







Luciana Leal do Rego<sup>2</sup>, Jorge Ibrain Figueira Salluh<sup>1</sup>, Vicente Cés de Souza-Dantas<sup>1</sup>, José Roberto Lapa e Silva<sup>2</sup>, Pedro Póvoa<sup>3</sup>, Rodrigo Bernardo Serafim<sup>1</sup>

1. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.

## Gravidade do *delirium* e desfechos de pacientes críticos com COVID-19

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar como a gravidade do *delirium* afeta pacientes graves com COVID-19 e sua associação com os desfechos.

**Métodos:** Estudo de coorte prospectivo realizado em duas unidades de terapia intensiva terciárias no Rio de Janeiro (RJ). Os pacientes com COVID-19 foram avaliados diariamente durante os primeiros 7 dias de internação na unidade de terapia intensiva usando a escala de agitação e sedação de Richmond, a *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit* (CAM-ICU) e a *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit-7* (CAM-ICU-7). A gravidade do *delirium* foi correlacionada com os desfechos e a mortalidade em 1 ano.

**Resultados:** Entre os 277 pacientes com COVID-19 incluídos, o *delirium* ocorreu em 101 (36,5%) durante os primeiros 7 dias de internação na unidade de terapia intensiva e foi associado a maior tempo de internação na unidade de terapia intensiva em dias (IQ: 13 [7 - 25] *versus* 6 [4 - 12];  $p < 0,001$ ), maior mortalidade hospitalar (25,74% *versus* 5,11%;  $p < 0,001$ ) e maior mortalidade

em 1 ano (5,3% *versus* 0,6%,  $p < 0,001$ ). O *delirium* foi classificado pela CAM-ICU-7 em termos de gravidade, e escores maiores foram associados à maior mortalidade hospitalar (17,86% *versus* 34,38% *versus* 38,46%, IC95%, valor de  $p < 0,001$ ). O *delirium* grave foi associado a um risco maior de progressão ao coma (RC de 7,1; IC95% 1,9 - 31,0;  $p = 0,005$ ) e à ventilação mecânica (RC de 11,09; IC95% 2,8 - 58,5;  $p = 0,002$ ) na análise multivariada, ajustada por gravidade e fragilidade

**Conclusão:** Em pacientes internados com COVID-19 na unidade de terapia intensiva, o *delirium* foi fator de risco independente para o pior prognóstico, incluindo mortalidade. A gravidade do *delirium* avaliada pela CAM-ICU-7 durante a primeira semana na unidade de terapia intensiva foi associada a desfechos desfavoráveis, incluindo a progressão ao coma e à ventilação mecânica.

**Descritores:** *Delirium*; COVID-19; Infecções por coronavírus; Estado terminal; Escalas de graduação psiquiátrica; Inquéritos e questionários; Fatores de risco; Prognóstico; Resultado de cuidados críticos; Unidades de terapia intensiva

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 7 de julho de 2023  
Aceito em 3 de outubro de 2023

#### Autor correspondente:

Rodrigo Bernardo Serafim  
Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino  
Rua Diniz Cordeiro, 30 - Botafogo  
CEP: 22281-100, Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
E-mail: rodrigobernserafim@gmail.com

**Editor responsável:** Antonio Paulo Nassar Jr.

**DOI:** 10.5935/2965-2774.20230170-pt

### INTRODUÇÃO

Além de manifestações pulmonares e insuficiência respiratória aguda, a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) pode causar condições neurológicas,<sup>(1)</sup> incluindo encefalopatia, *delirium* e coma.<sup>(2-5)</sup> Um efeito direto do vírus no sistema nervoso central, a liberação de citocinas inflamatórias e a ativação da cascata de coagulação são alguns dos mecanismos subjacentes às complicações neurológicas da COVID-19.<sup>(6)</sup> Além disso, pacientes graves com COVID-19 são frequentemente expostos a hipoxemia, sedação profunda, corticosteroides sistêmicos,<sup>(3,7)</sup> restrições de visitas familiares e ventilação mecânica (VM) prolongada,<sup>(8)</sup> que são fatores de risco bem descritos para ocorrência de *delirium* em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>(3,9-11)</sup> A ocorrência de *delirium* tem associação bem documentada com desfechos desfavoráveis ao paciente, como aumento do tempo de internação na UTI, declínio



cognitivo, depressão, síndrome pós-cuidados intensivos e maior mortalidade em curto prazo.<sup>(12-14)</sup> A gravidade e a duração do *delirium* também estão independentemente associadas a maiores mortalidade e morbidade na UTI.<sup>(15,16)</sup>

Embora existam muitos estudos que avaliem a incidência e o impacto do *delirium* em pacientes graves com COVID-19,<sup>(14,17,18)</sup> poucos se concentraram na gravidade do *delirium* nesse cenário.<sup>(5,13,19)</sup> Assim o objetivo do presente estudo foi investigar como a gravidade do *delirium* afeta pacientes graves com COVID-19 e sua associação com os desfechos.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo e participantes

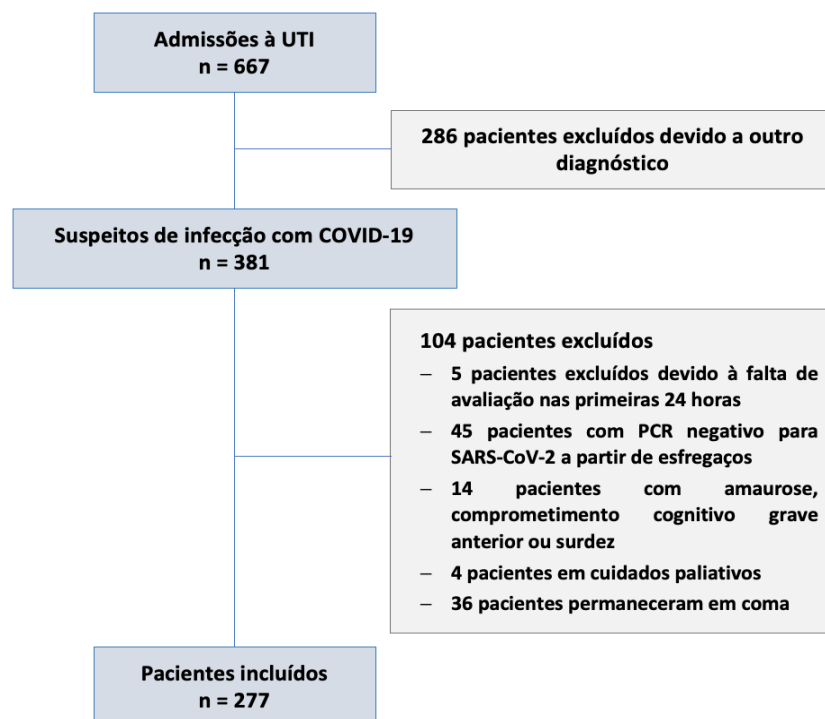
Realizamos um estudo de coorte prospectivo nas UTIs de dois hospitais terciários no Rio de Janeiro (RJ), entre 1º de maio e 31 de agosto de 2020. Todos os pacientes adultos admitidos com suspeita clínica e radiológica de COVID-19 foram avaliados diariamente durante os primeiros 7 dias de internação na UTI. Posteriormente, conforme os resultados dos testes de reação em cadeia da polimerase (PCR), excluímos e removemos da análise os pacientes com resultados negativos. Somente foram incluídos no estudo aqueles com diagnóstico confirmado de infecção por coronavírus por PCR

positivo para coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) em esfregaços naso e orofaríngeos. Os critérios de exclusão foram incapacidade de colaborar com a avaliação do *delirium* (surdez, amaurose, demência grave prévia ou outro comprometimento cognitivo grave), persistência do coma (definido pela escala de agitação e sedação de Richmond [RASS] -4 e -5 na primeira semana de internação) e decisão prévia de cuidados paliativos. Os pacientes que não puderam ser avaliados nas primeiras 24 horas de permanência na UTI também foram excluídos. Um fluxograma da inclusão de pacientes é apresentado na figura 1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, CAAE 17079119.7.0000.5249), com dispensa da aplicação do consentimento informado, devido à natureza observacional do estudo.

### Coleta de dados

Os dados demográficos e clínicos foram coletados prospectivamente dos prontuários, prontuários eletrônicos ou procuradores dos pacientes, incluindo a data de início dos sintomas e a presença de comorbidades (demência ou déficit cognitivo, *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica, alcoolismo, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, imunossupressão ou câncer ativo, doença renal crônica



**Figura 1** - Fluxograma da inclusão de pacientes.

UTI - unidade de terapia intensiva; PCR - proteína C-reativa; SARS-CoV-2 - coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.

ou obesidade). Foram calculados e registrados na admissão o E-predeliric,<sup>(20)</sup> o Índice de Comorbidades de Charlson (ICC),<sup>(21)</sup> o Índice de Fragilidade modificado (m-FI)<sup>(22)</sup> e o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3).<sup>(23)</sup> Durante os primeiros 7 dias de internação na UTI, foram verificados e registrados diariamente RASS,<sup>(24)</sup> *Confusion Assessment Method for the ICU* (CAM-ICU)<sup>(25)</sup> e *Confusion Assessment Method for the ICU-7* (CAM-ICU-7; uma escala validada de 7 pontos de gravidade do *delirium* que gradua e soma cada componente da CAM-ICU);<sup>(26)</sup> o uso de corticosteroides sistêmicos, sedativos e antipsicóticos; os dados laboratoriais e o *Sequential Organ Failures Assessment* (SOFA).<sup>(27)</sup>

Todas as manhãs, na maioria das vezes, os mesmos três intensivistas seniores realizaram uma avaliação sistemática da sedação, do coma e do *delirium* durante os primeiros 7 dias de internação na UTI, usando a escala RASS, a CAM-ICU e a CAM-ICU-7.

A avaliação do *delirium* só foi possível em pacientes com escores da RASS maiores que RASS-3. Os pacientes com pontuações RASS-4 e RASS-5 foram classificados como comas. Os pacientes que apresentaram *delirium* em pelo menos 1 dos dias de análise foram considerados pacientes do grupo com *delirium*, e os pacientes que não apresentaram *delirium* em nenhum dos dias analisados foram considerados sem *delirium*. Os pacientes que permaneceram em coma durante todo o tempo da análise foram excluídos. A média CAM-ICU-7 foi calculada pela média aritmética dos dias em que esse paciente foi avaliado quanto a *delirium* durante os 7 dias da análise.

## Desfechos

Nossos desfechos primários foram a incidência e a gravidade do *delirium* (medidos pela CAM-ICU-7) e sua associação com as taxas de mortalidade hospitalar. Além disso, avaliamos os desfechos secundários: progressão ao coma e à VM, tempo de internação na UTI e mortalidade em 1 ano em sobreviventes após a alta (esses últimos dados foram extraídos do banco de dados governamental da Corregedoria Geral do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro [TJRJ]). Ressaltamos que fatores não clínicos influenciaram nosso tempo de internação, como o tempo de isolamento respiratório e a falta de disponibilidade de leitos hospitalares de UTI e não UTI para receber esses pacientes.

## Análise estatística

Os dados são apresentados como medianas com intervalos interquartis (IQs) para variáveis contínuas e valores absolutos e porcentagens para variáveis categóricas. Conforme apropriado, as variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, e as variáveis contínuas foram comparadas usando o teste de Kruskal-Wallis ou o teste U de Mann-Whitney.

A gravidade do *delirium* foi descrita pelo cálculo das médias CAM-ICU-7 nos primeiros 7 dias de internação na UTI e estratificada de acordo com os estratos descritos no artigo original (< 3: *delirium* leve; 3 - 5,99: *delirium* moderado e 6 - 7: *delirium* grave).<sup>(26)</sup> O tempo de internação hospitalar e na UTI foi analisado usando o modelo de risco concorrente de subdistribuição de risco de Fine-Gray.<sup>(28,29)</sup> A razão de risco da chance de alta hospitalar e da UTI foi calculada comparando-se pacientes com e sem *delirium* com a mediana do tempo de alta da amostra total.

A associação da gravidade do *delirium* com os resultados foi explorada por meio de uma análise univariada, estimando as razões de risco. Após a análise univariada, as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,25$  foram incluídas na análise multivariada para correlacionar o *delirium* com os desfechos primários e secundários. Utilizaram-se modelos de regressão logística ajustados por SAPS 3 e fragilidade para estimar as razões de chances (para mortalidade, mortalidade tardia, progressão ao coma e à VM) e razões de risco (chance de alta hospitalar e da UTI) e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Todos os testes foram bicaudais, e a significância estatística foi definida em nível de IC95%, com valor de  $p < 0,05$ . Todas as análises foram realizadas com o *software* R versão 4.2.1 usando os pacotes de ajuste final e sobrevida.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 277 pacientes (Figura 1) e, ao todo, o *delirium* ocorreu em 101 pacientes (36,5%). A maioria dos pacientes (70,4%) era do sexo masculino, e o ICC médio foi de 1,0 (0-3,0). Os pacientes apresentaram SAPS 3 médio de 47,0 (42,0 - 54,0), e o m-FI médio foi de 18,2 (9,1 - 27,3).

Os pacientes que apresentaram *delirium* tinham mais comorbidades, eram mais frágeis e apresentavam escores mais altos de gravidade da doença (conforme expresso por maior ICC, m-FI, SOFA e SAPS 3, respectivamente) e tinham proteína C-reativa (PCR) mais elevada (9,72mg/dL [5,26 - 17,20] *versus* 6,90mg/dL [3,70 - 13,95];  $p = 0,048$ ) na admissão. O uso de sedativos e bloqueio neuromuscular foi mais frequente em pacientes com *delirium*: midazolam (37,6% *versus* 15%;  $p < 0,001$ ), fentanil (42,5% *versus* 22%;  $p < 0,001$ ), bloqueio neuromuscular (9,9% *versus* 7,9%;  $p = 0,29$ ) e dexametasona (47,5% *versus* 14,8%;  $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

As taxas de mortalidade intra-hospitalar nos grupos com *delirium* e sem *delirium* foram de 25,74% *versus* 5,11%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). A mortalidade em 1 ano dos pacientes que receberam alta com vida do hospital foi de 5,3% no grupo com *delirium* e 0,6% no grupo sem *delirium*, com  $p < 0,001$  (Tabela 2).

**Tabela 1** - Variáveis clínicas e demográficas da população com e sem *delirium*

Características clínicas	Sem <i>delirium</i> (n = 176)	<i>Delirium</i> (n = 101)	Valor de p
Idade	64,5 (52,8 - 72,0)	80,0 (67,0 - 87,0)	< 0,001
Sexo masculino	128 (72,7)	67 (66,3)	0,3248
Índice de massa corporal	27,69 (24,9 - 31,4)	26,5 (23,8 - 30,5)	0,0848
Alcoolismo	4 (2,3)	5 (4,9)	0,2939
Demência/deficiência cognitiva	4 (2,3)	22 (21,8)	0,001
Doença renal crônica	6 (3,4)	4 (3,9)	1,000
Uso de corticosteroides	56 (31,8)	25 (24,8)	0,2682
Insuficiência respiratória aguda	43 (24,4)	59 (58,4)	< 0,001
Hipertensão	83 (47,2)	70 (69,3)	< 0,001
Obesidade	58 (32,9)	32 (31,7)	0,9329
Imunossupressão/câncer	23 (13,1)	24 (23,8)	0,0343
CAM-ICU-7	0 (0,0 - 0,0)	2,50 (1,3 - 4,3)	< 0,001
SAPS 3	44,0 (41,0 - 50,0)	54,0 (49,0 - 57,0)	0,001
Fragilidade (m-FI)	48 (27,3)	56 (55,6)	0,001
Índice de Comorbidades de Charlson	0 (0,0 - 2,0)	3,0 (1,0 - 6,0)	0,001
E-predeliric	19,0 (14,0 - 26,0)	33,0 (25,0 - 43,0)	0,001
Média de PRC no 1º dia	6,90 (3,7 - 13,9)	9,72 (5,3 - 17,2)	0,0478
Uso de midazolam	27 (15,0)	38 (37,6)	0,001
Uso de fentanil	39 (22)	43 (42,5)	0,001
Uso de bloqueio neuromuscular	14 (7,9)	10 (9,9)	0,29
Uso de propofol	11 (6,2)	19 (18,8)	0,48
Uso de dexmedetomidina	26 (14,8)	48 (47,5)	0,001
Ventilação mecânica invasiva	36 (20,4)	48 (47,5)	0,001

CAM-ICU-7 - *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit-7*; SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; mFI - Índice de Fragilidade modificado; PCR - proteína C-reativa. Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

**Tabela 2** - Desfechos clínicos da população com e sem *delirium*

Desfechos	Sem <i>delirium</i>	<i>Delirium</i>	Valor de p
Tempo de internação na UTI	6 (4 - 12)	13 (7 - 25)	< 0,001
Tempo de internação hospitalar	8 (5 - 14)	17 (9 - 37)	< 0,001
Dias de ventilação mecânica invasiva	0 (0 - 0)	2 (0 - 10)	< 0,001
Progressão à ventilação mecânica	2 (1,1)	38 (37,6)	< 0,001
Coma	30 (17,0)	44 (43,6)	< 0,001
Mortalidade intra-hospitalar	9 (5,1)	26 (25,7)	< 0,001
Mortalidade em um ano (adicional)	1 (0,6)	4 (5,3)	< 0,001

UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil)

Os pacientes com *delirium* apresentaram maior risco de necessidade de VM invasiva (RC 51,35 [IC95% 11,65 - 226,35];  $p < 0,001$ ) e menor chance de alta da UTI (RR 0,54 [IC95% 0,40 - 0,71];  $p < 0,001$ ) do que aqueles sem *delirium*. Na análise multivariada, o *delirium* também foi associado de forma independente à RC de mortalidade: 3,04 (IC95% 1,26 - 7,36);  $p = 0,014$  (Tabela 3).

O *delirium* foi classificado em três níveis de gravidade, conforme a média da CAM-ICU-7: leve, moderado e grave. Níveis maiores de *delirium* foram associados a uma maior prevalência de estado de fragilidade (41,1% *versus* 71,9% *versus* 77%;  $p < 0,001$ ) e maior mortalidade hospitalar (17,9% *versus* 34,4% *versus* 38,5%;  $p < 0,001$ ) (Tabela 4).

**Tabela 3 - Delirium e desfechos na análise multivariada**

Desfechos	Medida de efeito (IC95%)	Valor de p
Chance de alta hospitalar	RR 0,5 (0,4 - 0,7)	< 0,001
Chance de alta da UTI	RR 0,53 (0,4 - 0,7)	< 0,001
Progressão à ventilação mecânica	RC 51,35 (11,7 - 226,4)	< 0,001
Mortalidade intra-hospitalar	RC 3,04 (1,26 - 7,36)	< 0,014
Mortalidade em 1 ano (adicional)	RC 1,96 (0,25 - 15,39)	0,521

RR - razão de risco; RC - razão de chance; IC95%: intervalo de confiança de 95%; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

**Tabela 4 - Escores clínicos e desfechos dos pacientes referentes à estratificação da gravidade do delirium pelo Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit-7**

	CAM-ICU-7			Valor de p
	Mediana (< 3)	Mediana (3 - 5,99)	Mediana (6 - 7)	
Total de pacientes	56	32	13	
SAPS 3 médio	52,0 (44,0 - 57,0)	56,0 (49,0 - 58,5)	54,0 (50,0 - 63,0)	< 0,001
Fragilidade-m-FI	23 (41,07)	23 (71,88)	10 (76,92)	< 0,001
CAM-ICU-7 médio	1,4 (0,96 - 2,0)	4,0 (3,65 - 5,0)	6,5 (6,0 - 7,0)	< 0,001
Tempo de internação na UTI	12,00 (6,00 - 24,25)	16,50 (8,00 - 26,50)	13,00 (5,00 - 25,00)	< 0,001
Tempo de internação hospitalar	16,00 (8,00 - 40,00)	17,00 (9,75 - 28,50)	20,00 (13,00 - 44,00)	< 0,001
Evolução à VM	15 (26,79)	13 (40,62)	10 (76,92)	< 0,001
Mortalidade	10 (17,85)	11 (34,38)	5 (38,46)	< 0,001

CAM-ICU-7 - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7; SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3; m-FI - Índice de Fragilidade modificado; UTI - unidade de terapia intensiva; VM - ventilação mecânica. Resultados expressos como n, mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

Após a análise multivariada, usando *delirium* leve como referência e ajustando pelo SAPS 3 e fragilidade, o *delirium* moderado e grave apresentou maior risco de progressão para VM invasiva (pacientes que não estavam em VM invasiva e evoluíram com insuficiência respiratória aguda, necessitando de VM invasiva; RC 2,2 [IC95% 0,8 - 6,0];  $p = 0,119$ ; e RC 11,09 [IC95% 2,8 - 58,5];  $p = 0,002$ ) e risco maior de progressão ao coma (RC 2,2 [IC95% 0,8 - 5,9];  $p = 0,126$  e RC 7,1 [IC95% 1,9 - 31,0];  $p = 0,005$ ) (Figura 2). O *delirium* moderado e o grave tiveram resultados comparáveis à chance de alta da UTI (RR 0,7 [IC95% 0,4 - 1,1];  $p = 0,120$  e 0,6 [IC95% 0,3 - 1,4];  $p = 0,220$ ) e à mortalidade (1,46 [IC95% 0,4 - 4,8];  $p = 0,534$  versus 1,77 [IC95% 0,4 - 7,6];  $p = 0,447$ ), respectivamente (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

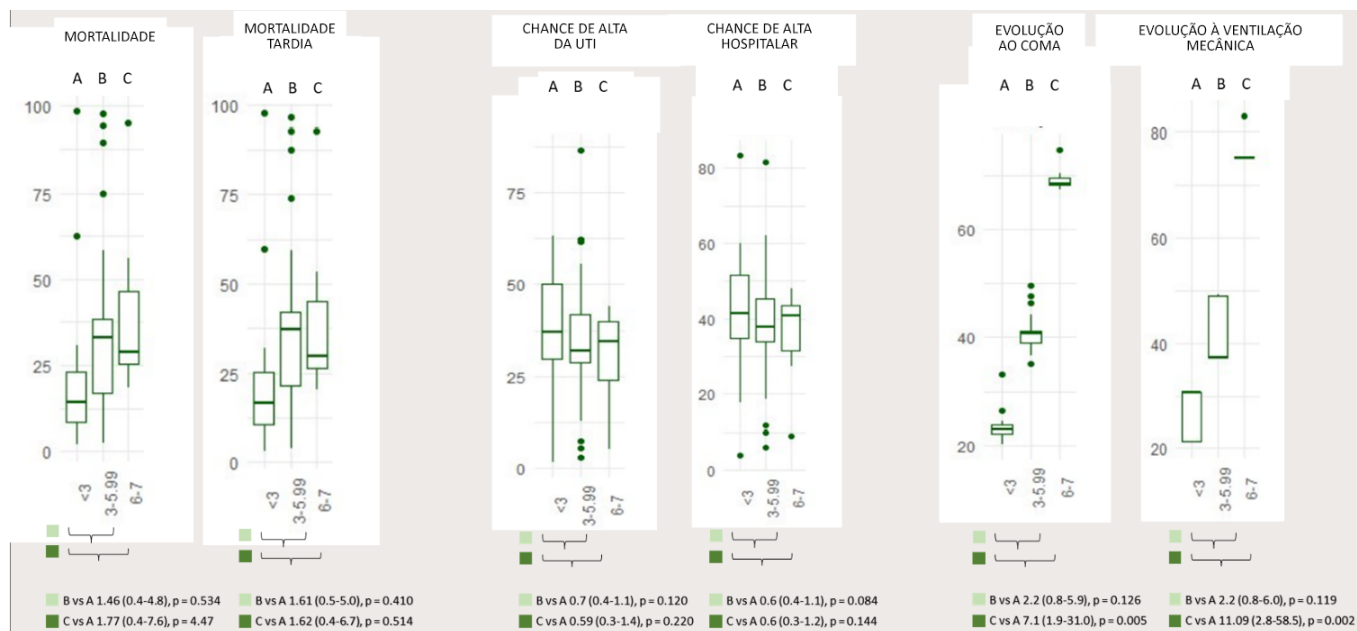
Em nossa coorte prospectiva, a incidência de *delirium* foi alta (36,5%) e estava associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar, ao aumento do tempo de internação hospitalar e na UTI e a um maior uso de VM, mesmo quando ajustada para outros escores de gravidade (SAPS 3 e fragilidade).

A ocorrência de *delirium* foi maior quando comparada a uma população semelhante de UTI sem COVID-19.<sup>(15,16,30)</sup>

Esse achado foi semelhante ao de outros estudos em pacientes graves com COVID-19.<sup>(31-33)</sup>

Nossa coorte descreveu uma mortalidade muito baixa de pacientes com *delirium* em 1 ano após a alta (5,3%); no entanto, foi oito vezes maior do que a mortalidade tardia em pacientes sem COVID-19. Apesar de poucos estudos descreverem a mortalidade tardia em pacientes com COVID-19, nosso resultado foi semelhante ao de outros estudos observacionais recentes que encontraram apenas 1% de mortalidade em 1 ano em sobreviventes da COVID-19.<sup>(34)</sup> Embora a ocorrência de *delirium* em pacientes sem COVID-19 tenha sido associada a uma maior mortalidade em 1 ano,<sup>(35,36)</sup> a sobrevida tardia à COVID-19 está intimamente associada a comorbidades e ao estado funcional.<sup>(37)</sup> Em nossa coorte, os sobreviventes de *delirium* eram menos frágeis (m-FI 27,3 [IC95% 18,0 - 36,4] versus 18,0 [IC95% 9,1 - 27];  $p < 0,001$ ), tinham ICC menor (ICC: 3,0 [IC95% 2,7-3,2] versus 4,8 [IC95% 3,8 - 5,7];  $p < 0,001$ ) e apresentaram menor escore de gravidade (SAPS 3: 50,8 [IC95% 50,4 - 51,3] versus 65,1 [IC95% 64,1 - 66,1];  $p < 0,001$ ) do que os não sobreviventes. Também descrevemos a correlação entre a gravidade do *delirium* (de acordo com a avaliação média CAM-ICU-7) e desfechos.

Existem poucos estudos comparando a gravidade do *delirium* e os desfechos em pacientes graves com COVID-19.<sup>(38)</sup>



**Figura 2** - Comparação dos três estratos medianos de gravidade do delirium com os seguintes desfechos (em razão de chances ou razão de risco, intervalos de confiança de 95%): mortalidade, mortalidade tardia, chance (em porcentagem) de alta da unidade de terapia intensiva, chance (em porcentagem) de alta hospitalar, chance de evolução ao coma (em porcentagem) e chance (em porcentagem) de evolução à ventilação mecânica invasiva. (A) Média de *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7* < 3; (B) média de *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7* entre 3-5,99; (C) média de *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7* > 6. UTI - unidade de terapia intensiva.

**Tabela 5** - Desfechos de pacientes com delirium classificados segundo a média do *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit-7* na análise multivariada

Desfechos	CAM-ICU-7			
	Média (3 - 5.99)		Média (6 - 7)	
	Medida de efeito (IC 95%)	Valor de p	Medida de efeito (IC 95%)	Valor de p
Chance de alta hospitalar	RR 0,6 (0,4 - 1,1)	0,084	RR 0,6 (0,3 - 1,2)	0,144
Chance de alta da UTI	RR 0,7 (0,4 - 1,1)	0,084	RR 0,59 (0,3 - 1,4)	0,220
Evolução ao coma	RC 2,2 (0,8 - 5,9)	0,126	RC 7,1 (1,9 - 31,0)	0,005
Evolução à ventilação mecânica	RC 2,2 (0,8 - 6,0)	0,119	RC 11,09 (2,8 - 58,5)	0,002
Mortalidade	RC 1,46 (0,4 - 4,8)	0,534	RC 1,77 (0,4 - 7,6)	0,447
Mortalidade tardia	RC 1,61 (0,5 - 5,0)	0,410	RC 1,62 (0,4 - 6,7)	0,514

CAM-ICU-7 - *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-7*; RR - razão de risco; RC - razão de chance; IC95%: intervalo de confiança de 95%; UTI - unidade de terapia intensiva.

Apenas um estudo descreveu um aumento na mortalidade em pacientes em coma, mas não descreveu subgrupos de gravidade do delirium.<sup>(37)</sup> Nosso estudo descreveu que a mortalidade de pacientes com delirium moderado a grave foi quase o dobro da observada no delirium leve (respectivamente 17,9% e 34,4% versus 38,5%;  $p < 0,001$ ). Semelhante ao delirium de reversão rápida, o delirium leve representa um risco menor de morte.<sup>(5)</sup>

Em nossa coorte, o delirium grave também foi associado a um número elevado de recursos utilizados (VM ou tempo de internação). O monitoramento da gravidade do delirium pode identificar pacientes de alto risco e a alocação de recursos. O desequilíbrio entre a oferta e a demanda de recursos médicos durante a pandemia destaca a importância de projetar demandas futuras na UTI em relação à gravidade do delirium.

O diagnóstico e o monitoramento do delirium também foram um desafio durante a pandemia da COVID-19. Barreiras de propagação precisam ser adotadas, e foi enfatizado principalmente o uso de barreiras organizacionais na população com COVID-19. Em nossa amostra, o E-predeliric teve um desempenho discriminativo semelhante ao de pacientes sem COVID-19, com um problema que dificulta a triagem de delirium à beira do leito. Nosso desempenho do escore E-predeliric na predição de delirium teve uma área sob a curva ROC de 0,783,  $p < 0,001$ , que é muito semelhante à descrita em pacientes sem COVID-19.<sup>(20,38)</sup> Entender os padrões e as características do delirium pode ajudar a selecionar ferramentas de triagem adequadas e medidas preventivas para situações futuras.

Nosso estudo tem muitos pontos fortes, incluindo o desenho prospectivo, a coleta de dados à beira do leito (não o método baseado em gráficos), o tamanho da nossa amostra, a análise multivariada ajustada para possíveis fatores de confusão e, principalmente, a avaliação da gravidade do *delirium* e seu prognóstico nessa população. Há poucos estudos que descrevem os desfechos e a mortalidade tardia em pacientes com *delirium* e COVID-19, e a CAM-ICU-7 tem sido pouco explorada nessa população.

Embora ainda não existam terapias farmacológicas eficazes para o *delirium*,<sup>(18)</sup> nossos dados enfatizam o *delirium* como um preditor de desfechos desfavoráveis na população de UTI internada com COVID-19 e a importância de implementar um protocolo de triagem, bem como monitorar a gravidade do *delirium*.

Algumas limitações, contudo, precisam ser destacadas. Primeiro, vale a pena observar que nossa análise se concentrou apenas na primeira semana de permanência na UTI, o que pode ter subestimado a incidência de *delirium*. No entanto, é importante reconhecer que é mais provável que o *delirium* ocorra durante os primeiros dias de admissão.<sup>(5)</sup> Portanto, o monitoramento precoce do *delirium* continua sendo fundamental para orientar a tomada de decisões durante o tratamento na UTI. Em segundo lugar, como realizamos este estudo no início da primeira onda da pandemia e havia uma grande preocupação com a disseminação do vírus, limitamos a avaliação do paciente a uma visita por dia, o que também pode ter reduzido nossa capacidade de detectar o *delirium*. Terceiro, a amostra que analisamos pode não representar toda a população, pois muitos pacientes não puderam ser avaliados usando a CAM-ICU ou a CAM-ICU-7. Isso pode resultar em uma população de pacientes potencialmente menos grave. Um número significativo de pacientes precisou de VM e sedação profunda devido à hipoxemia grave. Além disso, muitos pacientes precisam de benzodiazepínicos para sedação devido à escassez de medicamentos de ação curta.<sup>(39,40)</sup> Quarto, a falta de detalhes sobre o uso de corticosteroides em nossa população de estudo pode representar um viés de confusão. É importante observar que nosso estudo foi realizado nos estágios iniciais da pandemia, quando ainda havia controvérsia e preocupação com o uso de corticosteroides, especialmente em casos de infecção avançada. Por fim, avaliamos apenas a mortalidade tardia e não avaliamos outros resultados tardios, como a prevalência de declínio funcional ou a presença de síndrome de estresse pós-traumático.

## CONCLUSÃO

A incidência de *delirium* foi alta em pacientes com COVID-19. O *delirium* foi um fator de risco independente

para o pior prognóstico, incluindo mortalidade durante a hospitalização, mas influenciou levemente a mortalidade em 1 ano.

Nosso estudo enfatiza a aplicabilidade da escala CAM-ICU-7 na população da unidade de terapia intensiva com COVID-19 e reforça a importância de graduar o *delirium* e sua correlação com desfechos desfavoráveis. A gravidade do *delirium* avaliada pela CAM-ICU-7 durante a primeira semana na unidade de terapia intensiva foi associada a desfechos desfavoráveis, incluindo evolução ao coma e à ventilação mecânica.

## Contribuição dos autores

LL Rego e RB Serafim participaram da coleta e inclusão de dados, do desenho do estudo, da análise e da redação do manuscrito. JIF Salluh, JR Lapa e Silva, P Póvoa e VC Souza-Dantas proporcionaram análise crítica, revisões e assistência editorial. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## REFERÊNCIAS

1. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CO, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020;24(1):491.
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90.
5. Khan SH, Lindroth H, Perkins AJ, Jamil Y, Wang S, Roberts S, et al. Delirium incidence, duration, and severity in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(12):e0290.
6. Frontera JA, Melmed K, Fang T, Granger A, Lin J, Yaghi S, et al. Toxic metabolic encephalopathy in hospitalized patients with COVID-19. *Neurocrit Care*. 2021;35(3):693-706.
7. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87.
8. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.
9. Andrews PS, Wang S, Perkins AJ, Gao S, Khan S, Lindroth H, et al. Relationship between intensive care unit delirium severity and 2-year mortality and health care utilization. *Am J Crit Care*. 2020;29(4):311-7.

10. Andrews LJ, Benken ST. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic - pharmacological considerations. *Crit Care*. 2020;24(1):375.
11. Burry LD, Cheng W, Williamson DR, Adhikari NK, Egerod I, Kanji S, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions to prevent delirium in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):943-60.
12. Uginet M, Breville G, Assal F, Lövlblad KO, Vargas MI, Pugin J, et al. COVID-19 encephalopathy: clinical and neurobiological features. *J Med Virol*. 2021;93(7):4374-81.
13. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med*. 2021;47(10):1089-103.
14. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorini FL, Mojoli F, Natalini G, Pessina CM, Ranieri VM, Rech R, Scudeller L, Rosano A, Storti E, Thompson BT, Tirani M, Villani PG, Pesenti A, Cecconi M; COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-55.
15. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h2538.
16. Serafim RB, Soares M, Bozza FA, Lapa E Silva JR, Dal-Pizzol F, Paulino MC, et al. Outcomes of subsyndromal delirium in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):179.
17. Westphal GA, Fernandes RP, Pereira AB, Moerschberger MS, Pereira MR, Gonçalves AR. Incidence of delirium in critically ill patients with and without COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2023;38(8):751-9.
18. Williamson CA, Faiver L, Nguyen AM, Ottenhoff L, Rajajee V. Incidence, predictors and outcomes of delirium in critically ill patients with COVID-19. *Neurohospitalist*. 2022;12(1):31-7.
19. Kotfis K, Witkiewicz W, Szylińska A, Witkiewicz K, Nalewajska M, Feret W, et al. Delirium severely worsens outcome in patients with covid-19—a retrospective cohort study from temporary critical care hospitals. *J Clin Med*. 2021;10(13):2974.
20. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, Slooter AJ, Kuiper MA, Hoogendoorn ME, et al. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1048-56.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
22. Farhat JS, Falvo AJ, Horst HM, Swartz A, Velanovich V, Patton JH, et al. Are the frail destined to fail?: Frailty index as a predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2011;213(3S):S65.
23. Jahn M, Rekowski J, Gerken G, Kribben A, Canbay A, Katsounas A. The predictive performance of SAPS 2 and SAPS 3 in an intermediate care unit for internal medicine at a German university transplant center; A retrospective analysis. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222164.
24. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.
25. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-9.
26. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al. The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(5):851-857.
27. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):686-96.
28. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36(27):4391-400.
29. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496-509.
30. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JI. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):47-54.
31. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Kuswardhani RA. Delirium and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) – A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104388.
32. Garcez FB, Aliberti MJ, Poco PC, Hiratsuka M, Takahashi SF, Coelho VA, et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(11):2440-6.
33. Martinotti G, Bonanni L, Barlati S, Miuli A, Sepede G, Prestia D, et al. Delirium in COVID-19 patients: a multicentric observational study in Italy. *Neurol Sci*. 2021;42(10):3981-8.
34. Ceccato A, Pérez-Arnal R, Motos A, Barbé F, Torres A; CiberesUCICoVID Consortium. One-year mortality after ICU admission due to COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2022;48(3):366-8.
35. Lokhandwala S, McCague N, Chahin A, Escobar B, Feng M, Ghassemi MM, et al. One-year mortality after recovery from critical illness: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197226.
36. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1092-7.
37. Boehme AK, Doyle K, Thakur KT, Roh D, Park S, Agarwal S, et al. Disorders of consciousness in hospitalized patients with COVID-19: the role of the systemic inflammatory response syndrome. *Neurocrit Care*. 2022;36(1):89-96.
38. Wassenaar A, Schoonhoven L, Devlin JW, van Haren FM, Slooter AJ, Jorens PG, et al. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Crit Care*. 2018;22(1):114.
39. Watne LO, Tonby K, Holten AR, Olasveengen TM, Romundstad LG, Neerland BE. Delirium is common in patients hospitalized with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2021;16(7):1997-2000.
40. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, Simpson BK, Wilson-Linville S, Hinojal Olmedillo B, Vallejo de la Cueva A, van der Jagt M, Navarro Casado R, Leal Sanz P, Orhun G, Ferrer Gómez C, Núñez Vázquez K, Piñero Otero P, Taccone FS, Gallego Curto E, Caricato A, Woien H, Lacave G, O'Neal HR Jr, Peterson SJ, Brummel NE, Girard TD, Ely EW, Pandharipande PP; COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239-50.