansiedade e depressão poderiam ser até mais comuns, dado o longo período de espera para a cirurgia em regime de internação hospitalar.

Uma vez que o *delirium* tem caráter flutuante ao longo do dia, o mesmo pode ter sido subdiagnosticado. Por ser mais frequente no final da tarde e à noite, o *delirium* poderia ter ocorrido nesses horários e, pela manhã, durante entrevista com o pesquisador, o paciente poderia se encontrar sem *delirium*.

O cálculo inicial do tamanho da amostra estimou que seriam necessários 160 pacientes. No entanto, após análise dos resultados, observou-se que a incidência de *delirium* (34,1%), e as taxas de complicações encontradas entre aqueles que apresentaram *delirium* (54%) e aqueles sem *delirium* (30%) foram diferentes das preconizadas. Apesar disso, esses dados não representaram uma limitação do estudo pois, para o mesmo nível de significância de 0,05, o número estimado de pacientes seria 109 no grupo sem *delirium* e 55 no grupo com *delirium*, para obtenção de um poder de 80%, ao se compararem as duas incidências do desfecho composto.

7. Conclusão

A incidência do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos foi elevada na população estudada.

Os fatores de risco independentes para *delirium* foram: grau de escolaridade, hipertensão arterial sistêmica e presença de valvopatia mitral, como fatores predisponentes; e o tempo de internação na UTI, como fator precipitante.

O *delirium* foi identificado como fator de risco independente para o desfecho combinado, composto por óbito por todas as causas, IAM perioperatório e infecção até 30 dias após a cirurgia.

O tempo de intubação orotraqueal ≥ 900 minutos também foi identificado como variável independente para o desfecho.

Não houve associação entre *delirium* e taxa de reinternação por um período de 12 meses após a cirurgia. Da mesma forma, o *delirium* não se mostrou um fator de risco independente para demência e óbito por todas as causas durante o seguimento clínico (12 a 18 meses).

8. Anexos

Anexo A- CAM (Confusion Assessment Method)

1) Início agudo

Há evidência de uma mudança aguda do estado mental de base do paciente? ()

2) Distúrbio da atenção

2.A) O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito? ()

- Ausente em todo o momento da entrevista ()
- Presente em algum momento da entrevista, porém de forma leve ()
- Presente em algum momento da entrevista, de forma marcante ()
- Incerto ()

2.B) Se presente ou anormal, este comportamento variou durante a entrevista, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou aumentar e diminuir de gravidade? ()

- Sim ()
- Não ()
- Incerto ()
- Não aplicável ()

2.C) Se presente ou anormal, descreva o comportamento ()

3) Pensamento desorganizado

O pensamento do paciente era desorganizado ou incoerente, com a conversação dispersiva ou irrelevante, fluxo de idéias pouco claro ou ilógico, ou mudança imprevisível de assunto? ()

4) Alteração do nível de consciência

Em geral, como você classificaria o nível de consciência do paciente?

- Alerta (normal) ()
- Vigilante (hiperalerta, hipersensível a estímulos ambientais, assustando-se facilmente) ()
- Letárgico (sonolento, facilmente acordável) ()
- Estupor (dificuldade para despertar) ()
- Coma ()
- Incerto ()

5) Desorientação

O paciente ficou desorientado durante a entrevista, por exemplo, pensando que estava em outro lugar que não o hospital, que estava no leito errado, ou tendo noção errada da hora do dia ()

6) Distúrbio (prejuízo) da memória

O paciente apresentou problemas de memória durante a entrevista, tais como incapacidade de se lembrar de eventos do hospital, ou dificuldade para se lembrar de instruções ?()

7) Distúrbios de percepção

O paciente apresentou sinais de distúrbios de percepção, como por exemplo alucinações, ilusões ou interpretações errôneas (pensando que algum objeto fixo se movimentava) ? ()

8) Agitação psicomotora

Parte 1 – Durante a entrevista, o paciente apresentou aumento anormal da atividade motora, tais como agitação, beliscar de cobertas, tamborilar com os dedos ou mudança súbita e freqüente de posição ? ()

Retardo psicomotor

Parte 2 – Durante a entrevista, o paciente apresentou diminuição anormal da atividade motora, como letargia, olhar fixo no vazio, permanência na mesma posição por longo tempo, ou lentidão exagerada de movimentos ? ()

9) Alteração do ciclo sono-vigília

O paciente apresentou sinais de alteração do ciclo sono-vigília, como sonolência diurna excessiva e insônia noturna ?()

O diagnóstico de *delirium* requer a presença dos itens 1 e 2 acrescido dos itens 3 ou 4.

Anexo B- CAM-ICU

1. Alterações agudas do estado mental ou de curso flutuante:

- alteração do nível de consciência nas últimas 24 horas
- nível de consciência basal: baseado nos dados obtidos com familiares
- se houver traumatismo cranioencefálico ou eventos que alteraram o estado neurológico do paciente (acidente vascular encefálico, por exemplo), considerar o estado mental após o evento.

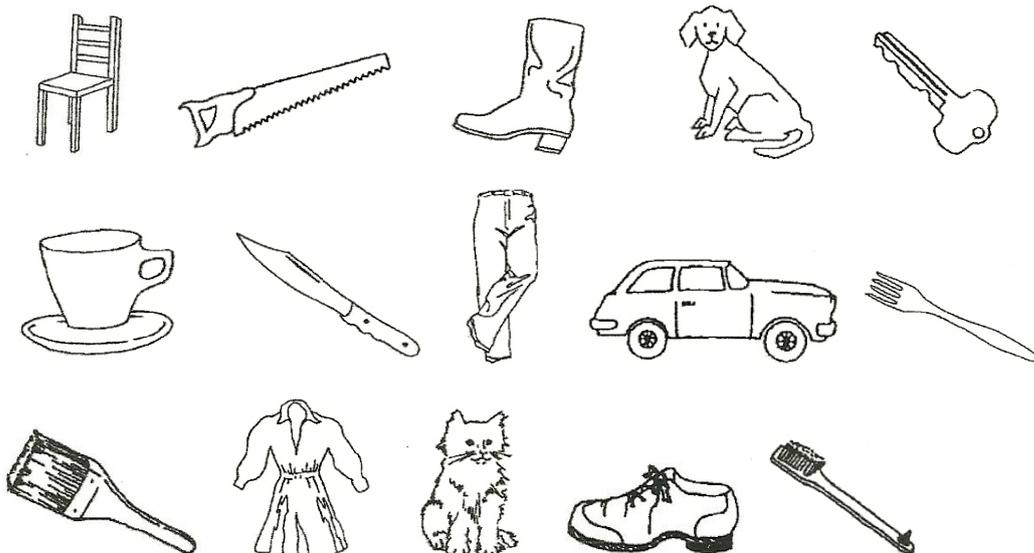
2. Falta de atenção:

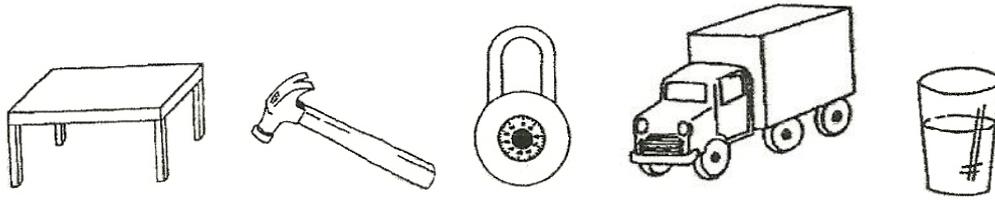
- dificuldade ou diminuição na capacidade de manter ou mudar o foco de atenção
- se o paciente for capaz de obedecer comandos simples, utilizar:

A. Teste de vigilância da letra A: orientar ao paciente que será lida uma série de letras e ele deverá apertar a mão do locutor, toda vez que ouvir a letra A, considerando-se falta de atenção se menos de 8 respostas corretas

S A H E V A A R A T

B. Reconhecimento de figuras: apresenta-se ao paciente cinco figuras, durante três segundos cada uma. A seguir, apresentam-se dez figuras, que incluem as cinco apresentadas anteriormente. O paciente deve reconhecer as figuras iniciais. Uma vez intubado, o teste poderá ser realizado, e o paciente orientado a realizar movimentos com a cabeça de “sim” ou “não”, conforme vão sendo apresentadas as figuras. Considera-se falta de atenção quando houver menos de oito respostas corretas.





3. Pensamento desorganizado:

- conversação incoerente, fluxo de idéias ilógico, mudança de assunto imprevisível

- fazer alguns questionamentos simples ao paciente:

→ Uma pedra flutua na água?

→ Existem peixes no mar?

→ Um quilo pesa mais que dois quilos?

→ Pode-se usar um martelo para bater um prego?

Ou:

→ Uma folha pode flutuar na água?

→ Existem elefantes no mar?

→ Dois quilos pesam mais do que um quilo?

→ Pode-se usar um martelo para cortar madeira?

Considerar como pensamento desorganizado se duas ou mais respostas estiverem erradas.

4. Alteração do nível de consciência:

- qualquer nível de consciência, que não o "alerta", podendo ser: letárgico, torporoso ou hiperalerta.

$$DELIRIUM = 1 + 2 + (3 \text{ ou } 4)$$

Anexo C- Escala RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale*)

+4: Agressivo (violento, perigoso)

+3: Muito agitado (conduta agressiva, remoção de tubos ou cateteres)

+2: Agitado (movimentos sem coordenação frequentes)

+1: Inquieto (ansioso, mas sem movimentos agressivos ou vigorosos)

0: Alerta (calmo)

-1: Sonolento (não se encontra totalmente alerta, mas tem o despertar sustentado ao som da voz) (>10seg)

-2: Sedação leve (acorda rapidamente e faz contato visual com o som da voz) (<10seg)

-3: Sedação moderada (movimento ou abertura dos olhos ao som da voz, porém sem contato visual)

-4: Sedação profunda (não responde ao som da voz, mas movimenta ou abre os olhos com estimulação física)

-5: Incapaz de ser despertado (não responde ao som da voz ou ao estímulo físico)

Para pacientes sedados, em ventilação mecânica, o CAM-ICU só poderá ser aplicado se a escala RASS for maior que -4.

Anexo D- MEEM (Miniexame do estado mental)

	Máximo	Escore
Nome do paciente: Data: Idade: Anos de escolaridade com sucesso: Anos sem sucesso:		
Orientação: em que ano, mês, dia do mês, dia da semana e hora aproximadamente estamos ?	5	
Onde estamos: estado, cidade, bairro, hospital, andar ?	5	
Atenção e registro: Nomeie 3 objetos: eu o ajudo a dizer cada um. Então pergunte ao paciente todos os 3 após tê-los nomeados. Conte 1 ponto para cada resposta correta. Então repita-os até que ele tenha aprendido os três.	3	
Atenção e cálculo: Subtraia a partir de 100 de 7 em 7. Dê um ponto para cada subtração correta. Pare após 5 respostas. Alternativamente peça para soletrar mundo de trás para frente.	5	
Lembrança (memória imediata): Pergunte os três objetos repetidos acima. Dê um ponto para cada objeto correto.	3	
Linguagem: Mostre ao paciente uma caneta e um relógio e peça para que ele os nomeie	2	
Peça para o paciente que repita: nem aqui, nem ali, nem lá.	1	
Linguagem e praxia: Peça ao paciente para que siga um comando de três estágios: pegue este papel com a sua mão direita, dobre-o ao meio (pode usar as duas mãos) e coloque-o no chão.	3	
Leia e obedeça o seguinte: escreva numa folha a frase "Feche os olhos". Mostre ao paciente e verifique se ele lê e realiza a ordem contida na frase.	1	
Peça ao paciente para que escreva uma frase completa (a frase será considerada correta se contiver pelo menos três elementos sintáticos, isto é, sujeito, verbo e predicado). Por exemplo: "a vida é boa" = correto; mas "liberdade, paz" = errado.	1	
Copie um desenho (desenhe para o paciente dois pentágonos com pelo menos um ângulo entrecruzado entre eles).	1	
Escore total	30	

Anexo E- Aprovação do estudo pelo comitê de ética em pesquisa

HOSPITAL DE MESSEJANA
CARLOS ALBERTO STUDART GOMES



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ

Secretaria de Saúde

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP-HM

Av. Frei Carlos, 3480
60864190 – Fortaleza-CE
085-31017845 – E-mail: cep.hm@hm.ce.gov.br

Parecer: CEP 825/11

Título: "Incidência, fatores preditores e consequências do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos"

Responsável: Fátima Rosane de Almeida Oliveira

Trata-se de um projeto de pesquisa para tese de doutorado no programa de pós-graduação *Stricto Sensu* da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo é observacional, prospectivo, longitudinal, tipo coorte a ser realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes em Fortaleza-CE.

Resumo do estudo: *Delirium* é definido como uma síndrome mental orgânica transitória, de curso flutuante, caracterizada por transtorno global das funções cognitivas, reduzido nível de consciência, anormalidades na atenção e desordem no ciclo sono-vigília, com atividade psicomotora aumentada ou diminuída sendo a incidência bastante variável. Revisão sistemática englobando 42 estudos, publicada em 2006, revelou uma taxa de ocorrência do *delirium* entre 11% e 42% em pacientes idosos internados.

O *delirium* que surge no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresenta uma incidência entre 3% e 50%, alcançando taxas tão altas quanto 73%, segundo alguns estudos em pacientes mais idosos. A experiência dos profissionais que diagnosticam *delirium* não é especificada e, além disso, em alguns estudos prévios, os autores analisaram variáveis pré-operatórias e intra-operatórias, enquanto ignoraram fatores de risco pós-operatórios potenciais para o desenvolvimento do *delirium*.

Os objetivos do estudo são: determinar a incidência do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca em idosos, dentre estas, revascularização miocárdica e cirurgias valvares; Identificar os fatores predisponentes e precipitantes para o desenvolvimento do *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca; analisar o impacto econômico dos pacientes que apresentaram *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca e avaliar a relação entre *delirium* e morbimortalidade.



A amostra será composta por pacientes 180 pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica e/ou troca valvar no período de Junho/2011 à Maio/2013, excluindo-se os portadores de cegueira; surdos-mudos; seqüela de acidente vascular cerebral ou que déficit cognitivo, cujo Mini-Mental seja menor ou igual a 15 para analfabetos, \leq a 22 para pacientes com escolaridade de 1 a 11 anos e \leq 27 para nível superior horas; encefalopatia hepática ou insuficiência renal cujo clearance de creatinina, calculado pelo método de Cockcroft & Gault ou medido em urina de 24 horas, se encontre menor que 30ml/min previamente à cirurgia; instabilidade hemodinâmica, choque cardiogênico ou insuficiência respiratória, necessitando de drogas vasoativas ou suporte ventilatório; que tenham com indicação para cirurgia de urgência e por fim pacientes programados para realização de cirurgia cardíaca combinada com procedimentos e procedentes de regiões fora da área metropolitana de Fortaleza.

Serão registrados dados demográficos, antecedentes patológicos e psico-sociais, medicações em uso, cálculo do EuroSCORE e resultados dos principais exames complementares (Eletrocardiograma, Raio X de tórax, Ecocardiograma, Cateterismo Cardíaco, Doppler de carótidas e exames laboratoriais). Será realizada uma entrevista pré operatória e avaliação de *delirium* pelo CAM e a função cognitiva será avaliada através do teste Mini-Mental. O paciente será visitado no pós operatório para o registro das variáveis do estudo.

O protocolo de pesquisa será submetido a apreciação de instituições fomentadoras de pesquisa não havendo prejuízo para o Sistema Único de Saúde.

Parecer: o projeto contém todos os itens necessários para a sua aprovação ética, desta forma, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, de acordo com as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução Nº 196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução Nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, resolveu: **APROVAR** o referido protocolo de pesquisa na reunião do dia 09 de maio 2011.

Outrossim, gostaríamos de relembrar que:

1. O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo



HOSPITAL DE MESSEJANA
CARLOS RIBEIRO SPUDARY GOMES

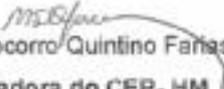


GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ

Secretaria de Saúde

2. ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
3. O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP/HM, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
4. O CEP/HM deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
5. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP/HM de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
6. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP/HM ao término do estudo.

Fortaleza, 09 de maio de 2011


Maria do Socorro Quintino Farias
Coordenadora do CEP- HM

Anexo F- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

O(a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa chamado “INCIDÊNCIA, FATORES PREDITORES E CONSEQUÊNCIAS DO *DELIRIUM* NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA EM IDOSOS”.

A seguir, vamos esclarecer para o(a) senhor(a), em forma de perguntas e respostas, as dúvidas mais freqüentes que possam surgir. Após tomar conhecimento de todas as etapas do estudo e, não havendo mais dúvidas, o(a) senhor(a) ou o seu representante legal poderá decidir se quer ou não participar desta pesquisa clínica.

1. O que é um projeto de pesquisa ?

R. É um estudo feito e orientado por um profissional de nível superior que pretende conhecer melhor um determinado assunto.

2. O que pretende estudar este projeto de pesquisa para o qual estou sendo convidado(a) ?

R. O pesquisador quer conhecer melhor sobre uma determinada “doença”, conhecida como *DELIRIUM*, que se trata de uma confusão mental que pode aparecer após qualquer tipo de cirurgia e, neste caso, será estudada a cirurgia cardíaca. Vamos tentar identificar fatores relacionados e não relacionados à cirurgia que possam favorecer o aparecimento do *delirium*; com que freqüência ele aparece; se o *delirium* leva a um número maior de arritmias (descontrole no ritmo do coração), trombose, infarto ou infecções; quanto tempo a mais o paciente permanece internado se ele tiver *delirium*, e quanto o governo vai pagar a mais quando isto acontece.

3. Quem são os profissionais responsáveis por este projeto de pesquisa ?

R. Este projeto faz parte de um programa de Doutorado interinstitucional chamado DINTER, onde estão juntas várias instituições de ensino como a Universidade de São Paulo (USP), a Universidade Estadual do Ceará (UECE) e a Universidade Federal do Ceará (UFC), através de seus hospitais, o INCOR, o Hospital de Messejana e o Hospital das Clínicas.

A pesquisadora principal é a médica Fátima Rosane de Almeida Oliveira, diarista da UTI pós-operatória deste hospital e, tem como orientador, o Dr. Bruno Caramelli, médico do INCOR, e como colaborador o Dr. Ítalo Martins de Oliveira, chefe do setor de Pesquisa do Hospital de Messejana. Como pessoal de apoio, participa também da

pesquisa o estudante do primeiro ano de Medicina da UNIFOR, Victor Hugo de Almeida Oliveira.

4. Quem vai financiar este estudo ? Tenho que pagar algum valor para participar deste projeto ?

R. Por ser um projeto de doutorado, será solicitado um financiamento do governo.

Não. O(a) senhor(a) não terá que pagar nada. Qualquer despesa adicional como a sua vinda ao hospital por causa da pesquisa, após ter recebido alta hospitalar, será por conta do pesquisador.

5. Por que estou sendo convidado(a) para este estudo clínico ?

R. Porque o(a) senhor(a) é portador(a) de uma doença do coração que necessita de uma cirurgia cardíaca como tratamento.

6. Este estudo irá interferir no meu tratamento ?

R. Não. O pesquisador não irá interferir em nenhuma etapa do seu tratamento, somente irá observar e registrar o que acontece após a cirurgia com a aplicação de alguns questionários.

7. Eu sou obrigado(a) a participar deste projeto ?

R. Não. Isto é apenas um convite. E, se o(a) senhor(a) aceitar em participar e depois desistir e quiser sair do projeto, pode fazê-lo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o seu tratamento.

8. Como será minha participação nesta pesquisa ? Farei algum exame perigoso ? Correrei algum risco em participar desta pesquisa ?

R. Sua participação será responder algumas perguntas de um questionário, antes e após a cirurgia, durante sua internação. Quando receber alta para casa, terá que retornar ao hospital para acompanhamento com 3 e 12 meses onde realizará um eletrocardiograma de rotina e responderá às mesmas perguntas do questionário aplicado durante a internação. A coleta de sangue que o(a) senhor(a) fará antes e após a cirurgia é uma rotina que faz parte do seu tratamento. Quanto a algum risco, praticamente não, uma vez que a pesquisa será basicamente em forma de entrevista. Porém, se o(a) senhor(a) se sentir constrangido(a) com alguma pergunta, terá o direito de não respondê-la.

9. Qual o benefício da pesquisa ?

R. Como é freqüente o aparecimento de *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca, o conhecimento dos fatores relacionados a ele nos ajudará a encontrar medidas que possam reduzir, ou até mesmo evitar a sua ocorrência.

10. A quem devo me dirigir se tiver alguma dúvida em qualquer momento sobre esta pesquisa ?

R. O(a) senhor(a) poderá entrar em contato com a pesquisadora Fátima Rosane nos telefones 99875252 e 32727152, ou no próprio Hospital de Messejana, na UTI pós-operatória, diariamente no período da manhã, ou ainda com a Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana, Maria do Socorro Quintino Farias, no seguinte telefone 31017845.

Todo o material coletado e os registros dos questionários só serão utilizados para esta pesquisa. O(a) senhor(a) poderá ver os dados a qualquer momento se quiser. O seu nome será mantido em segredo. Esta pesquisa será publicada quer sejam os resultados favoráveis ou não. Caso estes dados venham a ser utilizados em outra pesquisa, o(a) senhor(a) será novamente contactado para nos fornecer uma nova autorização.

Termo de Consentimento Pós-esclarecimento

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso ao tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Data: ___/___/___

Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data: __/__/____
Assinatura do pesquisador responsável

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência visual ou auditiva:

_____ Data: __/__/____
Assinatura da testemunha

Anexo G- Ficha para coleta de dados**FICHA PARA COLETA DE DADOS**

Nome: _____ DN: __/__/__ Idade: _____
 _____ Sexo: __ Estado civil: _____ Religião: _____
 Cor: _____ Grau de instrução: _____ IMC: _____
 Prontuário: _____ Unidade de internação: __ Data admissão: __/__/__

Endereço: _____
 _____ Telefon
 e p/contato: _____

ANTECEDENTES

H.A.S.		Tireopatia		Infecção < 30d	
DM		DPOC		Respiratória	
DLP		Insuf. Renal		Urinária	
TABAGISMO		Dça carotídea		Endocardite	
Nº cigarros/dia		Dça vasc periférica		Outras	
USO DE ÁLCOOL		AVC prévio			
Até 7 drinks/sem		c/seqüela			
> 7 drinks/sem		s/seqüela			
IAM PRÉVIO		ICC			
CÂNCER		Classe func. NYHA			

MEDICAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIO

Diuréticos		Beta-bloqueador		Antibióticos	
IECA		Benzodiazepínico		Quais?	
Ant. canais de cálcio		Antidepressivo		Vasodilatadores	
Bloq receptor angiot.		Tipo:		Outros	

EXAMES PRÉ-OPERATÓRIOS**EKG****RAIO X DE TÓRAX****ECOCARDIOGRAMA**

CATETERISMO CARDÍACO			
DOPPLER DE CARÓTIDAS			
HT	G	K⁺	INR
HB	URÉIA	CT	Troponina I
LEUC	Cr	HDL-Colest	
PLAQ	Cl Cr 24h	TG	
Albumina	Na⁺	TSH	
CÁLCULO DO EUROSCORE:			
Fatores relacionados ao paciente:			
Idade	Cirurgia card prévia		
Sexo	Creatinina		
Dça pulm Crônica	Endocardite ativa		
Arteriopatia extra-cardíaca	Estado crítico pré-operatório		
Disf. neurológica			
Fatores relacionados ao coração:			
Angina instável	IAM recente		
Disfunção VE	Hipertensão pulmonar		
Fatores relacionados à cirurgia:			
Emergência	Cir na Aorta torácica		
Outra cir. além da RM	CIV pós-IAM		
MINI-MENTAL			
CAM			
VARIÁVEIS INTRA-OPERATÓRIAS			
Tipo de cirurgia:			
Data da cirurgia: __/__/__			
Tempo de cirurgia:		Tempo de anestesia:	
TCEC:		Tempo de clampamento de aorta:	
Nº de transfusões:			

Ht antes da CEC/Cir:		Ht após CEC/Cir:		
Hb antes da CEC/Cir:		Hb após CEC/Cir:		
Intercorrências:				
VARIÁVEIS PÓS-OPERATÓRIAS				
ECG:				
D1	D2	D3	D4	D5
D6	D7	D8	D9	D10
D11	D12	D13	D14	D15
D16	D17	D18	D19	D20
D21	D22	D23	D24	D25
D26	D27	D28	D29	D30
IAM:				
TROPONINA I: D1 _____ D3 _____ D5 _____				
ECOCARDIOGRAMA: _____				
AVC: _____				
TC DE CRANIO: _____				
INFECÇÃO: _____ TIPO: _____				
REOPERAÇÃO: ___ MOTIVO: _____				
CAM				
D1	D2	D3	D4	D5
D6	D7	D8	D9	D10
D11	D12	D13	D14	D15
D16	D17	D18	D19	D20
D21	D22	D23	D24	D25
D26	D27	D28	D29	D30
CAM-ICU				
D1	D2	D3	D4	D5
D6	D7	D8	D9	D10
D11	D12	D13	D14	D15
D16	D17	D18	D19	D20
D21	D22	D23	D24	D25
D26	D27	D28	D29	D30
DSM-IV: _____				

DATA DA ALTA: __/__/__

ÓBITO: ____ DATA: __/__/__ CAUSA: _____

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

1ª CONSULTA

DATA: __/__/__

ECG: _____

MINI-MENTAL: _____

REINTERNAÇÃO ? SIM O NÃO O DATA: __/__/__

MOTIVO: _____

MORTE: ____ DATA: __/__/__

2ª CONSULTA:

DATA: __/__/__

ECG: _____

MINI-MENTAL: _____

REINTERNAÇÃO ? SIM O NÃO O DATA: __/__/__

MOTIVO: _____

MORTE: ____ DATA: __/__/__

ANEXO H- TFV (Teste da fluência verbal)

Testar a fluência verbal: Pedir ao paciente que diga o maior número de animais em 1 minuto, ou o maior número de palavras que comecem com a letra **m** (normal: pelo menos 12 a 13 animais ou palavras). Número de palavras: ____.

ANEXO I- Quadro das variáveis pré-operatórias e seu modo de análise**Quadro 1:** Variáveis pré-operatórias

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	MODO DE ANÁLISE
Idade	contínua	em anos
Peso	contínua	em kg
Altura	contínua	em cm
IMC (peso(kg)/altura(m) ²)	contínua	em números
Grau de instrução	contínua	em anos de estudo
HAS, DM, DLP, Tireoidopatia, Pneumopatia e AVE	categórica	sim ou não, conforme registro no prontuário e informação do paciente
Tabagismo	categórica	0 - Não (para aqueles que nunca fumaram ou pararam de fumar há mais de 10 anos) 1 - Sim (para aqueles que fumam ou pararam de fumar até 12m) 2 - Ex-fumantes (aqueles que pararam > 1 ano e < 10 anos)
Etilismo	categórica	0 - Não (para aqueles que nunca beberam ou pararam de beber há mais de 2 anos) 1 - Sim (para aqueles que bebem ou estão sem beber ≤ 2 anos)
Infecção pré-operatória → qualquer tipo de infecção (endocardite, respiratória, urinária, gastroenterite, infecção de partes moles e outras) com relato do uso ou não de antibióticos que ocorreu até 30 dias antes da cirurgia.	categórica	Sim ou não
Medicação pré-operatória (anti-hipertensivos descritos em classes, anti-agregantes plaquetários, hipolipemiantes, hipoglicemiantes, insulina, hormônio tireoidiano, benzodiazepínicos e antidepressivos)	categórica	Sim ou não (registrados na prescrição do dia anterior à cirurgia)
EuroSCORE II (calculado através do link disponível na Internet) ^{ref}	contínua	expresso em números
Ritmo cardíaco descrito como RS (ritmo sinusal) ou FA (fibrilação e	categórica	1 – FA 2 – RS

ou flutter atrial) ao ECG pré		
Fração de ejeção do VE calculada pelo método de Simpson ou Teichholz (na presença dos dois, optou-se pelo Simpson) ao ecocardiograma	contínua	em números
Presença de valvopatias e sua gravidade em leve, moderada ou importante ao ecocardiograma.	categórica	categoria 1 – valvopatia mitral; 2 – aórtica e 3 – sem valvopatia . Quando as valvopatias mitral e aórtica coexistiam, levou-se em conta a de maior gravidade.
Cateterismo cardíaco (para avaliação do grau de obstrução das coronárias)	categórica	1 – lesão de tronco ou tres vasos 2 – lesão de um ou dois vasos 3 – sem lesão coronariana obstrutiva
Doppler de carótidas	categórica	Presença ou ausência de placa
Exames laboratoriais (Hematócrito, Hemoglobina, Leucócitos, Plaquetas, Albumina sérica, Uréia, Creatinina; Sódio, Potássio, Cálcio e Magnésio séricos, Colesterol total (CT), HDL-colesterol, Triglicerídeos (TG), TSH)	contínuas	em números
Troponina I pré-operatória (colhida até 15 dias antes da cirurgia)	1º.contínua 2º.categórica	Em números. Avaliada com ponto de corte > 0,16 separando entre normal e alterada
<i>Clearance</i> de creatinina pela fórmula: $[140 - \text{idade}(\text{anos})] \times \text{peso}(\text{kg}) \times 0,85$ se mulher/ $72 \times \text{Cr sérica}$	contínua	Em números
LDL-colesterol segundo a fórmula: $\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$, para $\text{TG} < 400\text{mg}$	contínua	Em números
MEEM e o TFV (realizados até uma semana antes da cirurgia durante entrevista inicial)	contínua	MEEM em números de 0 a 30, e o TFV em números de 0 a 24
Tempo de espera até a cirurgia (desde a admissão até a data da cirurgia)	contínua	Em dias
Cirurgia cardíaca prévia (reoperação)	categórica	Sim ou não

ANEXO J- Quadro das variáveis intraoperatórias e seu modo de análise**Quadro 2:** Variáveis intra-operatórias

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	MODO DE ANÁLISE
Tipo de cirurgia	categórica	1 – RM isolada e RM associada a outros procedimentos não descritos nas categorias seguintes 2 – Implante de prótese e/ou plastia valvar 3 – RM + prótese e/ou plastia valvar
Tempo de cirurgia	contínua	Em minutos
Tempo de anestesia	contínua	Em minutos
Tempo de circulação extra-corpórea (TCEC)	contínua	Em minutos. Se a cirurgia ocorreu sem CEC, o tempo foi igual a “0”
Tempo de clampeamento de aorta (TCA)	contínua	Em minutos. Se a cirurgia ocorreu sem CEC, o TCA foi igual a “0”
Transfusão sanguínea	categórica	Se o paciente recebeu ou não hemotransfusão durante a cirurgia (Sim ou não)

ANEXO K- Quadro das variáveis pós-operatórias e seu modo de análise**Quadro 3 – Variáveis pós-operatórias**

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	MODO DE ANÁLISE
Ht (pós)	contínua	Em números
Hb (pós)	contínua	Em números
Tempo de intubação orotraqueal	contínua	Em minutos
Tempo de internação na UTI	contínua	Em dias
Tempo de internação hospitalar	contínua	Em dias
<i>Delirium</i>	categórica	Sim ou não
Tipo de <i>delirium</i>	categórica	1 – hiperativo 2 – hipoativo 3 – misto
Dia do aparecimento do <i>delirium</i>	contínua	Números ordinais
Hipoxemia (se PaO ₂ /FIO ₂ < 200)	categórica	Sim – se o índice de oxigenação < 200 foi verificado pelo menos 1x do POI até o 3 ^o dia do PO. Não – se PaO ₂ /FIO ₂ > 200
Disfunção renal segundo RIFLE	categórica	Sim – se pelo menos o paciente apresentou o critério R a partir do maior valor de creatinina sérica registrado durante a internação na UTI Não – sem disfunção renal após a cirurgia
FA após cirurgia	categórica	0 – Ritmo sinusal ou FA persistente 1 – FA que surgiu após a cirurgia
IAM perioperatório, Infecção pós-operatória (até 30 dias da cirurgia), AVE após a cirurgia	categórica	Sim ou não
Óbito	categórica	Sim ou não

9. Referências Bibliográficas

1. Santos, FS. Mecanismos fisiopatológicos do *delirium*. Rev Psiqu Clin. 2005;32(3):104-12.
2. Neto AC. *Delirium*: um breve histórico. In: Flores DG, Neto AC. *Delirium* no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 3-5.
3. Neto AC. Epidemiologia geral do *delirium*. In: Flores DG, Neto AC. *Delirium* no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 9-11.
4. Young J, Inouye SK. *Delirium* in older people. BMJ 2007;334:842-6
5. van Zyl LT, Seitz DP. *Delirium*: concisely. Condition is associated with increased morbidity, mortality and length of hospitalization. Geriatrics 2006;61(3):18-21.
6. British Geriatrics Society (BGS), Royal College of Physicians (RCP). Guidelines for the prevention, diagnosis and management of *delirium* in older people. Concise guidance to good practice series, n. 6. London: RCP, 2006.
7. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. *Delirium* in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization and dementia: a meta-analysis. JAMA 2010;304(4):443-51.

8. Flinn DR, Diehl KM, Seyfried LS, Malani PN. Prevention, diagnosis and management of postoperative *delirium* in older adults. *J Am Coll Surg* 2009;209(2):261-8.
9. Amador LF, Goodwin JS. Postoperative *delirium* in the older patient. *J Am Coll Surg* 2005;200(5):767-73.
10. Mendes EV. As redes de atenção à saúde. 2. ed. Brasília (DF): Organização Pan-Americana da Saúde; 2011.
11. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis and management of *delirium* in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2004;32(1):106-12.
12. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR et al. A multicomponent intervention to prevent *delirium* in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340(4):669-76.
13. Tahir TA. *Delirium*. *Medicine* 2012;40(12):658-61.
14. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE et al. *Delirium*: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(4):643-9.

15. Sockalingam S, Parekh N, Bogoch II, Sun J, Mahtani R, Beach C et al. *Delirium* in the postoperative cardiac patient: a review. *J Card Surg* 2005;20(6):560-7.
16. Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative *delirium*: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* 2011;112(5):1202-11.
17. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A et al. Incidence and predictors of *delirium* after cardiac surgery: Results from the IPDACS study. *J Psychosom Res* 2010;69(2):179-85.
18. Rompaey BV, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for *delirium* in intensive care patients: a prospective cohort study. *Critical Care* 2009;13(3):1-12.
19. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence *delirium* following cardiac surgery. *J Card Surg* 2012;27(4):481-92
20. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S et al. Predisposing and precipitating factors of *delirium* after cardiac surgery. A prospective observational cohort study. *Ann Surg* 2013;257(6):1160-7.
21. Allen SR, Frankel HL. Postoperative complications: *delirium*. *Surg Clin N Am* 2012;92(2):409-31.

22. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative *delirium*. *Am J Med* 1998;105(5):380-4.
23. Leslie DL, Zhang Y, Holford TR, Bogardus ST, Leo-Summers LS, Inouye SK. Premature death associated with *delirium* at 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1657-62.
24. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative *delirium* on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 2004;422:195-200.
25. Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK, Shaffer ML, Bergmann MA, Yang FM et al. Persistent *delirium* predicts greater mortality. *J Am Geriatric Soc* 2009;57:55-61.
26. van Zyl LT, Seitz DP. *Delirium*: concisely. Condition is associated with increased morbidity, mortality and length of hospitalization. *Geriatrics* 2006;61(3):18-21.
27. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA et al. Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? *Ann Thorac Surg* 2009;88(2):445-54.

28. Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of *delirium* in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2008;24(1):45-65.
29. Flores DG, Neto AC. *Delirium* no paciente grave. São Paulo, Atheneu; 2013. Seção 3, Fisiopatologia. p. 15-49.
30. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(3):293-7.
31. Thomas RI, Cameron DJ, Fahs MC. A prospective study of *delirium* and prolonged hospital stay: exploratory study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(10):937-40.
32. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative *delirium* with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981;2(8248):651-3.
33. Sommer BR, Wise LC, Kraemer HC. Is dopamine administration possibly a risk factor for *delirium*? *Crit Care Med* 2002;30(7):1508-11.
34. van der Mast RC, van den Broek WW, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Roest FH. *Delirium* after cardiac surgery: the possible role of tryptophan in relation to other neutral aminoacids. *Adv Exp Med Biol* 1996;398:93-6.

35. MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SEJA, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of *delirium*: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008;65(3):229-38.
36. Leung JM, Sands LP, Wang Y, Poon A, Kwok PY, Kane JP et al. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative *delirium* in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2007;107(3):406-11.
37. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to *delirium* in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35(1):112-7.
38. Inouye SK. *Delirium* in older persons. *N Engl J Med* 2006;354(11):1157-65.
39. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for *delirium* in hospitalized elderly persons predictive model and interrelationship with baseline vulnerability [abstract]. *JAMA* 1996;275(11):852-7.
40. Murphy BA. *Delirium*. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18(2):243-52.
41. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation and *delirium* in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41(1):263-306.

42. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU *delirium*. *Intensive Care Med* 2007;33(1):66-73.
43. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F et al. SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs Midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301(15):489-99.
44. Brandão FR. *Delirium*: um estudo comparativo entre adultos jovens, adultos e idosos [Dissertação]. Campinas: Faculdade de Educação da Unicamp; 2002.
45. Dalgalarondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. 2. ed. São Paulo: Artmed; 2008.
46. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK et al. *Delirium* and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(3):479-84.
47. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of *delirium* in the surgical patient. *Psychosomatics* 2001;42(1):68-73.
48. Francis J, Kapoor WN. *Delirium* in hospitalized elderly. *J Gen Intern Med* 1990;5(1):65-79.

49. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM IV). 4. ed. Editora Artes Médicas Sul; 1994, revisado em 2000.
50. Blazer DG, van Nieuwenhuizen AO. Evidence for the diagnostic criteria of *delirium*: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25(3):239-43.
51. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). 10. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo 2003.
52. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A et al. The use of DSM-IV and ICD-10 criteria and diagnostic scales for *delirium* among cardiac surgery patients: results from IPDACS study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22(4):426-32.
53. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A method for detection of *delirium*. *Ann Intern Med* 1990;113(12):941-8.
54. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R et al. Evaluation of *delirium* in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM ICU). *Crit Care Med* 2001;29(7):1370-9.
55. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L et al. *Delirium* in mechanically ventilated patients. Validity and reliability of the confusion

- assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA 2001;286(21):2703-10.
56. Fabbri RMA, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the portuguese version of the confusion assessment method (CAM) for the detection of *delirium* in the elderly. Arq Neuropsiquiatr 2001;59(2-A):175-9.
57. Flores DG, Salluh JIF, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, Lima MA et al. The validity and reliability of the portuguese versions of three tools used to diagnose *delirium* in critically ill patients. Clinics 2001;66(11):1917-22.
58. Ely, EW. Confusion assessment method for the ICU (CAM-ICU). The complete training manual. Revised Edition. October 2010.
59. Flores DG, Neto AC. *Delirium* no paciente grave. São Paulo, Atheneu; 2013. Seção 8, Métodos diagnósticos. p. 119-178.
60. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive care *delirium* screening checklist: evaluation of a new screening tool. Intensive Care Med 2001;27(5):859-64.
61. Neto AS, Nassar Jr AP, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC et al. *Delirium* screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2012;40(6):1946-51.

62. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Kanary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the *Delirium* Rating Scale-revised-98: comparison with the *delirium* rating scale and the cognitive test for *delirium*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13(2):229-42.
63. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial *Delirium* Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(3):128-37.
64. Kazmierski K, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A et al. Clinical utility and use of DSM-IV and ICD-10 criteria and the Memorial *Delirium* Assessment Scale in establishing a diagnosis of *delirium* after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2008;49(1):73-6.
65. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Elseviers M, Bossaert L. A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM confusion scale in intensive care *delirium* assessment: an observational study in non-intubated patients. *Crit Care* 2008;12(1):R16.
66. Immers HE, Schuurmans MJ, van de Bijl JJ. Recognition of *delirium* in ICU patients: a diagnostic study of the NEECHAM confusion scale in ICU patients. *BMC Nurs* 2005;13:4-7.
67. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12(3):189-98.

68. Lourenço RA, Veras RP. Mini-exame do estado mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Rev Saúde Pública* 2006;40(4):712-9.
69. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52(1):1-7.
70. Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(2):116-31.
71. Coburn KL, Lauterbach EC, Boutros NN, Black KJ, Arciniegas DB, Coffey CE. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(4):460-500.
72. Jacobson S, Jerrier H. EEG in *delirium*. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):86-92.
73. Soiza RL, Sharma V, Ferguson K, Shenkin SD, Seymour DG, MacLulich AMJ. Neuroimaging studies of *delirium*: a systematic review. *J Psychosom Res* 2008;65(3):239-48.
74. Hatano Y, Narumoto J, Shibata K, Matsuoka T, Taniguchi S, Hata Y et al. White-matter Hyperintensities predict *delirium* after cardiac surgery. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(10):938-45.

75. Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White matter abnormalities as a risk factor for postoperative *delirium* revealed by diffusion tensor imaging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18(8):743-53.
76. Almeida ACF. Diagnóstico diferencial. In: Flores DG, Neto AC. *Delirium* no paciente grave. São Paulo, Atheneu; 2013. p. 107-15.
77. Braile DM, Godoy MF. História da cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1996;66(1):329-37.
78. Bojar RM. Manual of perioperative care in adult cardiac surgery. 5. ed. India. Wiley-Blackwell; 2011.
79. Tallo FS, Guimarães HP, Carmona MJC, Bianco ACM, Lopes RD, Teles JMM. Manual de perioperatório de cirurgia cardíaca da AMIB. São Paulo. Atheneu; 2012.
80. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. *Delirium* in the intensive care unit. *Critical Care* 2008;12(3 Suppl):S3.
81. Souza MHL, Elias DO. Fundamentos da circulação extracorpórea. Segunda edição. Rio de Janeiro (RJ): Centro Editorial Alfa Rio; 2006.

82. Rudolph JL, Babikian VL, Treanor P, Pochay VE, Wigginton JB, Crittenden MD et al. Microemboli are not associated with *delirium* after coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion* 2009;24(6):409-15.
83. Bokeriia LA, Golukhova EZ, Polumina AG. Postoperative *delirium* in cardiac operations: microembolic load is an important factor. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1):348-54.
84. Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engstrom KG. *Delirium* after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17(5):790-6.
85. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for *delirium* after cardiac surgery. *Circulation* 2009;119(2):229-36.
86. Koster S, Oosterveld FGJ, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. *Delirium* after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008;86(6):1883-7.
87. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(6):816-23.

88. World Health Organization (WHO). Active ageing - A policy framework. A contribution of the World Health Organization to the Second United Nations World Assembly on ageing. Madrid, Spain: WHO; 2002.
89. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative *delirium* in the elderly. Risk factors and outcomes. *Ann Surg* 2009;249(1):173-8.
90. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):734-45.
91. EuroSCORE Interactive Calculator. EuroScore II 2011 [Internet]. European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 2011 [cited 2013 Dec 2]. Available from: www.euroscore.org/calc.html.
92. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(1):56-61.
93. Schettino G, Cardoso LF, Mattar Jr J, Filho FT. Paciente crítico. Diagnóstico e tratamento. São Paulo: Manole; 2006.
94. Carvalho CRR, Franca SA, Okamoto VN. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *J Bras Pneumol* 2007;33(Supl 2):119-27.

95. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34(7):1913-7.
96. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007;33(3):409-13.
97. Chebabo A, Moreira BM, Marangoni DV, Martins I, Carneiro ICRS, Leão R et al. Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. Infecção do trato urinário. ANVISA 2009:1-17.
98. Júnior AB, Levy CE, Lima CP, Sousa FC, Flosi FC, Trigueiro GM et al. Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. Infecção de sítio cirúrgico. ANVISA 2009:1-19.
99. Mangini C, Cais DP, Silva E, Grinbaum R, Santos RMR, Fonseca SNS et al. Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. Infecção de corrente sanguínea. ANVISA 2009:1-9.
100. Aranha RF, Correa L, Costa MMM, Eid RC, Silva CV, Caruso P et al. Critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. Infecção do trato respiratório. ANVISA 2009:1-34.

101. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-67.
102. Santos FS, Velasco IT, Fráguas Jr R. Risk factors for *delirium* in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. *Int Psychogeriatr* 2004;16(2):175-93.
103. Nikolic BD, Putnik SM, Lazovic DM, Vranes MD. Can we identify risk factors for postoperative *delirium* in cardiac coronary patients? Our experience. *Heart Surg Forum* 2012;15(4):E195-9.
104. Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A et al. Incidence and precipitating factors of *delirium* after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007;41(3):180-5.
105. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V et al. Predictors of *delirium* after cardiac surgery *delirium*: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(1):57-64.
106. Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE). Perfil do analfabetismo no Ceará: análise a partir dos dados da PNAD (2001, 2006 e 2012). Fortaleza: IPECE; 2013. n. 65.
107. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2000/2010. Taxa de analfabetismo da população de 15 anos ou mais de idade,

por grupos de idade, segundo as Unidades da Federação e os municípios das capitais 2000/2010 [Internet]. Brasília, DF: IBGE; 2010 [cited 2015 Jan 21].

Available

from:

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/indicadores_sociais_municipais/tabelas_pdf/tab28.pdf

108. Jones RN, Yang FM, Zhang Y, Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK. Does educational attainment contribute to risk for *delirium*? A potential role for cognitive reserve. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(12):1307-11.
109. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47(10):2015-28.
110. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271(13):1004-10.
111. Ince PG. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicenter community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) [abstract]. *Lancet* 2001;357(9251):169-75.
112. Jodati A, Safaie N, Raoofi M, Ghorbani L, Ranjbar F, Noorazar G et al. Prevalence and risk factors of postoperative *delirium* in patients undergoing open heart surgery in Northwest of Iran. *J Cardiovasc Thorac Res* 2013;5(3):97-9.

113. Joudi M, Fathi M, Harati H, Joudi M, Izanloo A, Rahdari A et al. Evaluating the incidence of cognitive disorder following off-pump coronary artery bypasses surgery and its predisposing factors. *Anesth Pain Med* 2014;4(4):e18545.
114. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. *Delirium* in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27(8):1297-304.
115. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJC. A systematic review of risk factors for *delirium* in the ICU. *Crit Care Med* 2015;43(1):40-7.
116. Huai J, Ye X. A meta-analysis of critically ill patients reveals several potential risk factors for *delirium*. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36(5):488-96.
117. Abete P, Della-Morte D, Gargiulo G, Basile C, Langellotto A, Galizia G et al. Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis. *Ageing Res Rev* 2014;18:41-52.
118. Vermeer SE, Longstreth Jr WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6(7):611-9.
119. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013;80(4):844-66.
120. Schneider F, Onnasch JF, Falk V, Walther T, Autschbach R, Mohr FW. Cerebral microemboli during minimally invasive and conventional mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 2000;70(3):1094-7.

121. Lahariya S, Grover S, Bagga S, Sharma A. *Delirium* in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: incidence, prevalence, risk factor and outcome. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36(2):156-64.
122. Norkienė I, Ringaitienė D, Kuzminskaitė V, Šipylaitė J. Incidence and risk factors of early *delirium* after cardiac surgery. *BioMed Res Int* 2013;2013:323491.
123. Arenson BG, MacDonald LA, Grocott HP, Hiebert BM, Arora RC. Effect of intensive care unit environment on in-hospital *delirium* after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(1):172-8.
124. Zaal IJ, Spruyt CF, Peelen LM, van Eijk MMJ, Wientjes R, Schneider MME et al. Intensive care unit environment may affect the course of *delirium*. *Intensive Care Med* 2013; 39:481-8.
125. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C et al. Preventive effects of ramelteon on *delirium*. A randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71(4):397-403.
126. Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, Patil N, Vaccaro B, Pandharipande P et al. Bench-to-bedside review: *delirium* in ICU patients – importance of sleep deprivation. *Crit Care* 2009;13(6):234.

127. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Pagel PS. Postoperative *delirium* and short-term cognitive dysfunction occur more frequently in patients undergoing valve surgery with or without coronary artery bypass graft surgery compared with coronary artery bypass graft surgery alone: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(5):811-6.
128. Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM et al. *Delirium* after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol* 2010;67(3):338-44.
129. Lima DP, Ochiai ME, Lima AB, Curiati JAE, Farfel JM, Filho WJ. *Delirium* in hospitalized elderly patients and post-discharge mortality. *Clinics* 2010;65(3):251-5.
130. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. *Delirium* predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002;162(4):457-63.
131. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after *delirium*. *Age Ageing* 1999;28(6):551-6.
132. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU *delirium*. *Intensive Care Med* 2007;33(1):66-73.
133. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJF. *Delirium*: a cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg* 2012;93(4):1114-20.

134. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of *delirium* in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 2006;35(4):350-64.
135. Adamis D, Treloar A, Darwiche FZ, Gregson N, Macdonald AJD, Martin FC. Associations of *delirium* with in-hospital and in 6-months mortality in elderly medical inpatients. *Age Ageing* 2007;36(6):644-9.
136. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. *Delirium* in hospitalized older persons: outcomes and predictors [abstract]. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(8):809-15.
137. Zampieri F. *Delirium* e sepse. In: Flores DG, Neto AC. *Delirium* no paciente grave. São Paulo, Atheneu; 2013. p. 217-22.
138. Burkhart CS, Siegemund M, Steiner LA. Cerebral perfusion in sepsis. *Crit Care* 2010;14(2):215
139. d'Avila JCP, Santiago AP, Amâncio RT, Galina A, Oliveira MF, Bozza FA. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction. *Crit Care Med* 2008;36(6):1925-32.
140. Palmer LB. Ventilator-associated infection. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15(3):230-5.

141. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJF. *Delirium* as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2010;14(5):R171.
142. Teixeira PJZ, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Hallal RC, Moreira JS. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Bras Pneumol* 2004;30(6):540-8.
143. Vincent JL. Ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 2004;57(4):272-80.
Review
144. Witlox J, Eurelings LSM, Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. *Delirium* in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization and dementia. A meta-analysis. *JAMA* 2010;304(4):443-51.
145. Koster S, Hensens AbG, van der Palen J. The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative *delirium* after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87(5):1469-74.
146. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK et al. Cognitive trajectories after postoperative *delirium*. *N Engl J Med* 2012;367(1):30-9.

147. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ et al. *Delirium* is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia* 2008;63:941-7.

148. Silverstein JH, Deiner SG. Perioperative *delirium* and its relationship to dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;43:108-15.

149. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S et al. Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54(6):663-77.