

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Lara Helena Caldeira Brant Perpétuo

**Incidência e fatores associados à subsíndrome *delirium* e ao
delirium em pacientes com covid-19 em uma Unidade de Terapia
Intensiva na cidade de Congonhas-MG**

Juiz de Fora
2023

Lara Helena Caldeira Brant Perpétuo

**Incidência e fatores associados à subsíndrome *delirium* e ao
delirium em pacientes com covid-19 em uma Unidade de Terapia
Intensiva na cidade de Congonhas-MG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale

Coorientador: Prof. Dr. Mauro Eduardo Jurno

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Perpétuo, Lara Helena Caldeira Brant.

Incidência e fatores associados à subsíndrome delirium e ao delirium em pacientes com covid-19 em uma Unidade de Terapia Intensiva na cidade de Congonhas-MG / Lara Helena Caldeira Brant Perpétuo. -- 2023.

73 p. : il.

Orientador: Thiago Cardoso Vale

Coorientador: Mauro Eduardo Jurno

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2023.

1. covid-19 . 2. delirium. 3. unidade de terapia intensiva. 4. manifestações neurológicas.. I. Vale, Thiago Cardoso , orient. II. Jurno, Mauro Eduardo , coorient. III. Título.

Lara Helena Caldeira Brant Perpétuo

Incidência e fatores associados à subsíndrome *delirium* e ao *delirium* em pacientes com covid-19 em uma Unidade de Terapia Intensiva na cidade de Congonhas-MG

Dissertação apresentada
Programa de Pós-
Graduação em Saúde
da Universidade Federal
de Juiz de Fora como
requisito parcial à
obtenção do título de
Mestre em Saúde. Área de
concentração: Saúde
Brasileira

Aprovada em 04 de agosto de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Mauro Eduardo Jurno - Coorientador

Faculdade de Medicina de Barbacena

Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Elisa de Paula França Resende

Universidade Federal de Minas Gerais

Juiz de Fora, 11/07/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Cardoso Vale, Professor(a)**, em 04/08/2023, às 11:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Eduardo Jurno, Usuário Externo**, em 04/08/2023, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maycon de Moura Reboredo, Professor(a)**, em 04/08/2023, às 22:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elisa de Paula Franca Resende, Usuário Externo**, em 06/08/2023, às 20:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1360881** e o código CRC **FFE6FD68**.

Aos Antônios da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e por me guiar e iluminar, dando tranquilidade para que eu pudesse seguir em frente em busca dos meus objetivos.

Aos meus pais, Nilo e Rosária, meu profundo apreço por todo o apoio e incentivo durante toda a minha vida. Também por serem modelos de coragem e total ajuda na superação dos obstáculos ao longo desta caminhada.

Ao meu marido e companheiro, Antônio Flávio, meu sincero agradecimento por todo o seu amor e admiração. Pela presença incansável, suprimindo minha ausência junto ao nosso filho e permitindo que me dedicasse ao mestrado e à finalização deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale, pela sua disponibilidade e pelo acompanhamento exercido durante a execução do trabalho. Sou eternamente grata por todo aprendizado e apoio.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Mauro Eduardo Jurno, pelas palavras de incentivo, ensinamentos, troca de conhecimentos e vivências.

Agradeço a colaboração do acadêmico Wellington, presente nos momentos mais difíceis. Desde a coleta de dados até a concretização desta dissertação, sua ajuda foi fundamental.

À secretária da UTI Priscila, pela presteza e pela ajuda na organização dos formulários, questionários e prontuários físicos dos pacientes analisados na pesquisa.

Ao mestrando Danilo, pela fundamental contribuição no desenvolvimento da análise estatística e disponibilidade.

Aos enfermeiros Elaine, Ingrid, Rômulo, Thalita, Miriam e Raquel, da UTI do Hospital Bom Jesus, que aplicaram as escalas durante todo esse tempo mesmo cansados e sobrecarregados com o trabalho durante a pandemia.

À banca de avaliação: Dra Elisa de Paula França Resende e Dr. Maycon de Moura Reboredo, por aceitarem o convite, pela disponibilidade e fundamental contribuição, que certamente serão de grande relevância para a melhoria do meu trabalho.

Aos pacientes, por terem proporcionado a realização deste estudo.

RESUMO

Introdução: As manifestações neurológicas associadas à covid-19 (do inglês, *Coronavirus disease 19*) causadas pelo coronavírus SARS-CoV-2 de forma direta ou indireta estão geralmente associadas à Síndrome Respiratória Aguda Grave e determinam maior gravidade e morbimortalidade. Distúrbios da consciência estão entre as manifestações mais comuns nos indivíduos com formas graves de covid-19. O *delirium* (DL) e a subsíndrome *delirium* (SSD) são distúrbios da consciência que determinam maior tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), maior tempo de internação hospitalar e maior mortalidade. Entretanto, existem ainda poucos estudos de DL em indivíduos com covid-19 internados na UTI e até o momento não há estudos da SSD nessa população. Nesse contexto, o presente estudo foi desenvolvido com o intuito de avaliar a incidência da SSD e/ou do DL nos pacientes internados na UTI com covid-19, bem como quais são os fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais associados à SSD e ao DL. Método: Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, realizado na UTI referência para a covid-19 na cidade de Congonhas-MG. Entre 20 de outubro de 2020 e 20 de outubro de 2021, todos os indivíduos admitidos foram rastreados para SSD e DL, duas vezes ao dia, durante todo o período de internação na UTI. O rastreio foi realizado utilizando a escala *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC). Os indivíduos que apresentaram SSD e/ou DL foram comparados com os indivíduos internados na UTI com covid-19 e que não pontuaram na escala ICDSC. Os seguintes fatores foram avaliados nessa comparação: idade, comorbidades, uso de Ventilação Mecânica (VM), gravidade da doença no momento da admissão na UTI pela escala APACHE II, exames laboratoriais e os desfechos clínicos de tempo de VM, tempo de permanência na UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade. Resultados: Noventa e dois pacientes foram avaliados, dos quais 43 (46,7%) apresentaram SSD e/ou DL. A taxa de incidência foi de 4,17 casos/100 pessoas-dia. Desse modo, não houve diferença significativa entre os grupos nos quesitos idade e comorbidades. O uso de VM esteve associado com a SSD e/ou o DL (72,1% versus 26,0%, $p < 0,001$). Já os indivíduos que apresentaram SSD e/ou DL expuseram maior gravidade pelo escore APACHE II realizado nas primeiras 24 horas de admissão na UTI em relação aos controles (mediana 16 versus 8 pontos, $p < 0,001$). A SSD e/ou o DL foram associados a maior tempo de internação na UTI e permanência hospitalar (mediana 19 versus 6 dias,

$p < 0,001$ e mediana 22 versus 7 dias, $p < 0,001$, respectivamente). Não houve diferença estatística em relação ao tempo de VM ($p = 0,847$) e mortalidade ($p = 0,555$). Conclusão: Indivíduos com SSD e/ou DL tiveram maior gravidade da doença e maior tempo de permanência na UTI e hospitalar quando comparado a indivíduos sem SSD e/ou DL. Este estudo, que foi o primeiro a incluir indivíduos com SSD, reforça a importância do rastreio do distúrbio de consciência para melhor estimar a gravidade e o tempo de permanência na UTI e hospitalar, permitindo que medidas de tratamento precoce sejam instituídas para que se reduzam custos hospitalares e aumente a rotatividade dos leitos de UTI e hospitalar.

Palavras-chave: covid-19; *delirium*; unidade de terapia intensiva, manifestações neurológicas.

ABSTRACT

Introduction: Neurological manifestations associated with Coronavirus disease 19 (covid-19), caused by the coronaviridae SARS-CoV-2 directly or indirectly, are generally associated with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and are associated with increased severity and morbidity. Disorders of consciousness are among the most common manifestations in individuals with severe covid-19. Delirium (DL) and subsyndromal delirium (SSD) are disorders of consciousness that are associated with longer ICU stay, longer hospitalization, and increased mortality. However, there are still few studies on DL in individuals with covid-19 admitted to the ICU, and to date, there are no studies on SSD in this population. In this context, the present study was developed to evaluate the incidence of SSD and/or DL in patients admitted to the ICU with covid-19, as well as the sociodemographic, clinical, and laboratory factors associated with SSD and/or DL. Methods: This is an observational, longitudinal study conducted in the reference ICU for covid-19 in the city of Congonhas, Brazil. Between October 20, 2020, and October 20, 2021, all admitted individuals were screened for SSD and DL twice a day during the entire ICU stay using the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Individuals who presented with SSD and/or DL were compared with individuals admitted to the ICU with covid-19 who did not score on the ICDSC. The following factors were evaluated in this comparison: age, comorbidities, disease severity at ICU admission by the APACHE II scale, laboratory tests, and clinical outcomes of duration of mechanical ventilation (MV), length of ICU stay, length of hospitalization, and mortality. Results: Ninety-three patients were evaluated, of whom 43 (46.7%) presented with SSD and/or DL. The incidence rate was 4.17 cases/100 persons-days. There was no significant difference between the groups in terms of age and comorbidities. Individuals who presented with SSD and/or DL had higher disease severity as assessed by the APACHE II score within the first 24 hours of ICU admission compared to controls (median 16 versus 8 points, $p < 0.001$). SSD and/or DL were associated with longer ICU and hospital stay (median 19 versus 6 days, $p < 0.001$, and median 22 versus 7 days, $p < 0.001$, respectively). There was no statistically significant difference in terms of MV duration ($p = 0.847$) and mortality ($p = 0.555$). Conclusion: Individuals with SSD and/or DL had higher disease severity and longer ICU and hospital stay compared to individuals without SSD and/or DL. This study was the first to include individuals with SSD and highlights the importance of

screening for disorders of consciousness to better estimate severity and duration of ICU and hospital stay, allowing for early treatment measures to be instituted to reduce hospital costs and increase ICU and hospital bed turnover.

Keywords: covid-19; delirium; intensive care unit; neurological manifestations.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHBJ – Associação Hospitalar Bom Jesus

APACHE II – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II*

BHE – Barreira Hematoencefálica

BPS – Behavioral Pain Scale

CI – Intervalo de confiança

Covid-19 – Coronavirus disease-19

DL – *síndrome delirium*

DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV

DSM-V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V

ECA-2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

FUNED – Fundação Ezequiel Dias

Hb – hemoglobina

ICDSC – Intensive Care Delirium Screening Checklist

IL-6 – Interleucina-6

IQ – Rintervalo interquartil

MERS-CoV – Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus

MG – Minas Gerais

OMS – Organização Mundial de Saúde

pCO₂ – pressão parcial de gás carbônico

PCR – proteína C reativa

pO₂ – Pressão Parcial de Oxigênio

PRE-DELIRIC – Prediction of delirium in ICU patients

RASS – Richmond Agitation Sedation Scale

RNA – Ribonucleic acid

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

ROC – Receiver Operating Characteristic Curve

RT-PCR – Real Time PCR

SARS-CoV – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

SNC – Sistema Nervoso Central

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

SSD – *subssíndrome delirium*

TC – Tomografia Computadorizada

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UTIs – Unidades de Terapia Intensiva

VM – Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Pandemia e o vírus com suas repercussões clínicas.....	14
1.2	Manifestações neurológicas	17
1.3	<i>Subsíndrome delirium</i> e <i>delirium</i> na Unidade de Terapia Intensiva	18
1.4	<i>Subsíndrome delirium</i> e <i>delirium</i> na covid-19.....	20
2	JUSTIFICATIVA	22
3	OBJETIVOS	23
3.1	Objetivo geral	23
3.2	Objetivos específicos.....	23
4	MATERIAL E MÉTODO	24
4.1	Delineamento	24
4.2	Cenário da pesquisa	24
4.3	Instrumentos de avaliação.....	24
4.4	Amostra	25
4.5	Coleta de dados.....	26
4.5.1	<i>Dados sociodemográficos</i>	27
4.5.2	<i>Dados laboratoriais</i>	27
4.5.3	<i>Escore de gravidade</i>	27
4.5.4	<i>Desfechos clínicos</i>	28
4.6	Métodos estatísticos	28
4.7	Considerações éticas e análise de risco.....	28
5	RESULTADOS	29
6	DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	ANEXO A – Escala ICDSC validada para a língua portuguesa	47

ANEXO B – Escala de RASS	48
ANEXO C – Versão brasileira da escala de avaliação da dor (BPS).....	49
ANEXO D – Versão brasileira do Escore APACHE II	50
ANEXO E – Parecer consubstanciado do CEP.....	51
ANEXO F – Certificado de aceite do artigo	55
APÊNDICE A – Instrumento de coleta de dados (questionário)	56
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	60
APÊNDICE C – Versão final do artigo publicado pelo <i>Journal of Clinical Medicine</i>	63

1 INTRODUÇÃO

1.1 Pandemia e o vírus com suas repercussões clínicas

Coronavírus são vírus RNA envelopados de fita simples que apresentam tanto hospedeiros aviários quanto mamíferos, como morcegos e gatos. Historicamente, as viroses provocadas pelo coronavírus estão associadas a sintomas clínicos mais leves. Entretanto, isso não se aplica ao vírus SARS-CoV (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), que emergiu no sul da China em 2002 e resultou em mais de 8 mil infectados e 774 mortes, e ao vírus MERS-CoV (do inglês, *Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus*), detectado em 2012 na Arábia Saudita, resultando em 2494 casos confirmados e 858 óbitos (HUANG *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2019, na província chinesa de Wuhan, indivíduos que frequentavam um mercado de frutos do mar, onde também se comercializavam animais não aquáticos como pássaros e coelhos, desenvolveram uma pneumonia viral grave, com acometimento bilateral dos pulmões e infiltrado difuso nas radiografias torácicas. A análise genômica das amostras clínicas dos indivíduos que evoluíram com a pneumonia grave identificou um novo coronavírus, o 2019-nCoV, posteriormente identificado como SARS-CoV-2 (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). A virose rapidamente se espalhou pela China e, em janeiro de 2020, já estava presente em outros continentes (LU *et al.*, 2020).

As infecções em pessoas da mesma família, trabalhadores na mesma área e profissionais de saúde confirmaram a transmissão entre humanos. Esse vírus teria maior transmissibilidade e menor letalidade em relação ao SARS-CoV e ao MERS-CoV. Além dessas constatações, os estudos genômicos sugeriram que o vírus originou em um curto período, tendo o morcego como reservatório natural, animais selvagens como hospedeiro intermediário e o homem como hospedeiro terminal (LU *et al.*, 2020).

Na América Latina, o primeiro caso da infecção causada pelo SARS-CoV-2, denominada covid-19 (do inglês, *Coronavirus disease-19*), foi registrado no Brasil, em 25 de fevereiro de 2020, pelo Ministério da Saúde. Nessa data, a doença ainda não havia sido homologada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e vários dados sobre a real situação da doença no mundo ainda eram incertos (PEREIRA *et al.*, 2020). Contudo, no dia 11 de março de 2020, a OMS anunciou a

pandemia pela covid-19, considerada a primeira pandemia causada por coronavírus (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). O número de casos de covid-19 havia aumentado 13 vezes nas últimas duas semanas, e o número de países acometidos triplicou. Eram mais de 118.000 casos em 114 países e 4.291 óbitos. No Brasil, na mesma data, 177.589 casos e 12.400 óbitos foram confirmados, segundo o boletim diário da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Até o presente momento, desde o início da pandemia, foram confirmados 35.266.159 casos e 689.801 óbitos pela doença no Brasil, segundo dados do painel de controle da OMS em 2 de dezembro de 2022 (WORLD HEALTH ORGANIZATION HOMEPAGE, [s.d.]).

O período de incubação do vírus SARS-CoV-2 foi estimado em aproximadamente 4,75 dias em um grande estudo envolvendo 4.021 pacientes (YANG *et al.*, [s.d.]). Casos atípicos, com período de incubação estendido até 24 dias, foram posteriormente relatados (KRISHNAN *et al.*, 2021). O tempo de incubação se correlacionou com a idade do paciente, tendendo a ser mais elevado entre aqueles acima de 70 anos (20 dias) quando comparado àqueles com idade inferior a 70 anos (11,5 dias) (WANG; TANG; WEI, 2020). A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer de forma precoce, no início da doença, mesmo em casos de sintomas leves ou inexistentes. Logo, períodos de incubação extensos podem elevar tanto à taxa de infecções assintomáticas e subclínicas, quanto à de transmissão (ROTHER *et al.*, 2020). Além disso, não foi relatada diferença significativa nas cargas virais entre pacientes sintomáticos ou assintomáticos, o que ressalta a potencialidade de transmissão desses últimos (WALLS *et al.*, 2020).

O Sars-CoV2 tem forte afinidade pelo receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) (HUANG *et al.*, 2020), uma enzima transmembrana, que tem papel na proteção pulmonar (KRISHNAN *et al.*, 2021). Essa enzima está principalmente distribuída nos alvéolos, no endotélio vascular, no coração, no esôfago superior, nas células do túbulo proximal do rim, na bexiga e no cérebro (MAO *et al.*, 2020; VARGA *et al.*, 2020). Inicialmente, por meio do receptor da ECA-2, o vírus é capaz de infectar predominantemente as células epiteliais alveolares nas vias aéreas inferiores. A partir da infecção instalada, o SARS-CoV-2, potente ativador do sistema imunológico, induz a secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias nas células endoteliais e vasculares pulmonares. Essa ativação exacerbada, também conhecida como "tempestade de citocinas", leva à lesão de vários outros órgãos, explicando as repercussões clínicas da covid-19 (JIANG *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas da covid-19 são variadas e ocorrem em um amplo espectro, compreendendo desde infecções assintomáticas, leves e até o desenvolvimento de SRAG (ROTHER *et al.*, 2020), que é definido como hipoxemia grave, edema pulmonar não relacionado com falência cardíaca e/ou excesso de fluídos e infiltrado pulmonar bilateral (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020). Uma revisão sistemática realizada pela Universidade Federal de Alagoas envolveu 152 estudos de 23 países e incluiu 41.409 indivíduos. Nessa análise, foram descritas 26 manifestações clínicas diferentes, sendo seis sintomas mais prevalentes: febre (58.66%), tosse (54.52%), dispneia (30.82%), mal-estar (29.75%), fadiga (28.16%) e expectoração (25.33%). A dispneia foi relatada como o sintoma relacionado com a gravidade da doença (DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2021).

Do ponto de vista laboratorial, uma metanálise chinesa envolvendo 3.062 indivíduos, de 31 províncias chinesas, demonstrou que as principais alterações nos indivíduos infectados foram linfopenia (56,5%), proteína C reativa (PCR) elevada (73,6%) e índice de oxigenação (relação entre pressão parcial de oxigênio e a concentração de oxigênio inspirada) baixo (63,6%). Além disso, os exames de imagem com comprometimento pulmonar apresentavam envolvimento bilateral em 75,7% (95% Intervalo de Confiança (CI): 65,7%-84,5%). Nessa mesma metanálise, a incidência de ARDS foi de 19,5% e a mortalidade foi de 5,5% dos casos (ZHU *et al.*, 2020a).

Em uma coorte chinesa que incluiu 72.314 indivíduos com covid-19 sintomáticos foi feito o levantamento das manifestações da doença, de modo que encontrou 81% dos casos moderados, 14% dos casos graves e 5% pacientes com manifestações críticas com falência de órgãos. A mortalidade desse último grupo chegava a 49% (WU; MCGOOGAN, 2020). A dispneia é o sintoma mais comum das manifestações graves da doença com falência respiratória progressiva. Esses pacientes apresentam comumente critérios de SRAG. Além destes, apresentam complicações tromboembólicas, distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico. Quanto aos exames de imagem, a radiografia de tórax apresenta opacidade em vidro fosco e consolidações bilaterais, a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax apresenta hiperdensidade em vidro-fosco bilateral acometendo mais de 50% dos pulmões e o ultrassom pulmonar apresenta linhas B difusas (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020).

1.2 Manifestações neurológicas

As alterações neurológicas na covid-19 estão relacionadas com as lesões diretas e indiretas provocadas pelo SARS-CoV-2. As lesões diretas ocorrem quando o vírus acessa o SNC pela via olfatória e pela barreira hematoencefálica (BHE), que tem sua permeabilidade comprometida devido à tempestade inflamatória que aumenta o fluxo das citocinas como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 e fator de necrose tumoral-alfa. Esse aumento de substâncias pró-inflamatórias está relacionado a distúrbios metabólicos, contribuindo também para a neuroinflamação (HUANG *et al.*, 2020).

O primeiro artigo que abordou a incidência das manifestações neurológicas nos pacientes com covid-19 foi publicado pelo grupo chinês de Wuhan, demonstrando incidência de 36,4%, sendo mais frequente em quadros graves, chegando a 45,5%. As manifestações neurológicas como doenças cerebrovasculares, distúrbios de consciência e lesões musculoesqueléticas estiveram relacionadas aos quadros de SRAG e tais manifestações foram mais graves nos idosos e nos hipertensos (MAO *et al.*, 2020). Na França, em uma série de 58 casos de covid-19 e SRAG, evidenciaram agitação psicomotora quando o uso do bloqueador neuromuscular foi descontinuado em 40 indivíduos (69%). Vinte e seis indivíduos (65%) apresentaram *delirium* no exame clínico de rastreio, 39 (67%) apresentaram sinais difusos de alteração córtico-espinhal (hiper-reflexia com clônus e sinal de Babinski) e 15 de 45 (33%) apresentaram síndrome disexecutiva, que consiste em desatenção, desorientação e movimentos desorganizados em resposta ao comando (HELMS *et al.*, 2020a).

Uma metanálise publicada em 2021 analisou a frequência das manifestações neurológicas na covid-19, incluindo 145.721 indivíduos nos 350 estudos analisados. Desses, 129.786 (89% dos casos) eram de indivíduos hospitalizados. Quarenta e uma manifestações neurológicas foram identificadas, entre 24 sintomas e 17 diagnósticos. Os sintomas neurológicos mais prevalentes foram fadiga (32%), disgeusia (21%), mialgia (20%), anosmia (19%) e dor de cabeça (13%). Acidente vascular encefálico foi o diagnóstico mais comum, com prevalência de 2%. O mesmo estudo avaliou a associação de alterações neurológicas e gravidade da doença, sendo fraqueza muscular esquelética, distúrbios da consciência e fadiga os sintomas mais comuns associados aos casos graves. Na avaliação do subgrupo de indivíduos acima de 60 anos, incluindo mais de 3.000 casos, mais de um terço (34%) apresentou confusão

mental ou DL. Nesse subgrupo, as manifestações neurológicas estavam associadas ao aumento da mortalidade (MISRA *et al.*, 2021).

As neuroimagens em TC e as ressonâncias nucleares magnéticas (RNM) revelaram vários achados em cenários clínicos diferentes. Uma revisão sistemática que incluiu 116 indivíduos evidenciou que 40% dos pacientes com covid-19 e manifestações neurológicas apresentaram exames de imagem normais, enquanto os demais apresentavam alterações em diferentes áreas do cérebro, incluindo eventos cerebrovasculares agudos (isquêmicos e hemorrágicos), mielite, distúrbios desmielinizantes, meningites e encefalopatias (KATAL; BALAKRISHNAN; GHOLAMREZANEZHAD, 2021). Uma metanálise coreana incluiu 21 estudos com 2,125 pacientes, avaliou neuroimagem de TC e RNM e agrupou as alterações encontradas em categorias, sendo encontrado: micro-hemorragias cerebrais em 6,9%, hemorragia cerebral espontânea em 5,5%, isquemia cerebral aguda ou subaguda em 24% e encefalites/encefalopatias em 3,3%. Nessa mesma metanálise foi feita avaliação de subgrupos de indivíduos que estavam em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e foi visto uma incidência maior de micro-hemorragias cerebrais ($P < 0,001$) e encefalites/encefalopatias ($P < 0,001$) (CHOI; LEE, 2020).

1.3 *Subsíndrome delirium e delirium na Unidade de Terapia Intensiva*

Como definido pela quinta edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V) da Associação Psiquiátrica Americana, o DL é “um distúrbio da consciência caracterizado por um início agudo de disfunção cerebral com função cognitiva prejudicada, desatenção, pensamento e curso flutuante” (Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5., 2014).

A síndrome DL pode ser classificada como hiperativa (agitado), hipoativa ou mista, sendo os dois últimos tipos mais frequentemente observados em pacientes de UTI. As alterações presentes no DL podem ser dificilmente detectadas em pacientes de UTI, uma vez que muitos deles apresentam nível de consciência muito reduzido, seja por condição orgânica, seja por uso de medicações e sedação (ARUMUGAM *et al.*, 2017).

A síndrome DL pode ser provocada por diversos fatores, como condições clínicas principalmente infecciosas e metabólicas, intoxicação ou abstinência de substância ou transtornos psiquiátricos (KALABALIK; BRUNETTI; EL-SROUGY, 2014). A incidência

mundial do DL varia entre 4%-89% e essa divergência é atribuída à heterogeneidade da população de cada serviço, à presença de diferentes fatores de risco e a diferentes instrumentos escolhidos para o rastreamento do DL UTIs (ROOD *et al.*, 2018).

A subsíndrome *delirium* (SSD) é caracterizada por uma alteração do estado mental menos intensa que a do DL, incluindo um ou mais sintomas do DL, sem que haja todas as características (COLE *et al.*, 2013). A taxa de incidência em estudos prévios varia entre 15,8% e 86,0% (BASTOS *et al.*, 2019; BREU *et al.*, 2015; BRUMMEL *et al.*, 2017; OUIOMET *et al.*, 2007b; YAMADA *et al.*, 2018). Poucos estudos avaliaram a incidência de conversão do diagnóstico prévio de SSD para DL. Estima-se que isso ocorra entre 2,0% e 9,5% dos casos (BREU *et al.*, 2015; YAMADA *et al.*, 2018).

Em 2012, foi desenvolvido o PRE-DELIRIC (do inglês, *prediction of delirium in intensive care unit*) (VAN DEN BOOGAARD *et al.*, 2012), contendo dez fatores de risco associados ao DL na UTI: idade avançada, pontuação alta no escore APACHE II (do inglês, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II*), presença de coma, passado de cirurgias ou infecções, presença de acidose metabólica, uso de morfina, uso de sedativos, concentração alta de ureia e admissão por circunstâncias inesperadas. O modelo PRE-DELIRIC foi aplicado em um estudo retrospectivo para pacientes que tinham o diagnóstico de SSD, e foi visto que eles tinham os mesmos fatores de riscos para DL, com sensibilidade de 90,9% e especificidade de 70,8% (AZUMA *et al.*, 2019). Além dos mencionados anteriormente, a SSD apresentou outros fatores relacionados ao seu aparecimento, como transfusão sanguínea, baixos níveis de hemoglobina, prejuízo cognitivo prévio e PCR aumentada. Nesse estudo, os fatores de risco da progressão da SSD para DL foram idade avançada, uso de esteroides, contenção física e baixos níveis de pressão parcial de oxigênio (pO_2) (YAMADA *et al.*, 2018).

Indivíduos diagnosticados com DL durante a internação na UTI apresentam piores prognósticos, aumento do tempo de permanência na Ventilação Mecânica (VM), de internação na UTI e internação hospitalar, mortalidade e prejuízo cognitivo e funcional (MITCHELL *et al.*, 2018; OUIOMET *et al.*, 2007b). Conseqüentemente, os custos da internação de pacientes que apresentam quadro associado ao DL na UTI também são elevados, onerando significativamente o sistema de saúde (ARUMUGAM *et al.*, 2017). Na SSD muitas dessas conseqüências se repetem, mas os dados ainda são poucos (SERAFIM *et al.*, 2017).

1.4 Subsíndrome *delirium* e *delirium* na covid-19

Sabe-se que as manifestações neurológicas são as complicações mais comuns da hospitalização de indivíduos idosos (acima de 60 anos), mesmo fora do contexto da pandemia de covid-19. Porém, tais condições neurológicas têm sido cada vez mais descritas como parte integrante do quadro clínico de indivíduos com covid-19 moderado ou grave (TICINESI *et al.*, 2020).

A taxa de prevalência de DL na covid-19 varia entre 12% e 84%. Tal disparidade na taxa reflete os desafios no reconhecimento e no diagnóstico da síndrome (WHITE; JACKSON, 2022). Uma metanálise sobre incidência e prevalência do DL na covid-19 com 48 estudos, incluindo mais de 11 mil pacientes com covid-19, mostrou uma prevalência de 24,3% de DL com incidência de 32,4% e mortalidade de 44,5%. Quando analisados os dados dos pacientes com covid-19 maiores que 65 anos, a prevalência aumentou para 28,2% e a mortalidade, 48,5%. Em pacientes com idade inferior a 65 anos, a incidência foi de 71,4% (SHAO *et al.*, 2021). A ocorrência de DL aumenta em pacientes com manifestações graves da doença, como no caso da SRAG, com taxas de 60,0% a 85,3% para os pacientes internados em UTI (HELMS *et al.*, 2020a, 2020b).

Vários fatores confluem para o aumento do risco de complicações neuropsiquiátricas em pacientes com covid-19. Podemos dividir esses fatores em quatro grupos: fatores virais, fatores ambientais, fatores relacionados ao tratamento, e fatores relacionados à própria doença. Como exemplo de fatores virais, podemos citar a invasão direta do SNC, o que pode acarretar encefalopatia. Entre os fatores relacionados ao tratamento, destacam-se medicamentos utilizados (antibióticos e corticoides), tempo de VM, sedação profunda e imobilização no leito. Pode-se citar fatores relacionados à própria doença, como febre, desidratação, hipoxemia e a tempestade de citocinas, e os fatores ambientais impostos pela pandemia, como o isolamento e a separação da família. Reconhecer esses fatores é uma ferramenta importante para se gerenciar os riscos e consequentemente prevenir o DL ou reduzir ao máximo os danos aos pacientes (SHAO *et al.*, 2021).

A idade também é um fator de risco associado ao DL na covid-19 (EMMERTON; ABDELHAFIZ, [s.d.]; MENDES *et al.*, 2020; PUN *et al.*, 2021; SHAO *et al.*, 2021). Um estudo retrospectivo com 220 pacientes idosos, com média de 86 anos, evidenciou a prevalência do DL em 12,3% na admissão hospitalar, desses 21,4% evoluíram para

óbito (MENDES *et al.*, 2020). A idade é um fator predisponente devido à combinação desfavorável dela com comorbidades e consequente fragilidade do idoso. O envelhecimento do sistema imune é caracterizado por um estado inflamatório crônico com elevação de marcadores como IL-6 e PCR. A desregulação da resposta inata e adaptativa também contribui para a inflamação crônica, aumentando a susceptibilidade à infecção (EMMERTON; ABDELHAFIZ, [s.d.]).

Como citado anteriormente, as políticas de isolamento social e respiratório e as restrições às visitas hospitalares também contribuem para o DL (EMMERTON; ABDELHAFIZ, [s.d.]). O isolamento em hospitais causa impacto negativo no psicológico dos indivíduos, aumentando a ansiedade, o medo e o estresse, e também nos cuidados da saúde dos pacientes (ABAD; FEARDAY; SAFDAR, 2010). O isolamento respiratório pode reduzir a frequência e a qualidade do rastreio de DL. O uso de equipamentos de proteção individual também contribui para dificultar a audição e a comunicação com os pacientes (KOTFIS *et al.*, 2020). Um estudo multicêntrico envolvendo 69 UTIs de referência para covid-19 e mais de dois mil pacientes mostrou que visitas de familiares reduziram 27% o DL e que a presença deles nas UTIs estava relacionada à redução da ansiedade, do tempo de internação e a uma maior sensação de segurança e qualidade no cuidado (PUN *et al.*, 2021).

Pacientes críticos frequentemente necessitam de sedação profunda com uso de benzodiazepínicos e bloqueadores neuromusculares, prolongando a VM, a imobilização e consequentemente aumentando a ocorrência de DL (KOTFIS *et al.*, 2020; PUN *et al.*, 2021; SHAO *et al.*, 2021). Um estudo observacional e longitudinal, realizado no Hospital das Clínicas de São Paulo (GARCEZ *et al.*, 2020a), envolvendo 707 indivíduos, demonstrou que o DL em indivíduos hospitalizados por covid-19 esteve relacionado com aumento do tempo de permanência hospitalar, admissão em UTIs, tempo de VM e mortalidade (EMMERTON; ABDELHAFIZ, [s.d.]).

2 JUSTIFICATIVA

São poucos os estudos nacionais e internacionais sobre a incidência de DL e os fatores associados na população de indivíduos com manifestações graves da covid-19 internados na UTI, e nenhum estudo foi encontrado sobre a SSD na covid-19. O rastreio da SSD e do DL nas UTIs com pacientes com covid-19 é importante para compreender os fatores sociodemográficos e clínicos associados e que potencialmente levariam a desfechos ruins a fim de favorecer a sua identificação e o tratamento precoce, com conseqüente redução de sua incidência, de modo a gerar menor tempo de internação hospitalar, menor custo hospitalar, bem como melhora da qualidade de vida e maior independência após a alta.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo é avaliar a incidência da SSD e do DL, bem como de seus fatores associados, nos pacientes com covid-19 internados na UTI da Associação Hospitalar Bom Jesus (AHBJ) em Congonhas-MG, entre os meses de outubro de 2020 a outubro de 2021.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a associação da SSD e/ou do DL nos pacientes com covid-19 com os aspectos sociodemográficos, clínicos e laboratoriais e comparar com indivíduos controles com covid-19 sem SSD e/ou DL;
- b) Avaliar os desfechos clínicos quanto ao tempo de VM, ao tempo de permanência na UTI, ao tempo de internação hospitalar e à mortalidade e comparar com indivíduos controles com covid-19 sem SSD e/ou DL.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Delineamento

O presente trabalho é um estudo quantitativo, observacional, longitudinal, realizado por meio da coleta e da análise diária de dados dos pacientes internados na UTI.

4.2 Cenário da pesquisa

O estudo foi realizado na UTI da AHBJ, situada na cidade de Congonhas-MG. A instituição é privada, de caráter filantrópico e foi fundada no ano de 1949. Atualmente, dispõe de 98 leitos de enfermaria destinados a atendimentos clínicos, cirúrgicos, ortopédicos, obstétricos e pediátricos (JESUS, 2016). Em 2020, dez leitos de UTI foram instaurados para o enfrentamento à covid-19, tornando-se referência para o tratamento dessa doença durante o período da pandemia na região.

Congonhas pertence à Macrorregião Centro-Sul de Minas Gerais e é referência na saúde da Microrregião de Congonhas, composta por cinco outros municípios (Desterro de Entre Rios, Entre Rios de Minas, Jeceaba, São Brás do Suaçuí e Ouro Branco), com uma população estimada de 127.345 habitantes (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE MINAS GERAIS, 2022).

Um total de 632 pacientes foram internados no hospital durante o período do estudo e tiveram o diagnóstico confirmado de covid-19 posteriormente. Dos 632, 135 indivíduos (21,4%) com diagnóstico confirmado de covid-19 foram triados na UTI e 497 (78,6%) indivíduos ficaram internados na enfermaria.

A coleta de dados ocorreu durante um ano (de 20 de outubro de 2020 a 20 de outubro de 2021), sendo realizada duas vezes por dia (8h e 20h), durante os plantões diurno e noturno pelos respectivos enfermeiros plantonistas, previamente treinados para a aplicação das escalas ICDSC, *Richamond Agitation Sedation Scale* (RASS) e *Behavioral Pain Scale* (BPS) (MORETE *et al.*, 2014).

4.3 Instrumentos de avaliação

Para o rastreio, foi utilizada a escala ICDSC (ANEXO A) (BERGERON *et al.*, 2001), que foi desenvolvida baseando-se nos critérios de diagnóstico do DL da quarta edição do DSM (DSM-IV) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION., 1994). A

escala consiste na avaliação de oito variáveis: atenção/orientação, alucinações, nível de consciência, agitação psicomotora, alteração da linguagem e comportamento, ciclo sono vigília e padrão flutuante dos sintomas. Cada item soma o valor de um ponto, podendo variar de zero a oito pontos, pontuações entre 1-3 são classificadas como SSD e maiores ou iguais a 4, para diagnóstico de DL.

A ICDSC tem sensibilidade de 99% e especificidade de 64% com área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) de 0,90 (BERGERON *et al.*, 2001). A escala ICDSC foi validada para a língua portuguesa com S: 96,0%; E: 72,4% e alta acurácia baseada nos critérios do DSM-IV com área sob a curva ROC 0,91 (GUSMAO-FLORES *et al.*, 2011). É uma escala de rápida aplicação (NEUFELD *et al.*, 2011), em média de um a dois minutos, que pode ser aplicada por médicos, enfermeiros e residentes previamente treinados (BERGERON *et al.*, 2001; CARVALHO; DE ALMEIDA; GUSMAO-FLORES, 2013), sendo utilizada no rastreio de DL nas UTIs (DEVLIN *et al.*, 2018; NETO *et al.*, 2012).

As escalas RASS (ABEXO B) e BPS (ANEXO C) também foram aplicadas a fim de avaliar o nível de consciência e/ou sedação do paciente e a presença de dor, respectivamente (DEVLIN *et al.*, 2018). Ambas as escalas foram validadas para a população brasileira em 2008 (NASSAR *et al.*, 2008) e 2017 (AZEVEDO-SANTOS *et al.*, 2017), respectivamente.

4.4 Amostra

A população fonte deste estudo se constituiu das admissões na UTI – covid-19 do AHBJ de 20 de outubro de 2020 a 20 de outubro de 2021. Todos os pacientes foram rastreados rotineiramente, duas vezes ao dia, durante todo o período de internação. Após o rastreamento, foram incluídos no estudo os indivíduos com diagnóstico confirmado de covid-19, respeitando os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- a) Inclusão:
 - i) indivíduos internados na UTI com suspeita de covid-19;
 - ii) idade > 18 anos;
 - iii) concordância do familiar ou responsável pelo paciente em participar do estudo.

- b) Exclusão:
- i) indivíduos com diagnóstico de covid-19, não confirmado por meio do exame Real Time PCR (RT-PCR) para SARS-Cov-2;
 - ii) indivíduos sem dados completos nas escalas de rastreio;
 - iii) presença de coma ou sedação profunda com pontuação -4 ou -5 na escala RASS;
 - iv) pacientes sem condições de aplicar as escalas (demência grave).

A amostra estudada foi dividida em dois grupos: os indivíduos com covid-19 que não apresentaram SSD e/ou DL e os indivíduos com covid-19 que apresentaram SSD e/ou DL em algum momento da internação na UTI. Uma vez incluídos no estudo, os pacientes foram acompanhados até o desfecho: óbito ou alta hospitalar.

4.5 Coleta de dados

Com o intuito de analisar e estabelecer correlações entre os fatores associados e o desenvolvimento de SSD e DL, foram definidas diversas variáveis como características sociodemográficas, gravidade do quadro clínico no momento da internação na UTI, exames laboratoriais e desfechos clínicos que já se mostraram determinantes para os quadros estudados (VAN DEN BOOGAARD *et al.*, 2012; YAMADA *et al.*, 2018). Os dados coletados foram organizados em um questionário próprio (APÊNDICE A).

Coletamos dados durante o período de um ano completo. No Brasil, a primeira onda da pandemia de covid-19 foi de 25 de fevereiro de 2020 a 5 de novembro de 2020, com a segunda onda durando até 30 de abril de 2021. Uma carga mais considerável no sistema hospitalar brasileiro ocorreu durante a segunda onda (ANDR ZEISER *et al.*, 2022), quando a maioria dos nossos dados de estudo foram coletados. Nesse período, houve escassez de recursos, principalmente relacionados a medicamentos, como analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares, que tiveram que ser substituídos por agentes de segunda linha.

4.5.1 Dados sociodemográficos

Os dados sociodemográficos – idade, sexo, escolaridade, independência para as atividades de vida diárias e comorbidades – foram coletados no prontuário eletrônico de cada paciente.

4.5.2 Dados laboratoriais

Todos os *swabs* de RT-PCR para SARS-Cov-2 coletados eram enviados para a Fundação Ezequiel Dias (FUNED) do estado de Minas Gerais pela Secretaria de Saúde do município de Congonhas. O resultado do RT-PCR para SARS-Cov-2 foi obtido por meio do sistema de Gerenciamento do Ambiente Laboratorial utilizado pela Fundação. O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar era responsável por comunicar os resultados dos testes nos setores do hospital.

Os exames laboratoriais de rotina foram coletados pela enfermagem e analisados no laboratório que presta serviço ao hospital. Foram avaliados os resultados da gasometria arterial (pH – potencial hidrogênio, pO₂, pCO₂ – pressão parcial de gás carbônico), lactato, hemoglobina, ureia, creatinina, sódio sérico, potássio, magnésio e PCR. Os valores foram verificados no sistema eletrônico do laboratório. Os exames foram avaliados na admissão dos pacientes na UTI do grupo de indivíduos que não apresentaram SSD e/ou DL, enquanto, para o grupo de pacientes que apresentaram SSD e/ou DL, os dados dos exames foram coletados no dia em que o paciente pontuava na escala ICDSC para SSD (1-3 pontos) ou DL (≥ 4 pontos). Os exames laboratoriais fazem parte da rotina do serviço da UTI e não foram solicitados em virtude da pesquisa.

4.5.3 Escore de gravidade

O escore de gravidade avaliado foi o APACHE II (ANEXO D). O APACHE é um índice prognóstico que estima a gravidade da doença e prevê a mortalidade hospitalar. Ele considera alterações agudas do metabolismo, idade e comorbidades prévias dos pacientes (KNAUS WA *et al.*, 1985). O escore apresenta 34 itens para a avaliação de sete sistemas principais – neurológico, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, renal, metabólico e hematológico. Ele foi realizado nas primeiras 24 horas da admissão dos pacientes na UTI.

4.5.4 Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos avaliados foram tempo de VM, tempo de permanência na UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade. Os indivíduos foram acompanhados após a alta da UTI, na enfermaria, para verificar associação das variáveis com mortalidade e tempo de internação hospitalar.

4.6 Métodos estatísticos

Os preceitos de normalidade foram testados pelo método de Shapiro-Wilk. A taxa de incidência foi expressa em casos/100 pessoas-dia, sendo calculada pela divisão de novos casos pela soma de pessoas-tempo em risco multiplicado por 100. Todas as variáveis contínuas foram descritas nas formas de mediana e intervalo interquartil (IQR), as variáveis categóricas tiveram suas frequências apresentadas por contagem direta e na forma de percentuais. A comparação entre variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Mann-Whitney ou Wilcoxon Signed Ranks Test para independentes e pareadas respectivamente. A associação entre as variáveis categóricas foi testada pelo método do Qui-quadrado ou Exato de Fisher. O valor de crítico de P para rejeição das hipóteses nulas foi de 0,05. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software SPSS *Statistics* versão 22.0.

4.7 Considerações éticas e análise de risco

A pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética do Hospital Universitário da UFJF, sob o número CAAE: 39752120.0.0000.5133 (ANEXO E).

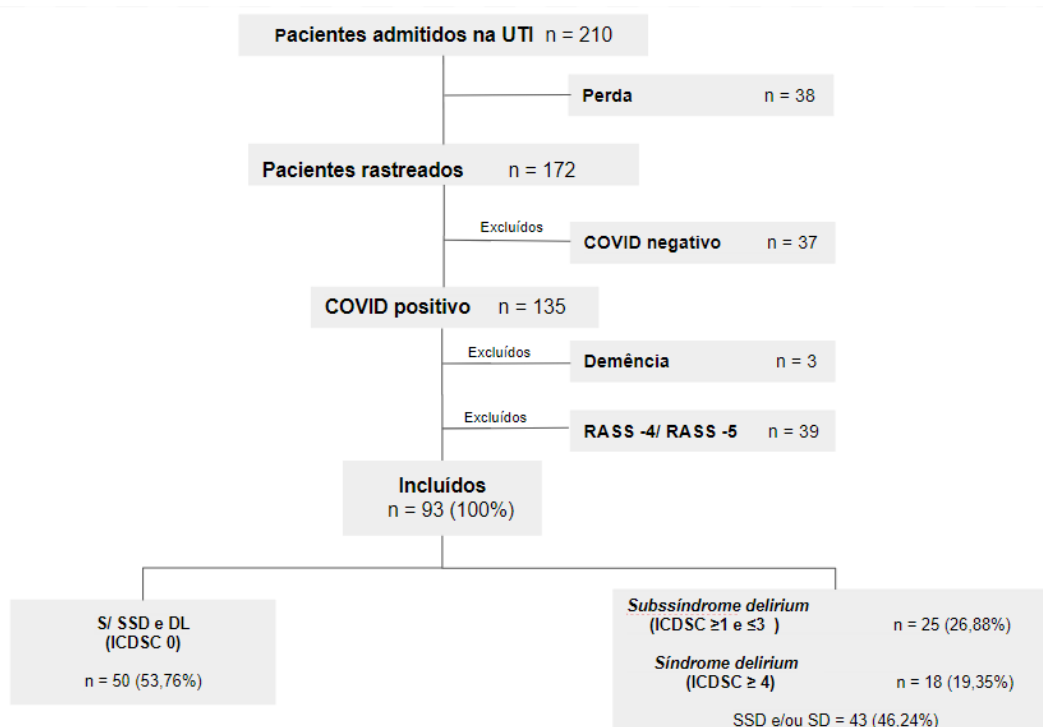
Os responsáveis pelos pacientes receberam e assinaram o Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) na admissão do paciente na UTI (APÊNDICE B).

5 RESULTADOS

A população inicial do estudo foi de 210 pacientes, todos hospitalizados por suspeita de covid-19 na UTI da AHBJ, durante o período de 20 de outubro de 2020 a 20 de outubro de 2021. Desses, 38 (18,1%) não foram rastreados pela escala ICDSC, seja por permanência inferior a 24 horas, seja por inaplicabilidade da escala, representando assim a perda da amostra. Portanto, 172 pacientes foram rastreados para SSD e/ou DL durante sua internação. Após o resultado do RT-PCR para SarsCov-2, 37 pacientes rastreados foram excluídos do estudo por apresentarem resultado negativo ao teste.

Dos 135 pacientes positivos para covid-19, 42 foram excluídos, sendo três por quadro de demência diagnosticado previamente e 39 por estarem em uso de neurobloqueador ou pontuarem na escala de RASS igual a -4 ou -5 até o óbito, impossibilitando a detecção de sinais de SSD e/ou DL. Um total de 93 pacientes foram avaliados, dos quais 25 (26,88%) apresentaram diagnóstico de SSD, 18 (19,35%) apresentaram DL e 50 (53,76%) não apresentaram SSD e/ou DL (Fluxograma 1). A conversão de SSD para DL foi observada em oito casos.

Figura 1 – Fluxograma do estudo



Fonte: Elaborada pela autora.

Os indivíduos do grupo diagnosticado com SSD e/ou DL apresentaram uma mediana de idade de 62 anos com IQR de 23 anos. Para o grupo sem SSD e/ou DL, observou-se mediana de idade de 55 anos (IQR 27), $p = 0,06$. O uso da VM esteve associado com SSD e/ou DL ($p < 0,001$). Demais aspectos do perfil populacional encontram-se descritos na Tabela 1. A taxa de incidência de SSD e/ou DL foi de 4,17 casos/100 pessoas-dia (4,17%).

Tabela 1 – Perfil populacional do grupo de pacientes com subsíndrome *delirium* e/ou *delirium* e do grupo de pacientes sem subsíndrome *delirium* e/ou *delirium*

Variáveis	Categorias	SSD e/ou DL		Sem SSD e/ou DL		p
		n	%	n	%	
Gênero	Masculino	27	62,8	37	74	0,250*
	Feminino	16	37,2	13	26	
Idade	-	62 (23) ^a		55 (27) ^a		0,055**
Escolaridade	Analfabeto	7	16,3	4	8	0,200*
	Fundamental completo	15	34,9	15	30	
	Fundamental incompleto	8	18,6	11	22	
	Médio completo	9	20,9	19	38	
	Médio incompleto	4	9,3	1	2	
Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	20	46,5	19	38,0	0,407*
Diabetes Mellitus	Sim	18	41,9	13	26,0	0,106*
Uso de Ventilação Mecânica	Sim	31	72,1	13	26,0	<0,001*

Abreviações: SSD, subssíndrome *delirium*; DL, *delirium*.

^a Valores expressos em mediana (IQR).

* Valor de p para os testes de χ^2 ou exato de fisher.

** Valor de p para o teste Mann-Whitney.

p considerando significativo menor que 0,05.

Fonte: Elaborada pela autora.

Os valores obtidos pelo escore APACHE II nas primeiras 24 horas de internação dos pacientes que apresentaram SSD e/ou DL demonstraram uma mediana de 16,0 (IQR 15) pontos, sendo significativamente maior do que o escore

para os pacientes do grupo que não desenvolveu SSD e/ou DL, com mediana de 8,0 (IQR 6,0) pontos, $p < 0,001$ (Figura 2).

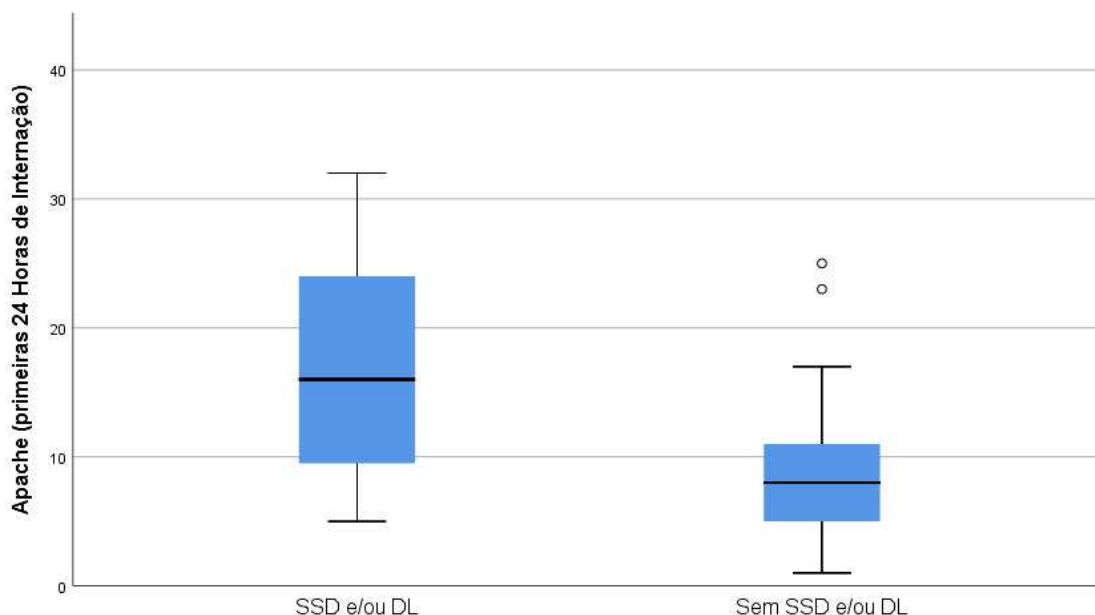
Tabela 2 – Diferença das variáveis laboratoriais entre grupo de pacientes com subssíndrome *delirium* e/ou *delirium* e do grupo de pacientes sem subssíndrome *delirium* e/ou *delirium*.

Variáveis	SSD e/ou DL Mediana (IQR)	Sem SSD e/ou DL Mediana (IQR)	p*
pH	7,4 (0,07)	7,4 (0,07)	0,228
pCO ₂ (mmHg)	41,5 (12,0)	37,5 (8,0)	0,028
Lactato (mg/dL)	14,0 (4,75)	12,5 (7,0)	0,801
Hemoglobina (g/dL)	11,1 (4,20)	13,1 (2,15)	< 0,001
Ureia (mg/dL)	69,5 (44,5)	46,5 (27,5)	0,002
Creatinina (mg/dL)	1,0 (3,5)	0,9 (0,3)	0,326
Sódio (mEq/L)	137,0 (7,5)	135,0 (4,0)	0,027
Potássio (mEq/L)	3,8 (0,8)	4,1 (1,1)	0,017
Magnésio (mg/dL)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)	0,651
PCR (mg/L)	76,7 (38,3)	83,5 (71,7)	0,449

Abreviações: SSD, subssíndrome *delirium*; DL, *delirium*; pCO₂, pressão parcial de gás carbônico; PCR, proteína C reativa; mEq, miliequivalente; mmHg, milímetros de mercúrio; mg, miligrama; dL, decilitro; g, grama; L, litro.

* Valor de p para o teste Mann-Whitney. p considerando significativo menor que 0,05.

Figura 2 – Gravidade dos pacientes nas primeiras 24 horas de internação pelo escore APACHE II



Fonte: Elaborada pela autora.

Para os pacientes que viriam a ser diagnosticados com SSD, obteve-se a pontuação do APACHE II com mediana de 13,0 (IQR 16) pontos nas primeiras 24 horas de internação contra 14 (IQR 7) pontos no momento em que foram diagnosticados com essa condição, diferença não significativa entre esses dois momentos ($p = 0,333$). De forma análoga, não se observou diferença significativa entre as pontuações na escala APACHE II no momento da internação (mediana: 15,5; IQR 17 pontos) e do diagnóstico de DL (mediana: 15,0; IQR: 4 pontos) para os pacientes diagnosticados com a condição ($p = 0,868$). Observou-se adequado ajuste à normalidade apenas para as pontuações da escala APACHE II durante diagnóstico de SSD e/ou DL, não se tendo observado ajuste adequado nas primeiras 24 horas de internação. A mediana do tempo de UTI desde a admissão para manifestação da SSD e/ou DL foi de seis dias (IQR 14 dias).

Hemoglobina, ureia, pCO_2 , sódio e potássio foram os únicos exames laboratoriais avaliados no dia em que os indivíduos apresentaram SSD e/ou DL e no dia da admissão do grupo de pacientes que não apresentaram SSD e/ou DL que mostraram significância estatística. Em contrapartida, os demais parâmetros

laboratoriais, como pH, lactato, creatinina, magnésio sérico e PCR, não apresentaram diferença significativa entre as populações do estudo, conforme detalhado na Tabela 2.

Com relação aos desfechos analisados, o tempo de permanência na UTI e o tempo de internação hospitalar foram significativamente maiores no grupo com SSD e/ou DL ($p < 0,001$). O tempo em dias de VM não apresentou distribuições distintas entre os grupos ($p = 0,847$). Em relação à mortalidade, dos 93 pacientes avaliados (43 que desenvolveram SSD e/ou DL e 50 que não desenvolveram), não se observou diferença estatística ($p = 0,555$). A Tabela 3 apresenta os dados detalhados dos desfechos analisados.

Tabela 3 – Desfechos clínicos: tempo de permanência na UTI, tempo de internação hospitalar, tempo de ventilação mecânica e mortalidade entre os grupos.

Variáveis	SSD e/ou DL mediana (IQR) ou n (%)	Sem SSD e/ou DL mediana (IQR) ou n (%)	p
Tempo de permanência na UTI (dias)	19,0 (28)	6,0 (8)	< 0,001*
Tempo de Internação Hospitalar (dias)	22,0 (27)	7,0 (6)	< 0,001*
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	14,0 (21)	14,0 (14)	0,847*
Mortalidade	11 (25,6%) ^a	10 (20%) ^a	0,555**

Abreviações: SSD, subssíndrome *delirium* ; DL, *delirium* .

^a Valores absolutos.

* Valor de p para o teste Mann-Whitney.

** Valor de p para o teste de χ^2 .

p considerando significativo menor que 0,05.

Fonte: Elaborada pela autora.

Um artigo (APÊNDICE C) foi submetido e aceito na revista *Journal of Clinical Medicine*, um periódico internacional de medicina clínica, classificado como A2 pelo Qualis – Medicina I e com fator de impacto de 4.964. Foi submetido no dia 26 de abril de 2023, revisado no dia 14 de maio de 2023 e aceito no dia 26 de maio de 2023. O certificado de aceite encontra-se no Anexo F.

6 DISCUSSÃO

Os subgrupos de 50 indivíduos sem SSD e/ou DL e 43 com SSD/DL não apresentaram diferença em relação à idade, à escolaridade e a comorbidades analisadas. O uso de VM foi um fator associado a SSD e/ou ao DL. Em relação à gravidade dos indivíduos internados na UTI, avaliada mediante o escore APACHE II, o presente estudo demonstrou associação importante da SSD e/ou do DL com a gravidade da doença ($p < 0,001$). Os exames laboratoriais alterados e que tiveram relevância na comparação entre os subgrupos foram $p\text{CO}_2$, hemoglobina, ureia, sódio e potássio. Quanto aos desfechos clínicos estudados, houve relevância estatística no tempo de permanência na UTI e no tempo de internação hospitalar que foram maiores nos indivíduos que apresentaram SSD e/ou DL ($p < 0,001$).

A taxa de incidência da SSD e/ou do DL foi de 4,17 casos/100 pessoas-dia em um período de um ano de observação na UTI do AHBJ. Não encontramos dados na literatura em relação à taxa de incidência de SSD e DL nos indivíduos com covid-19. No nosso estudo, o melhor a ser calculado é a taxa de incidência, visto que o intervalo de tempo, nesse caso os dias em que os pacientes permaneceram internados na UTI e no hospital para análise das variáveis, foi muito variável para o cálculo de incidência. São poucas as coortes que estudaram o DL apenas na população de pacientes críticos, internados nas UTIs com covid-19. Na literatura, a incidência variou de 51,4% a 84,0% (HELMS *et al.*, 2020b; JÄCKEL *et al.*, 2021; PUN *et al.*, 2021; WILLIAMSON *et al.*, 2022). Não foram encontrados dados na literatura sobre a incidência e os fatores associados à SSD na população com covid-19.

Um estudo japonês realizado em UTIs gerais (clínica e cirúrgica) durante seis meses e envolvendo 380 indivíduos encontrou incidência da SSD de 129 (33,9%), DL de 60 (15,8%) e a conversão da SSD em DL de 36 (9,5%) (YAMADA *et al.*, 2018). Um estudo de coorte canadense envolvendo 537 indivíduos internados em UTIs gerais, durante um ano, encontrou 179 (33,3%) casos de SSD e 189 (35,2%) casos de DL (OUIMET *et al.*, 2007b).

Nesse estudo, a mediana de idade dos pacientes diagnosticados com SSD e/ou DL não se mostrou significativamente diferente do grupo sem SSD e/ou DL, denotando que a idade não influenciou isoladamente no desenvolvimento do quadro de SSD e/ou DL. A ausência dessa associação contradiz alguns estudos, como uma revisão sistemática que aponta maior incidência da SSD em populações de maior

idade, sendo a idade superior a 65 anos um fator de risco importante para o desenvolvimento de SSD (COLE *et al.*, 2013). Uma revisão destaca a idade superior aos 65 anos como fator de risco para o DL e que a incidência pode aumentar para 70%-87% em pacientes admitidos em UTI (FONG; TULEBAEV; INOUE, 2009). Além disso, em estudo mais recente foi concluído que a idade estabelecida como fator de risco para o desenvolvimento de DL é aquela superior aos 75 anos (HSHIEH; INOUE; OH, 2020).

Em relação à prevalência do DL em pacientes com covid-19, um estudo retrospectivo do tipo coorte relatou o DL como o sexto sinal ou sintoma mais comum da covid-19. Além disso, a idade avançada (> 75 anos) foi relatada como principal fator de risco para o desenvolvimento do quadro de DL durante a internação por infecção pelo SARS-CoV-2 (KENNEDY *et al.*, 2020). Outro estudo retrospectivo avaliou a prevalência de DL em pacientes idosos com covid-19, demonstrando que a mediana de idade que apresentou o quadro foi de 86 anos, indicando a idade avançada como fator correlacionado ao desenvolvimento de DL durante a covid-19 (MENDES *et al.*, 2021). Em nosso estudo, SSD e/ou DL ocorreu em indivíduos idosos, mas com mediana da idade mais baixa (62 anos) e outros fatores foram mais importantes para explicar o aparecimento da SSD e/ou DL. Entre esses fatores, destaca-se a gravidade do quadro, sendo avaliados somente pacientes que estiveram internados na UTI, diferente de outros estudos mencionados anteriormente. A própria covid-19 em sua forma grave tem fatores fisiopatológicos que, por si só, podem desencadear SSD e/ou DL, independentemente das comorbidades e da idade.

O uso da VM pelos indivíduos internados na UTI esteve associado com a SSD e/ou o DL ($p < 0,001$). Uma coorte observacional, envolvendo 213 pacientes internados na UTI com covid-19 na qual a incidência de DL foi de 57,3%, mostrou que os pacientes que desenvolveram DL eram mais propensos a precisar de VM, apresentavam menor índice de oxigenação, tiveram taxas mais altas de terapia substitutiva renal e ECMO (Oxigenação por membrana extracorpórea). Na análise de regressão logística dos fatores estudados que estavam associados ao DL, apenas a VM permaneceu como preditor significativo de DL (WILLIAMSON *et al.*, 2022).

A associação do DL com a gravidade da doença já foi bem descrita em estudos envolvendo covid-19 e em outras diferentes populações (KHAN *et al.*, 2020; OUIMET *et al.*, 2007a; PUN *et al.*, 2021; TICINESI *et al.*, 2020; VAN ROMPAEY *et al.*, 2009; WILLIAMSON *et al.*, 2022).

Os estudos PRE-DELIRIC e o E-PRE-DELIRIC (Early Prediction of delirium in ICU patients) são modelos que desenvolveram preditores de delirium em pacientes da UTI (STOLLINGS *et al.*, 2021). O PRE-DELIRIC, desenvolvido em 2012 em cinco UTIs dos países baixos envolvendo 3.056 indivíduos, relacionou dez preditores do DL após 24 horas da admissão dos pacientes: idade, APACHE, grupos de admissão (clínico, cirúrgico, trauma e neurológico), coma, infecção, acidose metabólica, uso de sedativos, uso de morfina, níveis de ureia e admissão na urgência (VAN DEN BOOGAARD *et al.*, 2012). Esses fatores predisponentes também foram validados para a SSD, com área sob a curva ROC de 0,83 (AZUMA *et al.*, 2019). O estudo E-PRE-DELIRIC, publicado em 2015, incluiu 2.914 indivíduos de sete países e listou nove preditores para o desenvolvimento de DL durante a internação na UTI: idade, doença cognitiva prévia, história de abuso de álcool, níveis de ureia, grupos de admissão (cirúrgico, clínico, trauma, neurológico), pressão arterial média, uso de corticoides e falência respiratória (WASSENAAR *et al.*, 2015). No presente estudo, identificamos o APACHE II e os níveis de ureia com SSD e/ou DL. Todos os indivíduos incluídos no estudo eram clínicos, admitidos na UTI na urgência e fizeram uso de corticoide devido às recomendações no tratamento da covid-19 com insuficiência respiratória e/ou relacionado a complicações como choque séptico, então não houve diferenças entre os subgrupos para análise.

Um estudo realizado no Hospital da Universidade de São Paulo, em 2022, avaliou a acurácia dos fatores de risco predisponentes e precipitantes para DL em pacientes internados na UTI durante cinco meses. Dos fatores predisponentes avaliados, a idade e as comorbidades não apresentaram acurácia para o desenvolvimento do DL, assim como no nosso estudo. Ainda em concordância com esse estudo, os pacientes admitidos com maior gravidade, avaliados pelo APACHE II, com pontuação acima de 16, apresentaram alto poder preditivo para o DL. A desidratação caracterizada pela redução do volume extracelular, secundária à perda hidroeletrolítica, também se apresentou como fator predisponente e precipitante para o DL, sendo avaliada pela relação ureia e creatinina acima de 18. Além disso, a alteração da função renal com o acúmulo de toxinas (ureia e creatinina) com consequente alteração da neurotransmissão também pode estar relacionada ao DL (CARVALHO *et al.*, 2022). Nosso estudo também apresentou significância estatística para uremia como fator associado a SSD e DL. Porém, não houve diferença na análise da creatinina.

Ainda sobre o estudo supracitado em relação aos fatores precipitantes, a redução da hemoglobina apresentou como aumento de risco para o D,L devido ao comprometimento do transporte de oxigênio para os tecidos alterando, a oxidação cerebral e sistêmica, corroborando com os achados deste presente trabalho (CARVALHO *et al.*, 2022).

Na análise de exames laboratoriais, o marcador inflamatório avaliado foi a PCR. Os demais marcadores, como d-dímero, ferritina, LDH e albumina, não foram solicitados para todos os pacientes de rotina devido ao custo. A PCR aumenta durante a tempestade inflamatória da história natural da covid-19 e também está relacionada com a gravidade e a mortalidade (FAZAL, 2021). Em nosso estudo, a PCR não foi estatisticamente diferente entre os dois subgrupos, constituídos de indivíduos com formas graves de covid-19 e em uso de corticoide. A maior parte dos pacientes com covid-19 apresentam aumento da PCR pelo estado inflamatório induzido pela infecção. Em estudo que avaliou as características clínicas de 3.062 indivíduos, a PCR esteve elevada em 1.647 (79,6%) indivíduos (ZHU *et al.*, 2020b). Um estudo longitudinal sobre DL e seus efeitos adversos em 707 indivíduos hospitalizados com covid-19 encontrou níveis de PCR aumentados tanto naqueles indivíduos com DL quanto sem DL, corroborando-se com nossos achados (GARCEZ *et al.*, 2020b).

Entre os desfechos clínicos avaliados, o tempo de permanência na UTI foi maior nos pacientes com SSD e/ou DL e o tempo de internação hospitalar dos indivíduos com SSD e/ou DL aumentou mais de três vezes. Esses achados corroboram com as evidências apresentadas por outros estudos (GARCEZ *et al.*, 2020a; JÄCKEL *et al.*, 2021; KHAN *et al.*, 2020; WILLIAMSON *et al.*, 2022), como o realizado por Khan e colaboradores (2020), estudo retrospectivo, que incluiu 268 pacientes com covid-19, desses, 215 (80,2%) apresentaram DL e maior tempo de permanência na UTI (mediana 14,4 [IQR 9,2-19,5] versus 4 [IQR2,2-6,8]; $p < 0,001$).

Outro desfecho estudado foi o tempo de VM, que também é importante ser avaliado na amostra de indivíduos com manifestações graves da doença, uma vez que a dispneia é o sintoma mais comum, acompanhado da hipoxemia grave e da SRAG (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020). Não houve diferença estatística significativa na associação entre a SSD e/ou o DL e o tempo de VM entre os subgrupos. Isso contradiz outras coortes que analisaram o tempo de VM em indivíduos com covid-19 e DL (GARCEZ *et al.*, 2020a; HELMS *et al.*, 2020b; WILLIAMSON *et al.*, 2022). Acredita-se que isso pode ter ocorrido porque no nosso

estudo foram excluídos 39 indivíduos que se apresentavam em VM, porém com RASS -4 ou -5, impossibilitando o rastreamento da SSD e do DL pela escala ICDSC e todos eles evoluíram para óbito. Com isso, a população em VM rastreada foi pequena (44 indivíduos).

Com relação à mortalidade, não se observou diferença estatística entre os grupos. Uma coorte que estudou o DL em 213 indivíduos na UTI com covid-19 encontrou que o DL estava associado com maior tempo de VM, permanência na UTI, piora da funcionalidade, porém não houve diferença desse desfecho entre a população com e sem DL ($p=0,17$) (WILLIAMSON *et al.*, 2022).

Um estudo italiano que realizou uma análise retrospectiva de indivíduos com covid-19 hospitalizados que apresentaram DL demonstrou maior mortalidade (57% versus 30%; $p<0,001$) na análise univariada, porém, na análise de regressão multivariada, houve fatores confundidores como variáveis respiratórias, não podendo considerar o DL como preditor independente de mortalidade (TICINESI *et al.*, 2020). Em estudo multicêntrico, dos 2.088 indivíduos estudados, 601 (28,8%) foram a óbito no período de 28 dias, sendo a maioria dos óbitos ocorridos na UTI (PUN *et al.*, 2021). Há estudos apresentando a mortalidade como risco independente para o DL, porém a população desses estudos é de pacientes na sua maior parte hospitalizados, incluindo enfermarias e UTIs (GARCEZ *et al.*, 2020a; MISRA *et al.*, 2021). Nossa população estudada estava na UTI, local onde os indivíduos apresentam as manifestações mais graves da doença, e isso pode ter contribuído para não haver diferença significativa.

Este foi o primeiro estudo a incluir a SSD na avaliação dos indivíduos internados com covid-19 na UTI. Isso é relevante para a detecção precoce de alterações cognitivas dos pacientes hospitalizados, uma vez que essas alterações estão relacionadas com a gravidade da doença, o maior tempo de permanência na UTI e a internação hospitalar.

Entre as limitações do nosso estudo está o fato de a coorte ter sido obtida em um único centro de saúde com apenas 10 leitos de UTI, de modo que os achados não podem ser generalizados para outras instituições. Nosso questionário interno não era validado, ele foi baseado em estudos anteriores sobre fatores de risco de SSD e/ou DL, anteriores ao início da pandemia. Esse fato dificulta a reprodução do estudo, porém foi possível inserir informações adicionais que pudessem ser consideradas como um possível fator de risco para SSD e/ou DL nos indivíduos com covid-19. Além

disso, todos os pacientes analisados estavam com manifestações graves da covid-19, principalmente com SRAG, e apresentaram tempo de permanência alto na UTI, levando a baixa rotatividade de leitos e, conseqüentemente, uma amostra pequena para o estudo.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, a taxa de incidência da SSD e do DL nos indivíduos com covid-19 internados na UTI de Congonhas, no período de outubro de 2020 a outubro de 2021, foi de 4,17 casos/100 pessoas-dia. Não houve diferença significativa nas manifestações de SSD e/ou DL em relação a sexo, idade, escolaridade e comorbidades. Ambos estavam associados ao uso de VM, à gravidade dos indivíduos com covid-19 no momento da internação na UTI, ao aumento da $p\text{CO}_2$, da ureia e do sódio e aos baixos níveis de hemoglobina sérica e de potássio. A SSD e o DL estão associados a um maior tempo de permanência na UTI e de internação hospitalar, além disso, não houve associação com tempo de VM e mortalidade.

No cenário de pandemia, o rastreamento da SSD e do DL é importante para iniciar o tratamento precoce, reduzir os custos hospitalares, bem como aumentar a rotatividade dos leitos.

REFERÊNCIAS

- ABAD, C.; FEARDAY, A.; SAFDAR, N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: A systematic review. **Journal of Hospital Infection**, out. 2010.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)**. 4. ed. Washington: [s.n.].
- ANDR ZEISER, F. *et al.* First and second covid-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 6, p. 100107, 2022.
- ARUMUGAM, S. *et al.* Delirium in the intensive care unit. **Journal of Emergencies, Trauma and Shock Medknow Publications**, 1 jan. 2017.
- AZEVEDO-SANTOS, I. F. *et al.* Validation of the Brazilian version of Behavioral Pain Scale in adult sedated and mechanically ventilated patients. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 67, n. 3, p. 271-277, 1 maio 2017.
- AZUMA, K. *et al.* Validation of the Prediction of Delirium for Intensive Care model to predict subsyndromal delirium. **Acute Medicine & Surgery**, v. 6, n. 1, p. 54-59, jan. 2019.
- BASTOS, A. S. *et al.* Identification of delirium and subsyndromal delirium in intensive care patients. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 72, n. 2, p. 463-467, 1 mar. 2019.
- BERGERON, N. *et al.* Intensive care delirium screening checklist: Evaluation of a new screening tool. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 5, p. 859-864, 2001.
- BERLIN, D. A.; GULICK, R. M.; MARTINEZ, F. J. Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 25, p. 2451-2460, 17 dez. 2020.
- BREU, A. *et al.* Subsyndromal delirium after cardiac surgery. **Scandinavian Cardiovascular Journal**, v. 49, n. 4, p. 207-212, 1 ago. 2015.
- BRUMMEL, N. E. *et al.* Subsyndromal delirium and institutionalization among patients with critical illness. **American Journal of Critical Care**, v. 26, n. 6, p. 447-455, 2017.
- CARVALHO, J. P. L. M.; DE ALMEIDA, A. R. P.; GUSMAO-FLORES, D. Delirium rating scales in critically ill patients: A systematic literature review. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, abr. 2013.

- CARVALHO, L. A. C. *et al.* Accuracy of delirium risk factors in adult intensive care unit patients. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 56, 2022.
- CHOI, Y.; LEE, M. K. Neuroimaging findings of brain MRI and CT in patients with covid-19: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Radiology**, v. 133, 1 dez. 2020.
- COLE, M. G. *et al.* Subsyndromal delirium in older people: A systematic review of frequency, risk factors, course and outcomes. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, ago. 2013.
- DEVLIN, J. W. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. **Critical care medicine**, v. 46, n. 9, p. e825-e873, 1 set. 2018.
- EMMERTON, D.; ABDELHAFIZ, A. **Delirium in Older People with covid-19: Clinical Scenario and Literature Review.** [s.d.].
- FAZAL, M. C-Reactive Protein a Promising Biomarker of covid-19 Severity. **The Korean Journal of Clinical Laboratory Science**, v. 53, n. 3, p. 201-207, 30 set. 2021.
- FONG, T. G.; TULEBAEV, S. R.; INOUE, S. K. Delirium in elderly adults: Diagnosis, prevention and treatment. **Nature Reviews Neurology**, 2009.
- GARCEZ, F. B. *et al.* Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with covid-19. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 68, n. 11, p. 2440-2446, 1 nov. 2020a.
- GARCEZ, F. B. *et al.* Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with covid-19. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 68, n. 11, p. 2440-2446, 1 nov. 2020b.
- GUSMAO-FLORES, D. *et al.* The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. **Clinics**, v. 66, n. 11, p. 1917-1922, 2011.
- HELMS, J. *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 23, p. 2268-2270, 4 jun. 2020a.
- HELMS, J. *et al.* Delirium and encephalopathy in severe covid-19: A cohort analysis of ICU patients. **Critical Care**, v. 24, n. 1, 8 ago. 2020b.
- HSHIEH, T. T.; INOUE, S. K.; OH, E. S. Delirium in the Elderly. **Clinics in Geriatric Medicine**, W.B. Saunders, 1 maio 2020.

- HUANG, J. *et al.* Potential of SARS-CoV-2 to Cause CNS Infection: Biologic Fundamental and Clinical Experience. **Frontiers in Neurology**, Frontiers Media S.A., 18 jun. 2020.
- JÄCKEL, M. *et al.* Delirium in critically ill patients with and without covid-19—a retrospective analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 19, 1 out. 2021.
- JESUS, A. H. B. **Quem Somos**. Disponível em: <https://ahbjcongonhas.com.br/horario-de-funcionamento/>. Acesso em: 1 mar. 2022.
- JIANG, F. *et al.* Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (covid-19). **Journal of General Internal Medicine**, Springer, 1 maio 2020.
- KALABALIK, J.; BRUNETTI, L.; EL-SROUGY, R. Intensive care unit delirium: A review of the literature. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 27, n. 2, p. 195-207, 2014.
- KATAL, S.; BALAKRISHNAN, S.; GHOLAMREZANEZHAD, A. Neuroimaging and neurologic findings in covid-19 and other coronavirus infections: A systematic review in 116 patients. **Journal of Neuroradiology**, Elsevier Masson s.r.l., 1 fev. 2021.
- KENNEDY, M. *et al.* Delirium in Older Patients with covid-19 Presenting to the Emergency Department. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 11, 19 nov. 2020.
- KHAN, S. H. *et al.* Delirium Incidence, Duration, and Severity in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019. **Critical Care Explorations**, v. 2, n. 12, p. e0290, 25 nov. 2020.
- KNAUS WA *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical Care Medicine**, v. 13, n. 10, p. 818-829, out. 1985.
- KOTFIS, K. *et al.* covid-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? **Anesthesiology Intensive Therapy**, v. 52, n. 2, p. 132-138, 2020.
- KRISHNAN, A. *et al.* A narrative review of coronavirus disease 2019 (covid-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. **Internal and Emergency Medicine**, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 1 jun. 2021.
- LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 22 fev. 2020.
- MANUAL diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

- MAO, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683-690, 1 jun. 2020.
- MENDES, A. *et al.* Predictors of In-Hospital Mortality in Older Patients With covid-19: The covidAge Study. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 11, p. 1546-1554.e3, 1 nov. 2020.
- MENDES, A. *et al.* Delirium in Older Patients with covid-19: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Relevance. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 76, n. 8, p. E142-E146, 1 ago. 2021.
- MISRA, S. *et al.* Frequency of Neurologic Manifestations in covid-19. **Neurology**, v. 97, n. 23, p. e2269-e2281, 7 dez. 2021.
- MITCHELL, M. L. *et al.* Long-term cognitive impairment and delirium in intensive care: A prospective cohort study. **Australian Critical Care**, v. 31, n. 4, p. 204-211, 1 jul. 2018.
- MORETE, M. C. *et al.* Translation and cultural adaptation of the Brazilian Portuguese version of the behavioral pain scale. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 26, n. 4, p. 373-378, 1 out. 2014.
- NASSAR, A. P. *et al.* Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. **São Paulo Med J.** [s.l.: s.n.].
- NETO, A. S. *et al.* Delirium screening in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, jun. 2012.
- NEUFELD, K. J. *et al.* Evaluation of Two Intensive Care Delirium Screening Tools for Non-Critically Ill Hospitalized Patients **Poster Presentation: American Psychopathological Association Annual Meeting; New York, NY, March 4, 2010. **Psychosomatics**, v. 52, n. 2, p. 13-140, mar. 2011.
- OUIMET, S. *et al.* Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 1, p. 66-73, jan. 2007a.
- OUIMET, S. *et al.* Subsyndromal delirium in the ICU: Evidence for a disease spectrum. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 6, p. 1007-1013, jun. 2007b.
- PEREIRA, M. D. *et al.* A pandemia de covid-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e652974548, 5 jun. 2020.

- PUN, B. T. *et al.* Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with covid-19 (covid-D): a multicentre cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 3, p. 239-250, 1 mar. 2021.
- ROOD, P. *et al.* Effect of organisational factors on the variation in incidence of delirium in intensive care unit patients: A systematic review and meta-regression analysis. **Australian Critical Care**, Elsevier Ireland Ltd, 1 maio 2018.
- ROTHER, C. *et al.* Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 970-971, 5 mar. 2020.
- SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE MINAS GERAIS. **Plano Diretor de Regionalização**.
- SERAFIM, R. B. *et al.* Outcomes of subsyndromal delirium in ICU: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 21, n. 1, 12 jul. 2017.
- SHAO, S. C. *et al.* Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with covid-19: A systematic review and meta-analysis. **Age and Ageing**, Oxford University Press, 1 set. 2021.
- STOLLINGS, J. L. *et al.* Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. **Intensive Care Medicine**, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 1 out. 2021.
- TICINESI, A. *et al.* Delirium in covid-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 10, p. 2159-2166, 1 out. 2020.
- VAN DEN BOOGAARD, M. *et al.* Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. **BMJ (Online)**, v. 344, n. 7845, p. 17, 25 fev. 2012.
- VAN ROMPAEY, B. *et al.* Risk factors for delirium in intensive care patients: A prospective cohort study. **Critical Care**, v. 13, n. 3, 20 maio 2009.
- VARGA, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in covid-19. **The Lancet** Lancet Publishing Group, 2 maio 2020.
- WALLS, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281-292.e6, 16 abr. 2020.

- WANG, W.; TANG, J.; WEI, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 441-447, 1 abr. 2020.
- WASSENAAR, A. *et al.* Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 6, p. 1048-1056, 25 jun. 2015.
- WHITE, L.; JACKSON, T. **Delirium and covid-19: a narrative review of emerging evidence**. **Anaesthesia**, John Wiley and Sons Inc, 1 jan. 2022.
- WILLIAMSON, C. A. *et al.* Incidence, Predictors and Outcomes of Delirium in Critically Ill Patients With covid-19. **Neurohospitalist**, v. 12, n. 1, p. 31-37, 1 jan. 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Covid-19 Weekly Epidemiological Update**. [s.l.: s.n.].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Director-General's opening remarks at the media briefing on covid-19**. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 2 dez. 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION HOMEPAGE. **WHO Health Emergency Dashboard (covid-19)**. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acesso em: 2 dez. 2022.
- WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, American Medical Association, 7 abr. 2020.
- YAMADA, C. *et al.* Frequency and risk factors for subsyndromal delirium in an intensive care unit. **Intensive and Critical Care Nursing**, v. 47, p. 15-22, 1 ago. 2018.
- YANG, C. Y. *et al.* Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. **MedRxiv**, [s.d.].
- ZHU, J. *et al.* Clinical characteristics of 3062 covid-19 patients: A meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 1902-1914, 1 out. 2020a.
- ZHU, J. *et al.* Clinical characteristics of 3062 covid-19 patients: A meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 1902-1914, 1 out. 2020b.

ANEXO A – ESCALA ICDSC VALIDADA PARA A LÍNGUA PORTUGUESA

Evolução do paciente	Pontuação
1- Alteração do nível de consciência	
*A – Nenhuma resposta (Coma)	-
*B - Necessidade de estimulação vigorosa (Estupor)	-
C – Sonolência ou exigência de leve a moderada estimulação para a resposta implica em uma alteração do nível de consciência	1 ponto
D – Estado de vigília ou dormindo, que poderia facilmente despertar é considerado normal	0 ponto
E – Hipervigília é considerado como um nível de consciência anormal	1 ponto
2- Desatenção	
Dificuldade em acompanhar uma conversa ou instruções. Facilmente distraído por estímulos externos. Dificuldade em mudar o foco.	1 ponto
3- Desorientação	
Qualquer erro evidente no tempo, lugar ou pessoa	1 ponto
4- Alucinações, ilusão ou psicoses	
A inequívoca manifestação de alucinações ou de comportamento provavelmente devido às alucinações (por ex. tentar pegar um objeto inexistente) ou ilusão.	1 ponto
5- Agitação ou retardo psicomotor	
Hiperatividade exigindo o uso adicional de medicamentos sedativos ou contenção a fim de controlar o perigo potencial a si próprio ou a outro (p ex. retirada de acessos venosos, agressão à equipe); hipoatividade ou lentificação psicomotora clinicamente perceptível.	1 ponto
6- Fala ou humor inadequado	
Fala inapropriada, desorganizada ou incoerente; apresentação imprópria de emoções relacionada a eventos ou situação.	1 ponto
7- Alteração do sono/vigília	
Dormir menos de 4 horas ou acordar com frequência durante a noite (não considerar despertar iniciado pelo pessoal médico ou ambiente barulhento); dormir durante a maior parte do dia.	1 ponto
8- Flutuação dos sintomas	
Flutuação na manifestação de qualquer item ou sintoma durante 24h (p. ex., a partir de um turno para outro)	1 ponto
Total	

Fonte: Gusmao-Flores, 2011.

*A/B - Se houver coma (A) ou estupor (B) a maior parte do período de tempo, então um traço (-) é incluído, e não há qualquer avaliação adicional durante esse período.

Interpretação:

1-3 pontos serão classificados como subsíndrome *delirium*

≥ 4 pontos serão classificados como *Delirium*

ANEXO B – ESCALA DE RASS

Pontos	Termos	Descrição
+4	Combativo	Claramente combativo, violento, representando risco para a equipe
+3	Muito agitado	Puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
+2	Agitado	Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador
+1	Inquieto	Apresenta movimentos, mas que não são agressivos ou vigorosos
0	Alerta e calmo	
-1	Sonolento	Adormecido, mas acorda ao ser chamado (estímulo verbal) e mantém os olhos abertos por mais de 10 segundos
-2	Sedação leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por por menos de 10 segundos
-3	Sedação moderada	Movimentação ou abertura ocular ao estímulo verbal (mas sem contato visual)
-4	Sedação intensa	Sem resposta ao ser chamado pelo nome, mas apresenta movimentação ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
-5	Não desperta	Sem resposta ao estímulo verbal ou físico

Fonte: Nassar Júnior, 2008.

ANEXO C – VERSÃO BRASILEIRA DA ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DOR (BPS)

Item	Descrição	Escore
Expressão facial	Relaxada	1
	Parcialmente tensa (por exemplo, abaixa a sobrancelha)	2
	Totalmente tensa (por exemplo, fecha os olhos)	3
	Faz careta: presença de sulco perilabial, testa franzida e pálpebras ocluídas	4
Membros superiores	Sem movimento	1
	Com flexão parcial	2
	Com flexão total e flexão de dedos	3
	Com retração permanente: totalmente contraído	4
Adaptação à ventilação mecânica	Tolera movimentos	1
	Tosse com movimentos	2
	Briga com o ventilador	3
	Incapaz de controlar a ventilação mecânica	4
Total		

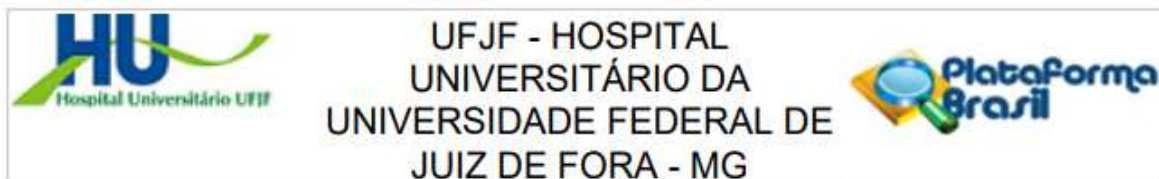
Fonte: Morete, 2014.

ANEXO D – VERSÃO BRASILEIRA DO ESCORE APACHE II

(A) VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS		ACIMA DO NORMAL					ABAIXO DO NORMAL			
		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1- Temperatura axilar °C	valor:	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
2- Pressão arterial Média mmHg		≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
3- Frequência Cardíaca		≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
4- Frequência Respiratória		≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
5- Oxigenação										
<input type="checkbox"/> FIO2 ≥ 0,5 – A-aDO2		≥ 500	350-499	200-349		< 200				
<input type="checkbox"/> FIO2 < 0,5 – PaO2						> 70	61-70		55-60	< 55
FIO2										
PaCO2										
PaO2										
6- pH arterial		≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
HCO3 sérico (venoso/mEq/l)		≥ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
7- Sódio sérico (mEq/l)		≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
8- Potássio sérico (mEq/l)		≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
9- Creatinina sérica (mg/dl) (dobrar pontos se IRA)		≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
10- Hematócrito (%)		≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
11- Contagem de leucócitos (total/mm ³)		≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
12- Escala de Coma de Glasgow	15 – Atual =									
APACHE II		TOTAL APACHE II		(B) PONTUAÇÃO PARA IDADE		(C) DOENÇA CRÔNICA				
A				≤ 44 - 0	45-54 - 2	Se o paciente tem história de Insuficiência orgânica grave ou doente imunocomprometido considerar: A) 5 pontos: clínico ou pós-cirurgia de urgência B) 2 pontos: pós-cirurgia eletiva				
B				55-64 - 3	65-74 - 5					
C				≥ 75 - 6						
DEFINIÇÕES (DOENÇA CRÔNICA)										
Paciente com Insuficiência orgânica ou Imunocomprometido evidente antes da admissão hospitalar, conforme critérios:										
Fígado: Cirrose comprovada por biópsia; Hipertensão portal documentada; Falência hepática; Encefalopatia; Coma Cardiovascular: Insuficiência Cardíaca Classe IV (NYHA)										
Respiratório: Restrição crônica, obstrução; Dispneia aos pequenos esforços; Hipóxia crônica; Hipercapnia; Hipertensão pulmonar severa (>40); Dependência de VM										
Renal: Diálise crônica Imunocomprometido: Imunossupressão (QT, radiação, esteróides crônico; Leucemia, Linfoma, SIDA, outras doenças que resistência para Infecção										

Fonte: Knaus, 1985.

ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência e fatores de risco associados a conversão da subsíndrome delirium para delirium na Unidade de Terapia Intensiva

Pesquisador: THIAGO CARDOSO VALE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 39752120.0.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.521.923

Apresentação do Projeto:

A subsíndrome delirium (SSD) é caracterizada por uma alteração do estado mental menos intensa que a do delirium (DL). Pacientes diagnosticados com DL durante a internação na UTI apresentam piores prognósticos, aumento do tempo de permanência na ventilação mecânica, de internação na UTI e hospitalar, mortalidade e prejuízo cognitivo e funcional. Na SSD muitas dessas consequências se repetem, mas os dados ainda são controversos. Não se sabe se SSD é um estágio precoce do DL, um diagnóstico independente ou se apenas descreve sintomas sem relevâncias clínicas. Esse estudo tem como objetivo avaliar a incidência da SSD e do DL e os fatores de risco contribuintes para a conversão de SSD para DL e o desfecho final em relação a mortalidade e tempo de internação hospitalar na UTI do Hospital Bom Jesus em Congonhas, MG. Método: Estudo observacional longitudinal, realizado na UTI da Associação Hospitalar Bom Jesus em Congonhas, MG. DL e SSD serão rastreado diariamente pela escala Intensive Care Delirium screening Checklist (ICDSC) e serão coletados dados sociodemográficos e clínicos, incluindo fatores de risco, tempo de internação e desfecho de alta hospitalar, mortalidade e outras complicações.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Avaliar a incidência da SSD e do DL e os fatores de risco contribuintes para a conversão de SSD para DL na UTI da Associação Hospitalar Bom Jesus (AHBJ) na cidade de Congonhas – MG.

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

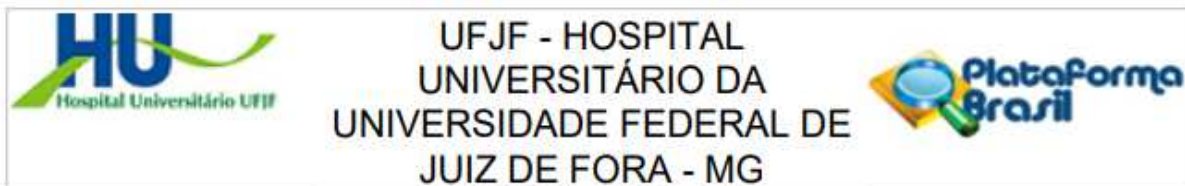
UF: MG

Telefone: (32)4009-5217

Município: JUIZ DE FORA

CEP: 36.036-110

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.521.923

Objetivos específicos: - Identificar os pacientes com SSD e DL e suas características clínicas e sociodemográficas, com ênfase na identificação dos principais fatores de risco.

- Identificar os pacientes que converteram de SSD para DL (incidência) e verificar se existem fatores de risco específicos associados a essa conversão.

- Avaliar a associação entre SSD e DL com a mortalidade, tempo de internação na UTI e no hospital.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos para o paciente serão mínimos como o incômodo no momento de aplicar as escalas e risco de perda de dados no momento da manipulação do prontuário físico e eletrônico. Tais riscos serão amenizados pela aplicação o mais breve possível dos questionários assim como pela manipulação cuidadosa dos dados e acesso será feito apenas pelo pesquisador responsável. Dessa forma, amenizamos perda de dados e perda de anonimato.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

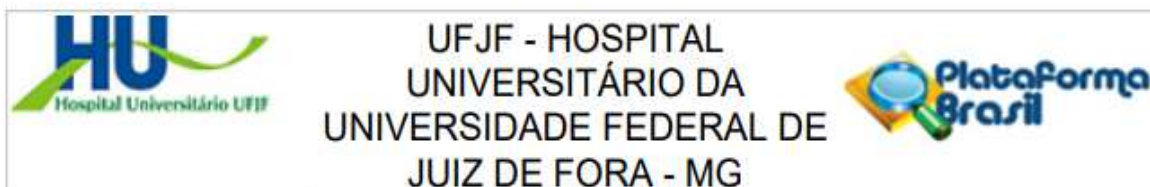
UF: MG

Telefone: (32)4009-5217

CEP: 36.036-110

Município: JUIZ DE FORA

E-mail: cep.hu@uff.edu.br



Continuação do Parecer: 4.521.923

delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências listadas no parecer de 23/11/2020 e nº 4.422.866 foram atendidas. Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1629095.pdf	07/12/2020 19:35:35		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_resposta.pdf	07/12/2020 19:35:20	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_Limpa.doc	07/12/2020 19:15:50	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_Marcada.doc	07/12/2020 19:08:02	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_De_Rosto.pdf	03/11/2020 09:22:43	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.docx	03/11/2020 08:49:21	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Confidencialidade_e_Sigil.pdf	23/10/2020 13:38:14	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	23/10/2020 06:56:50	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



UFJF - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA - MG



Continuação do Parecer: 4.521.923

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura.pdf	22/10/2020 21:04:52	LARA HELENA CALDEIRA BRANT PERPETUO	Aceito
Outros	Curriculo_Mauro.pdf	22/10/2020 20:49:17	LARA HELENA CALDEIRA BRANT PERPETUO	Aceito
Outros	Curriculo_Lara.pdf	22/10/2020 20:48:24	LARA HELENA CALDEIRA BRANT PERPETUO	Aceito
Outros	Curriculo_Thiago.pdf	22/10/2020 20:47:46	LARA HELENA CALDEIRA BRANT PERPETUO	Aceito
Outros	Anexo_ao_protocolo.pdf	22/10/2020 20:44:07	LARA HELENA CALDEIRA BRANT PERPETUO	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_comprometimento_COVID.pdf	22/10/2020 18:47:36	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	22/10/2020 18:47:12	THIAGO CARDOSO VALE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 03 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Letícia Coutinho Lopes Moura
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

CEP: 36.036-110

Telefone: (32)4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

ANEXO F – CERTIFICADO DE ACEITE DO ARTIGO

The certificate features a central title 'CERTIFICATE OF ACCEPTANCE' in large, bold, black letters, framed by a golden laurel wreath. To the left, the logo for 'Journal of Clinical Medicine' is displayed, including a stethoscope icon and the text 'an Open Access Journal by MDPI'. Three circular icons highlight the journal's metrics: 'Indexed in: PubMed', 'CITESCORE 4.4', and 'IMPACT FACTOR 4.964'. The main text, centered, reads: 'Certificate of acceptance for the manuscript (jcm-2392895) titled: Incidence rate and factors associated with delirium and subsyndromal delirium in patients with COVID-19 in an intensive care unit. Authored by: Lara Helena Perpetuo; Wellington Ferreira; Danilo Silva; Mauro Eduardo Jurno; Thiago Cardoso Vale has been accepted in *J. Clin. Med.* (ISSN 2077-0383) on 26 May 2023'. At the bottom right, the MDPI logo is shown with the text 'Academic Open Access Publishing since 1996' and 'Basel, May 2023'.

Journal of
Clinical Medicine
an Open Access Journal by MDPI

Indexed in:
PubMed

CITESCORE
4.4

IMPACT
FACTOR
4.964

CERTIFICATE OF ACCEPTANCE

Certificate of acceptance for the manuscript (jcm-2392895) titled:
Incidence rate and factors associated with delirium and subsyndromal delirium in patients with COVID-19 in an
intensive care unit.

Authored by:
Lara Helena Perpetuo; Wellington Ferreira; Danilo Silva; Mauro Eduardo Jurno; Thiago Cardoso Vale

has been accepted in *J. Clin. Med.* (ISSN 2077-0383) on 26 May 2023

MDPI Academic Open Access Publishing
since 1996
Basel, May 2023

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (QUESTIONÁRIO)

Pesquisa: Incidência e fatores associados à subsíndrome *delirium* e ao *delirium* em pacientes com covid-19 em uma Unidade de Terapia Intensiva na cidade de Congonhas-MG.

Pesquisadora: Lara Helena Caldeira Brant Perpétuo

Contato: (31) 99545 1989 E-mail: larahelena105@yahoo.com.br

Questionário Clínico e Sociodemográfico

Identificação

1. Nome do paciente: _____
2. Telefone de contato:
3. Nome do responsável: _____
4. Idade: _____(anos)
5. Gênero: (0) Feminino (1) Masculino
6. Escolaridade: (0) Não estudou (1) Ensino fundamental incompleto (2) Ensino fundamental completo (3) Ensino médio completo (4) Ensino médio incompleto

Comorbidades e hábitos de vida

1. Comorbidades prévias: (0) Não (1) Sim
Quais: (0) HAS (1) Diabetes Mellitus (2) Hipotireoidismo (3) Hipertireoidismo (4) Dislipidemia (5) Depressão (6) Diagnóstico de demência (7) Surdez (8) Deficiência de visão (9) Outros
2. Moradia prévia (0) Casa (1) Residência terapêutica
3. Autocuidados (higiene pessoal, alimentar-se, vestir-se) (0) dependente (1) independente
4. Tabagista (0) Não (1) Sim
5. Etilista (0) Não (1) Sim

<p>Escore de gravidade</p> <p>1. Valor do escore APACHE II na admissão da UTI _____</p>
<p>Origem</p> <p>Enfermaria (1) Centro cirúrgico (2) Semi Intensiva (3) Emergência (4) Residência Terapêutica (5) Outro Hospital</p>
<p>Tipo de internação</p> <p>Urgência/Emergência (1) Cirurgia eletiva</p> <p>1. Categoria diagnóstica - clínica (0) sepse (1) Renal (2) Neurológico (3) Trauma (4) Hepático (5) Cardiovascular (6) Digestivo (7) Pós PCR (8) Insuf. Respiratória (exceto sepse) (9) Hematológico (10) Oncológico (11) Choque séptico (12) Outra: _____</p> <p>2. Categoria diagnóstica – cirúrgica (0) Cirurgia torácica (1) Cirurgia cardíaca (2) Cirurgia Abdominal (3) Cirurgia urológica (4) Cirurgia Ortopédica (5) Cirurgia Vascular (6) Cirurgia de Coluna (7) Outra: _____</p>
<p>Durante internação na UTI</p> <p>1. Uso de opióides: (0) Não (1) Sim Durante quantos dias? _____</p> <p>2. Uso de Benzodiazepínicos: (0) Não (1) Sim Durante quantos dias? _____</p> <p>3. Uso de droga vasoativa : (0) Não (1) Sim Se sim quais? (0) Noradrenalina (1) Dobutamina (2) Nitroprussiato de sódio (3) Vasopressina</p> <p>4. Mobilização no leito: (0) Não (1) Sim</p> <p>5. Contensão física: (0) Não (1) Sim</p> <p>6. Uso de Hemodiálise: (0) Não (1) Sim Quantas sessões? _____</p>



Desfechos

1. Tempo de VM: _____ (dias)
 2. Tempo de internação na UTI: _____ (dias)
 3. Saída da UTI: (0) Morto (1) Vivo
 4. Evolução pós alta da UTI
 - 5.
- (0) Alta da enfermaria - Após quantos dias da alta na UTI? _____ (dias)
- (1) Óbito na enfermaria - Após quantos dias da alta na UTI? _____ (dias)
- (2) Ainda em hospitalização

1. Exames laboratoriais realizados durante a internação na UTI:

	Média dos valores	Maior valor	Menor valor
ph			
pO ₂			
pCO ₂			
Lactato			
Hemoglobina			
Ureia			
Creatinina			
Albumina			
Sódio			
Potássio			
Cloro			
Magnésio			
PCR			

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF	
---	---	---

Serviço de Neurologia do Hospital Universitário de Juiz de Fora
 Pesquisador Responsável: Thiago Cardoso Vale
 Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n – Santa Catarina
 CEP: 36036-110 Juiz de Fora – MG Telefone: 4009 5132
 E-mail: thiago.vale@uff.edu.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O paciente pelo qual o (a) senhor (a) é responsável está sendo convidado a participar de forma voluntária da pesquisa **“Incidência e fatores associados à subsíndrome *delirium* e ao *delirium* em pacientes com covid-19 em uma Unidade de Terapia Intensiva na cidade de Congonhas-MG”** durante o tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva. O *delirium* na UTI consiste em alterações agudas do nível de consciência como agitação, confusão mental, não saber onde estar e que antes da internação não existiam. E a subsíndrome *delirium* consiste em uma alteração mais leve do nível de consciência que o *delirium*. Essa avaliação será realizada por meio de escalas que serão diariamente aplicadas.

Nesta pesquisa pretendemos estudar as características como motivo da internação, gravidade da doença, medicamentos utilizados e dados relacionados com gênero, idade e avaliar se o *delirium* e a subsíndrome *delirium* interferiram na evolução da doença dos indivíduos que desenvolvem durante a internação na UTI a subsíndrome *delirium* e o *delirium*. O motivo que nos leva a estudar esse tema e que o *delirium* e a subsíndrome *delirium* podem interferir de forma desfavorável na evolução da doença que levou o paciente a ser internado na UTI, aumentando o tempo de internação e até a mortalidade. Então a compreensão da subsíndrome *delirium* e dos fatores como idade, hábitos de vida e a associação com a gravidade da doença e medicações utilizadas que levariam a progressão da subsíndrome *delirium* para o *delirium* pode favorecer um tratamento precoce na UTI com consequente melhora da qualidade de vida, menor tempo de internação e maior independência após a alta.

O paciente pelo qual o (a) senhor (a) é responsável será avaliado(a) diariamente, duas vezes ao dia, com a coleta dos dados epidemiológicos, clínicos e prognósticos, além da aplicação das escalas específicas da doença (conjunto de perguntas sobre o seu estado mental). Dados de seu prontuário físico e digital também serão coletados na Unidade de Terapia Intensiva na Associação Hospitalar Bom Jesus. Os riscos para o paciente serão mínimos como o incômodo no momento de aplicar as escalas e risco de perda de dados no momento da manipulação do prontuário físico e eletrônico. O acesso aos dados registrados em prontuário será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade. Asseguramos que os dados obtidos na pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista.

O pesquisador responsável tem o compromisso com a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente seu anonimato. Não haverá nenhuma interferência dele no tratamento do paciente e nenhum exame adicional será solicitado. A pesquisa contribuirá para maior conhecimento acerca das características clínicas e prognósticas da subsíndrome *delirium* e *delirium*.

Para participar deste estudo o paciente pelo qual o (a) senhor (a) é responsável não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para autorizar a participação ou recusá-la. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o paciente pelo qual o Sr. (a) é responsável é atendido pela pesquisadora ou outros membros da equipe da UTI, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(A) paciente pelo qual o Sr(a) é responsável não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de

consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Incidência e fatores de risco associados a conversão da subsíndrome *delirium* para *delirium* na Unidade de Terapia Intensiva” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo com a participação do _____ pelo qual sou responsável na pesquisa.

Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Congonhas, _____ de _____ de 2020.

_____	_____
Nome e assinatura do(a) responsável	Data
_____	_____
Nome e assinatura do(a) pesquisador	Data
_____	_____
Nome e assinatura da testemunha	Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina

CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217

APÊNDICE C – VERSÃO FINAL DO ARTIGO PUBLICADO PELO *JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE*



Article

Incidence Rate and Factors Associated with Delirium and Subsyndromal Delirium in Patients with COVID-19 in an Intensive Care Unit

Lara Helena Perpetuo ¹, Wellington Ferreira ², Danilo Jorge da Silva ³, Mauro Eduardo Jumo ⁴ and Thiago Cardoso Vale ^{3,*}

- ¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde, Faculdade de Medicina, Associação Hospitalar Bom Jesus de Congonhas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Congonhas 36415-000, MG, Brazil; larahcbp89@gmail.com
² Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis 35501-296, MG, Brazil
³ Programa de Pós-Graduação em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora 36036-900, MG, Brazil
⁴ Faculdade de Medicina, Fhemig, Belo Horizonte 30622-020, MG, Brazil; mejumo@gmail.com
 * Correspondence: thiagocardosovale@hotmail.com

Abstract: Background: Delirium subsyndrome (SSD) and delirium (DL) are known complications in the intensive care unit (ICU) and are associated with worse clinical outcomes. The aim of this study was to screen for SSD and DL in individuals with COVID-19 admitted to the ICU and to study the associated factors and clinical outcomes. Method: An observational, longitudinal study was conducted in the reference ICU for COVID-19. All admitted individuals with COVID-19 were screened for SSD and DL during their ICU stay using the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Individuals with SSD and/or DL were compared to those without SSD and/or DL. Results: Ninety-three patients were evaluated, of which 46.7% had SSD and/or DL. The incidence rate was 4.17 cases/100 person-days. Individuals with SSD and/or DL had higher severity of illness on admission to the ICU, as measured by the APACHE II score (median 16 versus 8 points, $p < 0.001$). SSD and/or DL were associated with longer ICU and hospital stays (median 19 versus 6 days, $p < 0.001$ and median 22 versus 7 days, $p < 0.001$, respectively). Conclusion: Individuals with SSD and/or DL had greater disease severity and longer ICU and hospital stays when compared to those without SSD and/or DL. This reinforces the importance of screening for consciousness disorders in the ICU.

Keywords: delirium; COVID-19; intensive care unit



Citation: Perpetuo, L.H.; Ferreira, W.; da Silva, D.J.; Jumo, M.E.; Vale, T.C. Incidence Rate and Factors Associated with Delirium and Subsyndromal Delirium in Patients with COVID-19 in an Intensive Care Unit. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 3789. <https://doi.org/10.3390/jcm12113789>

Academic Editor: William Hurford

Received: 26 April 2023

Revised: 17 May 2023

Accepted: 26 May 2023

Published: 31 May 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The first study of the incidence of neurological manifestations in patients with COVID-19 was conducted by a Chinese group from Wuhan and found an incidence of 36.4%, being more frequent in severe cases, reaching 45.5%. Neurological manifestations, including cerebrovascular diseases, disorders of consciousness, and musculoskeletal disorders, are related to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and are more severe in elderly and hypertensive patients [1]. In France, Helms et al. [2], in a case series of 58 cases of COVID-19 and SARS, observed psychomotor agitation when the use of neuromuscular-blocking agents was discontinued in 40 (69%) individuals. Twenty-six (65%) individuals had delirium at the screening examination.

A meta-analysis published in 2021, which included a total of 145,721 individuals in the 350 studies analyzed, indicated the association of neurological disorders and disease severity, with skeletal muscle weakness, disturbances of consciousness, and fatigue being the most common symptoms associated with severe cases. In the evaluation of the subgroup

of individuals older than 60 years, which included more than 3000 cases, more than one-third (34%) had mental confusion or delirium. In this subgroup, neurological manifestations were associated with increased mortality (OR 1.80, 95% CI 1.11–2.91) [3].

Delirium syndrome (DL) is among the numerous abnormalities present during the intensive care unit (ICU) stay and is associated with an increase in morbidity and mortality and a decrease in quality of life [4,5]. As defined in the fifth edition of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)* of the American Psychiatric Association, DL is “a disturbance of consciousness characterized by an acute onset and a fluctuating course of impaired cognitive functioning so that a patient’s ability to receive, process, store, and recall information is strikingly impaired” [6].

Subsyndromal delirium (SSD) is characterized by a change in mental status that is less intense than that of DL, including one or more symptoms of DL, without all the characteristics [7]. The incidence rate in previous studies ranged from 15.8 to 86.0%. Few studies have evaluated the incidence of conversion of a previous diagnosis of SSD to DL, which is estimated to occur in between 2.0 and 9.5% of cases [8–12].

Several factors contribute to the increased risk of neuropsychiatric complications in patients with COVID-19. These factors can be divided into four groups: viral factors, environmental factors, factors related to treatment, and factors related to the disease itself. An example of viral factors is the direct invasion of the CNS, which can lead to encephalopathy. Regarding the factors related to treatment, those include drugs used (antibiotics and corticosteroids), duration of mechanical ventilation (MV), deep sedation, and immobilization in bed. In addition, factors related to the disease itself include fever, dehydration, hypoxemia, and cytokine storm, while the environmental factors imposed by the pandemic include isolation and separation from the family [13].

The prevalence rate of DL in patients with COVID-19 varies between 12 and 84%. Such disparity in the rate reflects the challenges in the recognition and diagnosis of the syndrome [14]. A meta-analysis of 48 studies showed a prevalence of DL of 24.3% with an incidence of 32.4% and mortality of 44.5% [13]. The occurrence of DL increases in patients with severe manifestations of the disease, such as in the case of acute respiratory distress syndrome (ARDS), with rates of 60.0 to 85.3% for patients admitted to the ICU [2,15].

DL prevention includes nonpharmacological and pharmacological strategies. Among the nonpharmacological strategies are provision of clocks and calendars to provide temporal orientation, cognitive stimulation with friends and family visits whenever possible, early out-of-bed mobilization of patients and avoidance of physical restraints, visual and hearing aids for patients with these impairments, use of transcutaneous neuromuscular electrical stimulators, noise control (reducing alarms of infusion pumps, monitors, and conversations between employees), and ambient light control to improve quality of sleep, avoidance of problematic medications and medical complications, and management of pain [16]. All these strategies are multimodal and require structural changes in the ICUs and team involvement. Regarding pharmacological strategies, available evidence does not support the use of medications to prevent DL. However, cholinesterase inhibitors, antipsychotic agents, gabapentin and analgesics, dexmedetomidine, and melatonin have all been tried [17]. A randomized double-blind study published in 2018 evaluated the use of dexmedetomidine at low doses (from 0.2 to a maximum of 0.7 mcg/kg/h with titrations targeting a Richmond Agitation–Sedation Scale (RASS) score of –1), which proved to be effective for the prevention of DL (relative risk 0.44 and 95% confidence interval 0.23 to 0.82; $p = 0.006$) [18]. In a systematic review that evaluated the use of melatonin in an attempt to control the circadian cycle and improve sleep quality to prevent DL, there was no significant reduction in the incidence of DL in ICUs [19].

Understanding SSD and DL and the associated sociodemographic and clinical factors that could potentially lead to poor outcomes may favor their early identification and treatment, with a consequent reduction in their incidence, resulting in a shorter hospital stay combined with an improved quality of life and greater independence after discharge [13]. The objective of this study was to evaluate the incidence of SSD and DL together with their

associated factors and evaluate the following clinical outcomes: duration of mechanical ventilation (MV), length of ICU stay, length of hospital stay, and mortality.

2. Materials and Methods

2.1. Design

This study is characterized as quantitative, observational, longitudinal research, carried out through the collection and analysis of data from patients hospitalized in an ICU study location.

2.2. Study Location

The study was conducted in the ICU of Associação Hospitalar Bom Jesus (AHBJ), located in the city of Congonhas, MG, Brazil. Data collection occurred for a period of one year (20 October 2020 to 20 October 2021) and was performed twice a day (08:00 h and 20:00 h). Nurses on duty, previously trained to apply the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), RASS, and Behavioral Pain Scale (BPS) scales, collected the data during the day and night shifts.

2.3. Assessment Instruments

The ICDSC [20], which was developed based on the DL diagnostic criteria of the fourth edition of the DSM, was used for screening [21]. The scale consists of the evaluation of eight variables: attention/orientation, hallucinations, level of consciousness, psychomotor agitation, speech and mood disorder, sleep–wake cycle, and symptom fluctuation. Each item has a value of 1 point, and the total score can range from 0 to 8 points, with a cutoff point greater than or equal to 4 for the diagnosis of DL. Scores between 1 and 3 are classified as SSD. The RASS and BPS were also applied to assess each patient's level of consciousness and/or sedation and the presence of pain, respectively [22]. The scales were validated for the Brazilian population in 2008 [23] and 2017 [24], respectively.

2.4. Sample

A total of 632 patients were admitted to the hospital and had later a confirmed diagnosis of COVID-19 during the period of the study. Out of 632, 135 individuals (21.4%) were screened at the ICU and 93 (14.7%) fulfilled the inclusion criteria for the study. The inclusion criteria were individuals admitted to the ICU with suspected COVID-19 and later confirmed by RT-PCR for SARS-CoV-2; age > 18 years; and agreement of a family member or guardian of the patient to participate in the study. The exclusion criteria were individuals suspected of COVID-19 not confirmed by RT-PCR for SARS-CoV-2; individuals without complete data in the screening scales; presence of coma or deep sedation with a score of -4 or -5 on the RASS scale; and patients unable to complete the scales (severe dementia).

The study sample was divided into two groups: individuals diagnosed with COVID-19 who did not have SSD and/or DL, and individuals with COVID-19 who had SSD and/or DL at some point during ICU admission. Once included in the study, the patients were followed until the final outcome: death or hospital discharge.

2.5. Data Collection

To analyze and establish correlations between the factors associated with the development of SSD and DL, several variables were defined, such as sociodemographic characteristics; severity of the clinical condition at the time of admission to the ICU; and laboratory tests and clinical outcomes that have already been shown to be determinants for the studied conditions [8,25]. The collected data were organized into a specific questionnaire. It was applied within 24 h of admission to the ICU.

2.6. Statistical Methods

The incidence rate is expressed in cases/100 person-days and was calculated by dividing the new cases by the sum of persons-time at risk multiplied by 100. All continuous

variables are presented as medians and interquartile ranges (IQRs), and the frequencies of the categorical variables were calculated by direct counting and as percentages. Comparisons between continuous variables were performed using the Mann–Whitney test or the Wilcoxon signed rank test for independent and paired variables, respectively. The association between categorical variables was tested using the chi-square or Fisher's exact method. The critical p value for rejecting the null hypotheses was 0.05. All analyses were performed using SPSS statistics software, version 22.0.

2.7. Ethical Considerations

The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of UFJF under number CAAE: 30752120.0.0000.5133. Those responsible for the patients received and signed an informed consent form upon admission of the patient to the ICU.

3. Results

The initial study population consisted of 210 patients. Of these, 38 (18.1%) were not screened using the ICDSC scale, either due to a stay of less than 24 h or due to inapplicability of the scale, thus resulting in sample loss. Therefore, 172 patients were screened for SSD and/or DL during hospitalization. After obtaining the RT-PCR results for SARS-CoV-2, 37 screened patients were excluded from the study because they were negative for SARS-CoV-2.

Of the 135 patients positive for COVID-19, 42 were excluded from the study: 3 due to previously diagnosed dementia and 39 because they were using neuromuscular-blocking agents or had a RASS score equal to -4 or -5 until death, making it impossible to detect signs of SSD and/or DL. A total of 93 patients were evaluated, of whom 25 (26.9%) had a diagnosis of SSD, 18 (19.3%) had DL, and 50 (53.8%) did not have SSD and/or DL (Figure 1). A conversion from SSD to DL was observed in 8 patients.

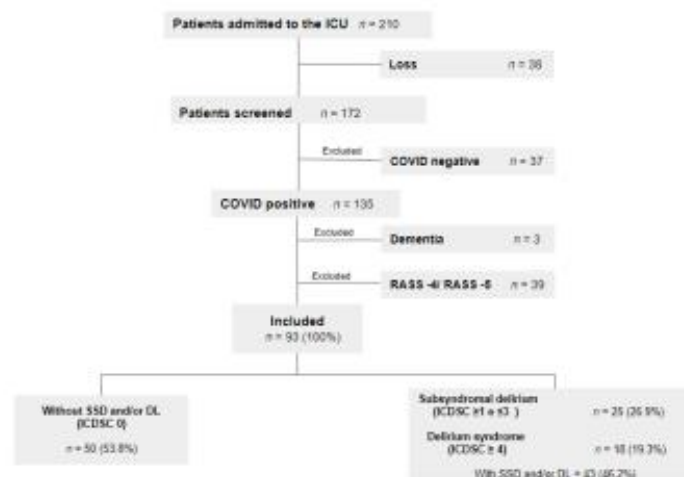


Figure 1. Population diagram with eligibility criteria. Abbreviations: SSD, subsyndromal delirium; DL, delirium; ICDSC, Intensive Care Delirium Screening Checklist; RASS, Richmond Agitation–Sedation Scale. ICU, Intensive Care Unit.

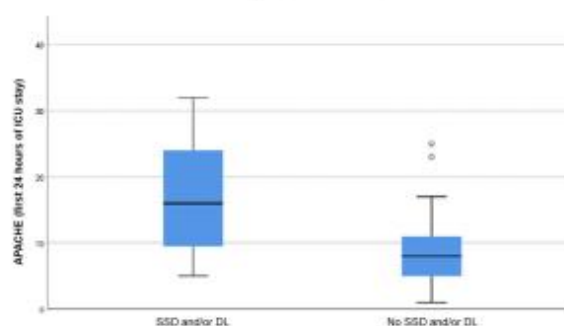
Individuals in the group diagnosed with SSD and/or DL had a median age of 62 years with an IQR of 23 years. For the group without SSD and/or DL, the median age was 55 years (IQR 27), $p = 0.06$. Other aspects of the population profile are described in Table 1.

Table 1. Population profile of the group of patients with subsyndromal delirium and/or delirium and the group of patients without subsyndromal delirium and/or delirium.

Variables	Categories	SSD and/or DL			No SSD and/or DL			p
		n	%	25th–75th	n	%	25th–75th	
Sex	Male	27	62.8		37	74		0.250 *
	Feminine	16	37.2		13	26		
Age		62 (23) *		52–35	55 (27) *		42.5–69.5	0.055 **
	75 years or less	10	23.3		8	16		0.377 *
	over 75 years	33	76.7		42	84		
Education level	Illiterate	7	16.3		4	8		
	Complete elementary education	15	34.9		15	30		0.200 *
	Incomplete elementary education	8	18.6		11	22		
	Complete high school	9	20.9		19	38		
Systemic arterial hypertension	Incomplete high school	4	9.3		1	2		
	Yes	20	46.5		19	38.0		0.407 *
Diabetes mellitus	Yes	18	41.9		13	26.0		0.106 *

Abbreviations: SSD, subsyndromal delirium; DL, delirium. * Median values (IQR). * p-value for χ^2 or Fischer's exact tests. ** p-value for Mann-Whitney's test. p considered significant < 0.05.

The incidence rate of SSD and/or DL was 4.17 cases/100 person/day (4.17%). It took a median of 6.0 ± 14.0 (3.5–17.0) days after hospital admission for the development of SSD and/or DL. The median Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II (APACHE II) score in the first 24 h of hospitalization for patients with SSD and/or DL was 16.0 ± 15.0 (9.0–24.0) points, significantly higher than the score for patients without SSD and/or DL, with a median of 8.0 ± 6.0 (5.0–11.0) points, $p < 0.001$ (Figure 2). Eight patients (18.6%) had tracheostomy when SSD/DL was diagnosed. These patients took a mean of 17.0 ± 5.0 days (15–20) from the ICU admission until tracheostomy and remained with the tracheostomy for a mean of 16.0 ± 5.0 days (14.5–19.5).

**Figure 2.** Score on the APACHE II scale in the first 24 h of admission to the ICU. SSD: subsyndromal delirium; DL: delirium; ICU: intensive care unit; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II.

Laboratory tests were conducted on the day that the individuals presented SSD and/or DL and on the day of admission for patients in the control group. Partial pressure of carbon dioxide ($p\text{CO}_2$), sodium, potassium, hemoglobin, and urea were significantly different between the two groups. In contrast, the other laboratory parameters, namely lactate, serum magnesium, hydrogenic potential (pH), creatinine, and C-reactive protein, were not significantly different between the study populations, as detailed in Table 2. Thirty-three (76.7%) patients with SSD and/or DL used a benzodiazepine at some point during hospitalization. We did not observe a significant association between the development of SSD and/or DL with the use of benzodiazepine in our sample ($p = 0.309$). None of our patients had physical restraints prior to the development of SSD and/or DL.

Table 2. Difference in laboratory variables between the group of patients with subsyndromal delirium and/or delirium and the group of patients without subsyndromal delirium and/or delirium.

Variables	SSD and/or DL		No SSD and/or DL		p *
	Median (IQR)	25th–75th	Median (IQR)	25th–75th	
pH	7.4 (0.1)	7.4–7.5	7.4 (0.1)	7.4–7.5	0.228
pCO ₂ (mmHg)	41.5 (12.0)	36.0–48.0	37.5 (8.0)	33.0–41.0	0.028
Lactate (mg/dL)	14.0 (4.8)	10.2–15.0	12.5 (7.0)	10.0–17.0	0.801
Hemoglobin (g/dL)	11.1 (4.2)	8.5–12.7	13.1 (2.1)	12.4–14.5	<0.001
Urea (mg/dL)	69.5 (44.5)	44.7–89.2	46.5 (27.5)	31.8–59.3	0.002
Creatinine (mg/dL)	1.0 (0.7)	0.8–1.5	0.9 (0.3)	0.8–1.1	0.326
Sodium (mEq/L)	137.0 (7.5)	133.8–141.3	135.0 (4.0)	133.0–137.0	0.027
Potassium (mEq/L)	3.8 (0.8)	3.3–4.1	4.1 (1.1)	3.6–4.7	0.017
Magnesium (mg/dL)	1.8 (0.4)	1.6–2.0	1.9 (0.4)	1.7–2.1	0.651
CRP (mg/L)	76.7 (38.3)	56.8–95.1	83.5 (71.7)	43.6–115.3	0.449

Abbreviations: SSD, subsyndromal delirium; DL, delirium; pH, hydrogenic potential; pCO₂, partial pressure of carbon dioxide; CRP, C-reactive protein; IQR, interquartile range. * p-value for Mann-Whitney's test. p considered significant < 0.05.

The outcomes analyzed were length of ICU stay, length of hospital stay, and duration of MV (Table 3). The length of ICU stay and hospital stay were significantly longer in the group with SSD and/or DL. Thirty-one (72.1%) patients with SSD and/or DL and thirteen (26.0%) patients without SSD and/or DL were on MV. The risk for development of SSD and/or DL when placed on MV was 2.88 times higher when compared to those not placed on MV ($p < 0.001$; CI 95% 1.70–4.88). The duration of MV was not different between the sample and control groups ($p = 0.847$). Regarding mortality, of the 92 patients evaluated (43 who developed SSD and/or DL and 49 without SSD and/or DL), there was no significant difference between the sample and control groups, with 11 and 10 deaths, respectively.

Table 3. Clinical outcomes: length of ICU stay, length of hospital stay, duration of mechanical ventilation and mortality between groups.

Variables	SSD and/or DL		No SSD and/or DL		p
	Median (IQR) or n	25th–75th	Median (IQR) or n	25th–75th	
Length of ICU stay (days)	19.0 (28)	10.0–38.0	6.0 (7.7)	3.8–11.5	<0.001 *
Length of hospital stay (days)	22.0 (27)	13.5–40.5	7.0 (6)	6.0–12.0	<0.001 *
Duration of mechanical ventilation (days)	14.0 (21)	7.0–28.0	14.0 (13.5)	9.5–23.0	0.847 *
Mortality	11 ^a		10 ^a		0.555 **

Abbreviations: SSD, subsyndromal delirium; DL, delirium; IQR, interquartile range. ^a absolute values. * p-value for Mann-Whitney's test. ** p-value for χ^2 test. p considered significant < 0.05. ICU: intensive care unit

4. Discussion

In this study, individuals with COVID-19 with SSD and/or DL were compared with those without SSD and/or DL, and there was no statistically significant difference regarding age, education level, and comorbidities analyzed. The incidence rate of SSD and/or DL was 4.17 cases/100 person-day (4.17%). The APACHE II score was used to assess the severity of the individuals admitted to the ICU, and there was a significant association between SSD and/or DL and disease severity. The abnormal laboratory tests that were relevant in the comparison between the groups were pCO₂, Hb, and urea. Regarding the clinical outcomes studied, there was no statistical significance in the duration of MV and mortality, but the length of ICU stay and hospital stay were longer in individuals who presented cognitive changes. Data were collected mostly during the second wave of the COVID-19 pandemic in Brazil, which lasted until 30 April 2021. The Brazilian hospital system suffered

from a scarcity of resources, especially related to drugs such as analgesics, sedatives, and neuromuscular blockers, which had to be substituted to second-line agents.

The ICDSC has a sensitivity of 99% and specificity of 64%, with an area under the ROC (receiver operating characteristic) curve of 0.9 [20]. The ICDSC scale was validated for Portuguese with a sensitivity of 96.0%, specificity of 72.4%, and a high accuracy based on the DSM-IV criteria, with an area under the ROC curve of 0.91 [26]. The scale can be quickly applied, lasting around one to two minutes, appropriate for SSD and/or DL screening in ICUs by previously trained physicians, nurses, and residents [20,22,27,28], especially during the pandemic, when the team was submitted to a high workload.

Few cohort studies have evaluated DL only in critically ill patients with COVID-19 admitted to ICUs. The incidence of DL in this population of critically ill individuals ranged from 51.4% to 84.0% [2,15,29,30]. The literature lacks reports of SSD in COVID-19. In a Japanese study performed in general (medical and surgical) ICUs involving 380 hospitalized individuals followed for six months, the incidence of SSD was 33.9%, the incidence of DL was 15.8%, and the conversion of SSD to DL was 9.5% [8]. Another Canadian cohort involving 537 individuals admitted to general ICUs for one year showed the presence of SSD and DL in 33.3% and 35.2% of cases, respectively [8].

Regarding the prevalence of DL in patients with COVID-19, a retrospective cohort study reported DL as the sixth most common sign or symptom of COVID-19. In addition, advanced age (>75 years) was reported as the main risk factor for the development of DL during hospitalization due to SARS-CoV-2 infection. Another retrospective study of the prevalence of DL in elderly patients with COVID-19 showed that the median age was 86 years, indicating advanced age as a factor correlated with the onset of DL during COVID-19. In our study, the median age of patients diagnosed with SSD and/or DL was 62 years (IQR 23 years), which was not significantly different from the group without SSD and/or DL, with a median of 55 years (IQR 27 years); therefore, age did not affect the onset of SSD and/or DL in our study. The absence of this association contradicts some studies that indicate a higher incidence of SSD in older populations, with an age over 65 years as an important risk factor for the onset of the condition. Fong et al. highlighted that age over 65 years is a risk factor for DL and that the incidence may increase to 70–87% in patients admitted to the ICU [31]. In addition, in a more recent study by Hsieh et al., age above 75 years was established as a risk factor for the development of DL, with an increase in DL in this age group mainly due to greater longevity of the population, better quality of life, and advances in palliative treatments [32]. A possible explanation for the development of SSD and/or DL in younger patients (<65 years) in our study is the multifactorial nature: including the association of previous comorbidities, severity of the condition, and diagnosis of COVID-19, a syndrome that, based on several mechanisms mentioned later, may be the cause of SSD and/or DL.

Our study showed that individuals who presented with DL during the ICU stay were admitted with more severe clinical manifestations of the disease. The association of DL with disease severity has been described in studies with different populations, including people with COVID-19 [29,33–37]. Among the evaluated clinical outcomes in our study, the length of ICU stay was longer for patients with SSD and/or DL, as was the length of hospital stay, which increased more than three-fold. These findings corroborate the evidence presented by other studies [29,30,36,38] such as that performed by Khan et al., a retrospective study that included 268 patients with COVID-19, of whom 215 (80.2%) had DL and a longer ICU stay [36].

Regarding mortality, there was no significant difference between the groups in our study. A cohort study conducted by Williamson et al., who studied DL in 213 ICU patients with COVID-19, found that DL was associated with longer duration of MV, longer ICU stay, and worsening of functionality; however, there was no difference in mortality between the populations with and without DL ($p = 0.17$) [29]. An Italian study that performed a retrospective analysis of hospitalized individuals with COVID-19 who presented DL found, in the univariate analysis, that mortality worsened (57 versus 30%; $p < 0.001$); however, in the

multivariate regression analysis, there were confounding factors such as respiratory disease, which did not allow DL to be considered an independent predictor of mortality [37]. In the multicenter study by Pun et al., cited above, of the 2088 individuals studied, 601 (28.8%) died within 28 days, and most of the deaths occurred in the ICU [35]. There are studies that present mortality as an independent risk for DL, but the population of these studies is mostly hospitalized patients, including in wards and ICUs [3,38]. Our study population was recruited from the ICU, where individuals have the most severe manifestations of the disease, and this may have contributed to the lack of a significant difference.

One of the limitations of our study is the fact that the cohort was obtained from a single health center with only 10 ICU beds; therefore, the findings cannot be generalized to other institutions in the state or country. The sample was biased because it was exclusively selected from the ICU, where patients with more severe manifestations of COVID-19, especially ARDS, are found. In addition, we did not exclude patients in a state of shock, which could have also impaired the mental status. Assessment of capillary refill time could have been an easy and rapid tool [39] to detect hypoperfusion in our sample, instead of the lactate level [40]. We used a specific questionnaire, not externally validated prospectively, to analyze the factors associated with the development of SSD and/or DL, which reduced the precision of the data collected.

5. Conclusions

In this study, the incidence rate of SSD and DL in individuals with COVID-19 admitted to the ICU of Congonhas from October 2020 to October 2021 was 4.17 cases/100 person-days. SSD and DL were associated with the severity of COVID-19 in individuals at the time of admission to the ICU, longer ICU and hospital stays, and there was no association with MV time and mortality. In the pandemic scenario, screening for SSD and DL is important to initiate early treatment, reduce hospital costs, and increase bed turnover.

Author Contributions: Conceptualization, L.H.P., M.E.J. and T.C.V.; methodology, L.H.P., W.F. and D.J.d.S.; software, D.J.d.S.; validation, L.H.P., W.F., D.J.d.S., M.E.J. and T.C.V.; formal analysis, D.J.d.S.; investigation, L.H.P. and W.F.; resources, L.H.P. and W.F.; writing—original draft preparation, L.H.P.; writing—review and editing, L.H.P. and W.F.; supervision, M.E.J. and T.C.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Research and Ethics Committee of Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (protocol code CAAE 39752120.0.0000.5133).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* **2020**, *77*, 683–690. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Helms, J.; Kremer, S.; Mendji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Kummerlen, C.; Collange, O.; Boulay, C.; Fafi-Kremer, S.; Ohana, M.; et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 2268–2270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Misra, S.; Kolappa, K.; Prasad, M.; Radhakrishnan, D.; Thakur, K.T.; Solomon, T.; Michael, B.D.; Winkler, A.S.; Beghi, E.; Guekht, A.; et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19. *Neurology* **2021**, *97*, e2269–e2281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ely, E.W.; Shintani, A.; Truman, B.; Speroff, T.; Gordon, S.M.; Harrell, F.E., Jr.; Inouye, S.K.; Bernard, G.R.; Dittus, R.S. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA* **2004**, *291*, 1753–1762. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Girard, T.D.M.; Jackson, J.C.P.; Pandharipande, P.P.M.; Pun, B.T.M.; Thompson, J.L.; Shintani, A.K.; Gordon, S.M.P.; Canonic, A.E.; Dittus, R.S.; Bernard, G.R.; et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit. Care Med.* **2010**, *38*, 1513–1520. [[CrossRef](#)]

6. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 5th ed.; Artmed Editora: Porto Alegre, Brazil, 2014.
7. Cole, M.G.; Ciampi, A.; Belzile, E.; Dubuc-Sarrasin, M. Subsyndromal delirium in older people: A systematic review of frequency, risk factors, course and outcomes. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2012**, *28*, 771–780. [\[CrossRef\]](#)
8. Yamada, C.; Iwawaki, Y.; Harada, K.; Fukui, M.; Morimoto, M.; Yamanaka, R. Frequency and risk factors for subsyndromal delirium in an intensive care unit. *Intensiv. Crit. Care Nurs.* **2018**, *47*, 15–22. [\[CrossRef\]](#)
9. Bastos, A.S.; Beccaria, L.M.; Da Silva, D.C.; Barbosa, T.P. Identification of delirium and subsyndromal delirium in intensive care patients. *Rev. Bras. Enferm.* **2019**, *72*, 463–467. [\[CrossRef\]](#)
10. Brummel, N.E.; Boehm, L.M.; Girard, T.D.; Pandharipande, P.P.; Jackson, J.C.; Hughes, C.G.; Patel, M.B.; Han, J.H.; Vasilevskis, E.E.; Thompson, J.L.; et al. Subsyndromal delirium and institutionalization among patients with critical illness. *Am. J. Crit. Care* **2017**, *26*, 447–455. [\[CrossRef\]](#)
11. Breu, A.; Stransky, M.; Metterlein, T.; Werner, T.; Trabold, B. Subsyndromal delirium after cardiac surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* **2015**, *49*, 207–212. [\[CrossRef\]](#)
12. Ouimet, S.; Riker, R.; Bergeon, N.; Cossette, M.; Kavanagh, B.; Skrobik, Y. Subsyndromal delirium in the ICU: Evidence for a disease spectrum. *Intensiv. Care Med.* **2007**, *33*, 1007–1013. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Shao, S.-C.; Lai, C.-C.; Chen, Y.-H.; Chen, Y.-C.; Hung, M.-J.; Liao, S.-C. Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* **2021**, *50*, 1445–1453. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. White, L.; Jackson, T. Delirium and COVID-19: A narrative review of emerging evidence. *Anaesthesia* **2022**, *77*, 49–58. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Helms, J.; Kremer, S.; Merdji, H.; Schenck, M.; Severac, F.; Clere-Jehl, R.; Studer, A.; Radosavljevic, M.; Kummerlen, C.; Monnier, A.; et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: A cohort analysis of ICU patients. *Crit. Care* **2020**, *24*, 1–11. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Luetz, A.; Grunow, J.J.; Mörgeli, R.; Rosenthal, M.; Weber-Carstens, S.; Weiss, B.; Spies, C. Innovative ICU Solutions to Prevent and Reduce Delirium and Post-Intensive Care Unit Syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *40*, 673–686. [\[CrossRef\]](#)
17. Kotfis, K.; Marra, A.; Ely, E.W. ICU delirium—A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol. Intensiv. Ther.* **2018**, *50*, 160–167. [\[CrossRef\]](#)
18. Skrobik, Y.; Duprey, M.S.; Hill, N.S.; Devlin, J.W. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *197*, 1147–1156. [\[CrossRef\]](#)
19. Aiello, G.; Cuocina, M.; La Via, L.; Messina, S.; Attaguile, G.A.; Cantarella, G.; Sanfilippo, F.; Bernardini, R. Melatonin or Ramelteon for Delirium Prevention in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 435. [\[CrossRef\]](#)
20. Bergeron, N.; Dubois, M.-J.; Dumont, M.; Dial, S.; Skrobik, Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensiv. Care Med.* **2001**, *27*, 859–864. [\[CrossRef\]](#)
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed.; APA: Washington, DC, USA, 1994.
22. Devlin, J.W.; Skrobik, Y.; Gélinas, C.; Needham, D.M.; Slooter, A.J.C.; Pandharipande, P.P.; Watson, P.L.; Weinhouse, G.L.; Nunnally, M.E.; Rochweg, B.; et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, e825–e873. [\[CrossRef\]](#)
23. Nassar, A.P., Jr.; Pires Neto, R.C.; Figueiredo, W.B.D.; Park, M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med. J.* **2008**, *126*, 215–219. [\[CrossRef\]](#)
24. Azevedo-Santos, I.F.; Alves, I.G.N.; Neto, M.L.D.C.; Badauê-Passos, D.; Santana-Filho, V.J.; De Santana, J.M. Validação da versão Brasileira da Escala Comportamental de Dor (Behavioral Pain Scale) em adultos sedados e sob ventilação mecânica. *Braz. J. Anesthesiol.* **2017**, *67*, 271–277. [\[CrossRef\]](#)
25. Van den Boogaard, M.; Pickkers, P.; Slooter, A.J.C.; Kuiper, M.A.; Spronk, P.E.; Van Der Voort, P.H.J.; Van Der Hoeven, J.G.; Donders, R.; van Achterberg, T.; Schoonhoven, L. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. *BMJ* **2012**, *344*, e420. [\[CrossRef\]](#)
26. Gusmao-Flores, D.; Salluh, J.I.F.; Pizzol, F.D.; Ritter, C.; Tomasi, C.D.; De Lima, M.A.S.D.; Santana, L.R.; Lins, R.M.P.; Lemos, P.P.; Serpa, G.V.; et al. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics* **2011**, *66*, 1917–1922.
27. Neto, A.S.; Nassar, A.P.; Cardoso, S.O.; Manetta, J.A.; Pereira, V.G.; Espósito, D.C.; Damasceno, M.C.; Slooter, A.J. Delirium screening in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **2012**, *40*, 1946–1951. [\[CrossRef\]](#)
28. Carvalho, J.P.L.M.; De Almeida, A.R.P.; Gusmao-Flores, D. Delirium rating scales in critically ill patients: A systematic literature review. *Rev. Bras. Ter. Intensiv.* **2013**, *25*, 148–154. [\[CrossRef\]](#)
29. Williamson, C.A.; Faiver, L.; Nguyen, A.M.; Ottenhoff, L.; Rajajee, V. Incidence, Predictors and Outcomes of Delirium in Critically Ill Patients With COVID-19. *Neurohospitalist* **2021**, *12*, 31–37. [\[CrossRef\]](#)
30. Jäckel, M.; Aicher, N.; Biever, P.M.; Heine, L.; Bemtgen, X.; Rilinger, J.; Zotzmann, V.; Supady, A.; Stachon, P.; Wengenmayer, T.; et al. Delirium in Critically Ill Patients with and without COVID-19—A Retrospective Analysis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4412. [\[CrossRef\]](#)

31. Fong, T.G.; Tulebaev, S.R.; Inouye, S.K. Delirium in elderly adults: Diagnosis, prevention and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* **2009**, *5*, 210–220. [[CrossRef](#)]
32. Hshieh, T.T.; Inouye, S.K.; Oh, E.S. Delirium in the Elderly. *Clin. Geriatr. Med.* **2020**, *36*, 183–199. [[CrossRef](#)]
33. Van Rompaey, B.; Elseviers, M.M.; Schuurmans, M.J.; Shortridge-Baggett, L.M.; Truijen, S.; Bossaert, L. Risk factors for delirium in intensive care patients: A prospective cohort study. *Crit. Care* **2009**, *13*, R77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Ouimet, S.; Kavanagh, B.P.; Gottfried, S.B.; Skrobik, Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensiv. Care Med.* **2006**, *33*, 66–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Pun, B.T.; Badenes, R.; La Calle, G.H.; Orun, O.M.; Chen, W.; Raman, R.; Simpson, B.-G.K.; Wilson-Linville, S.; Olmedillo, B.H.; de la Cueva, A.V.; et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): A multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 239–250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Khan, S.H.; Lindroth, H.; Perkins, A.J.; Jamil, Y.; Wang, S.; Roberts, S.; Farber, M.; Rahman, O.; Gao, S.; Marcantonio, E.R.; et al. Delirium Incidence, Duration, and Severity in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019. *Crit. Care Explor.* **2020**, *2*, e0290. [[CrossRef](#)]
37. Ticinesi, A.; Cerundolo, N.; Parise, A.; Nouvenne, A.; Prati, B.; Guerra, A.; Lauretani, F.; Maggio, M.; Meschi, T. Delirium in COVID-19: Epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clin. Exp. Res.* **2020**, *32*, 2159–2166. [[CrossRef](#)]
38. Garcez, F.B.; Aliberti, M.J.R.; Poco, P.C.E.; Hiratsuka, M.; Takahashi, S.D.F.; Coelho, V.A.; Salotto, D.B.; Moreira, M.L.V.; Jacob-Filho, W.; Avelino-Silva, T.J. Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2020**, *68*, 2440–2446. [[CrossRef](#)]
39. La Via, L.; Sanfilippo, F.; Continella, C.; Triolo, T.; Messina, A.; Robba, C.; Astuto, M.; Hernandez, G.; Noto, A. Agreement between Capillary Refill Time measured at Finger and Earlobe sites in different positions: A pilot prospective study on healthy volunteers. *BMC Anesthesiol.* **2023**, *23*, 30. [[CrossRef](#)]
40. Kattan, E.; Castro, R.; Vera, M.; Hernández, G. Optimal target in septic shock resuscitation. *Ann. Transl. Med.* **2020**, *8*, 789. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.