



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA DA SILVA APARÍCIO

***RISCO DE MORTALIDADE E READMISSÕES HOSPITALARES EM
IDOSOS INTERNADOS COM DIAGNÓSTICO (PRINCIPAL OU
SECUNDÁRIO) DE DELIRIUM***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO
DRA. PATRÍCIA AFONSO MENDES

JANEIRO 2021

Índice

Índice	2
Índice de Tabelas e Figuras	3
Abreviaturas	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução	7
Materiais e Métodos	11
<i>Desenho do estudo:</i>	11
<i>Seleção de participantes:</i>	11
<i>Recolha de dados:</i>	11
<i>Análise de dados:</i>	12
Resultados	13
Discussão.....	19
Conclusão	22
Agradecimentos	23
Referências bibliográficas	24

Índice de Tabelas e Figuras

Tabela 1 - Prevalência de <i>delirium</i>	8
Tabela 2 - Caracterização demográfica e clínica da amostra	14
Tabela 3 - Comparação das características ao internamento e após a alta.....	16
Tabela 4 - Características analíticas à admissão e alta.....	17
Tabela 5 - Preditores do desenvolvimento de <i>delirium</i>	18
Figura 1 – Seleção de participantes	13
Figura 2 – Diagnósticos à admissão em doentes com <i>delirium</i> e em controlos	15
Figura 3 – Curva Kaplan-Meier da sobrevida global em doentes com e sem <i>delirium</i>	16

Abreviaturas

4AT – 4 A's Test

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CAM – *Confusion Assessment Method*

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

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5*

GI – Gastrointestinal

HE – Hidroeletrólitos

ICa – Insuficiência cardíaca

IC – Intervalo de confiança

MMSE – *Mental Status Examination*

n – Número da amostra

NC – Não calculável

pCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono

PCR – Proteína C-reativa

pO₂ – Pressão parcial de oxigénio

SNC – Sistema Nervoso Central

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

SU – Serviço de Urgência

T4L – Tiroxina livre

TEP – Tromboembolismo pulmonar

TSH – Hormona estimulante da Tiróide

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

Resumo

Introdução: O diagnóstico de *delirium* é mais comum em idosos. Apesar de existirem estudos acerca da prevalência de *delirium*, não existem estudos representativos da sua influência na mortalidade e readmissões hospitalares de populações mais abrangentes como a de um serviço de Medicina Interna.

Métodos: Estudo observacional caso-controlo sobre mortalidade e readmissões hospitalares em idosos com diagnóstico de *delirium* entre 01 de janeiro de 2014 e 31 de outubro de 2019. A recolha de dados foi realizada com recurso à base de dados das cartas de alta do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). A análise estatística foi feita com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Resultados: Foram incluídos 392 doentes divididos em dois grupos, com e sem *delirium*, ajustados para o sexo e idade. Não se verificaram diferenças significativas nas taxas de readmissão hospitalar e internamento, nem nas taxas de mortalidade e tempo até ao óbito entre os dois grupos. Os doentes com diagnóstico de *delirium* tinham uma duração de internamento superior ($p < .001$). O número de comorbilidades (OR=1,035; IC 95%, 1,001-1,071; $p=0.045$), os antecedentes de quedas recentes (OR=3,004; IC 95%, 1,316-6,857; $p=0.009$), demência (OR=1,953; IC 95%, 1,027-3,715; $p=0.041$), défice auditivo (OR=3,876; IC 95%; 1,101-13,640; $p=0.035$) e depressão (OR=4,738; IC 95%, 1,608-13,963; $p=0.005$) mostraram ser preditores independentes do desenvolvimento de *delirium*.

Discussão: Serão necessários mais estudos para se perceber se existem outros fatores que justifiquem a semelhança entre taxas de readmissão hospitalar e mortalidade em doentes com e sem *delirium*. A prevenção de quedas e tratamento de demência, depressão e défices sensitivos podem ser cruciais para prevenir *delirium* e internamentos mais prolongados. As principais limitações deste trabalho deveram-se ao desenho de estudo retrospectivo.

Conclusão: Não se encontrou associação entre o diagnóstico de *delirium* e a mortalidade ou readmissões hospitalares em idosos.

Palavras-chave: *delirium*, idoso, reinternamento hospitalar, mortalidade.

Abstract

Introduction: *Delirium* diagnosis is more common in the elderly. Even though there are studies on the prevalence of *delirium*, there are no representative studies of its influence on mortality and hospital readmissions among wider populations such as that of an Internal Medicine service.

Methods: Observational case-control study on mortality and hospital readmissions in the elderly with *delirium* diagnosis between January 1st, 2014 and October 31st, 2019. Data collection was obtained using the database of discharge letters from the Internal Medicine Service of the Coimbra Hospital and University Center (CHUC). Statistical analysis was achieved using *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Results: 392 patients, divided into two sex and age-adjusted groups, with and without *delirium* diagnosis, were included. There were no significant differences between hospital readmissions and hospitalization rates, nor in mortality rates and time to death between the two groups. Patients diagnosed with *delirium* had a longer hospital stay ($p < 0.001$). The number of comorbidities (OR=1,035; IC 95%, 1,001-1,071; $p=0.045$), past history of recent falls (OR=3,004; IC 95%, 1,316-6,857; $p=0.009$), dementia (OR=1,953; IC 95%, 1,027-3,715; $p=0.041$), hearing loss (OR=3,876; IC 95%; 1,101-13,640; $p=0.035$) and depression (OR=4,738; IC 95%, 1,608-13,963; $p=0.005$) shown to be independent predictors of the development of *delirium*.

Discussion: Further studies will be necessary to understand whether there are other factors that justify the similarities between hospital readmissions and mortality rates in patients with and without *delirium*. Falls prevention and dementia, depression and sensory deficits treatment may be crucial to prevent *delirium* and longer hospital stays. The main limitations of this study were due to its retrospective design.

Conclusion: No association between *delirium* diagnosis and mortality and hospital readmissions in the elderly was found.

Key words: *delirium*, elderly, patient readmission, mortality

Introdução

O termo *delirium* surge na tentativa de unificar uma multiplicidade de termos – “síndrome confusional aguda”, “confusão aguda”, “encefalopatia”, “insuficiência cerebral aguda” ou “síndrome cerebral aguda” – usados, quer na literatura quer na prática clínica, para designar uma disfunção cerebral generalizada. (1)

É definido pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5* (DSM-5) como “um distúrbio da atenção, do nível de consciência e da cognição, desenvolvido num curto período de tempo (horas a dias) e com gravidade flutuante”. Nenhuma destas características deve ser explicada por outro distúrbio neurocognitivo preexistente, estabelecido ou em evolução, nem ocorrer no contexto de uma depressão severa do estado de consciência (por exemplo, coma). Adicionalmente, deve haver evidência, clínica ou laboratorial, de que o *delirium* é uma consequência fisiológica direta de outra intercorrência clínica assumida como causa. A DSM-5 subdivide-o ainda em quatro categorias etiológicas: *delirium* devido a uma condição médica, induzido por substância(s), devido a múltiplas patologias e sem outra especificação. (2) De acordo com as manifestações psicomotoras e vigília, o *delirium* pode ser ainda dividido em hiperativo, hipoativo ou *delirium* misto. (2,3)

Em termos fisiopatológicos parece não existir uma via única comum que explique o desenvolvimento da sintomatologia, mas antes a interação de múltiplos fenómenos (dos quais resultam várias teorias) que, ao invés de se excluírem, se complementam. A diminuição do metabolismo oxidativo, o efeito direto de neurotransmissores, como a atividade reduzida da acetilcolina e aumentada da dopamina, o aumento de citocinas inflamatórias, as alterações da barreira hematoencefálica em situações de *stress*, a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com alteração da síntese de neurotransmissores e a alteração da transdução interneuronal, que afeta a síntese e libertação dos mesmos, culminam numa incapacidade adaptativa do Sistema Nervoso Central (SNC) que está por detrás do desenvolvimento de *delirium*. (2,4)

Sabe-se que a suscetibilidade de um indivíduo desenvolver este distúrbio depende da interação entre a situação clínica, as características do meio e as características do doente. (2)

Quanto à prevalência de *delirium* no nosso país, ainda se aguardam estudos robustos que definam o seu real valor, mas supõe-se ser semelhante a outros países europeus, cerca de 1,1% em adultos com idade igual ou superior a 55 anos. No entanto, faz-se o diagnóstico no serviço de urgência a 5 – 20% dos doentes, à admissão em cuidados intensivos a 83 – 87% e numa enfermaria médica a 15 – 20% à admissão e a 18 – 40% às 72 horas. Em unidade de cuidados paliativos, a incidência varia entre os 28 – 88%, com valor mais elevado em

doentes nas últimas semanas de vida. (2) Apesar dos estudos portugueses existentes corroborarem estes resultados, este distúrbio carece de estudos representativos de populações menos restritas, que nos elucidem acerca do que se passa num grande serviço de Medicina Interna de um Hospital terciário. Apresenta-se na Tabela 1, um resumo de principais estudos sobre a prevalência de *delirium*.

Tabela 1 - Prevalência de *delirium*

Bibliografia	Geral	SU	Enfermaria	UCI	Cuidados Paliativos
2015 - Outcome of <i>delirium</i> in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis (5)	--	--	--	31,8%	--
2018 - <i>Delirium</i>: O 7º Parâmetro Vital? (2)	>55A: 1,1%	5-20%	15-40%	83-87%	28%-88%
2019 – Association between inpatient <i>Delirium</i> and hospital readmission in patients ≥ 65 years of age: A retrospective cohort study (6)	10%-15%	--	--	81%	--
2019 – Clinical characteristics and prognosis for <i>delirium</i> in Spanish internal medicine departments: An analysis from a large clinical-administrative database (7)	10%-80%.	--	Medicina Interna: 2,5%	--	--
2019 - <i>Delirium</i> detection in older acute medical inpatients: A multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method (8)	15%	4,7-14,3%	--	--	--
2019 - Prolonged hospitalization is a risk factor for <i>delirium</i> onset: One-day prevalence study in Slovenian intensive care units (9)	10%-24%	--	Cirúrgicas: 40% Pós-op. >65A: 15-53%	20% - 80% Pós-op. >65A: 80%	--
2020 - <i>Delirium</i> in hospitalized older adults (10)	50%	10%	30-50%	80%	80%

Legenda: SU, Serviço de Urgência; UCI, Unidade de Cuidados Intensivos; Pós-op., Pós-operatório

Estas discrepâncias/diferenças de prevalência podem dever-se ao facto de *delirium* ser muitas vezes subdiagnosticado e mal codificado, já que o diagnóstico é essencialmente clínico, sem biomarcadores ou marcadores imagiológicos. (6) A avaliação da função cognitiva basal do doente deve ser o nosso ponto de partida, feita na maioria das vezes por utilização do *Mini Mental Status Examination* (MMSE). Caso haja um declínio da mesma, segue-se a aplicação de escalas diagnósticas mais dirigidas. Existem várias escalas disponíveis para fazer diagnóstico de *delirium*, mas nenhuma delas é completamente fidedigna. (2) As mais consensuais são a *Confusion Assessment Method* (CAM), para a aplicação em idosos, quer em internamento quer em ambulatório, a *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) para aplicação em unidades de cuidados intensivos, e a *4 A's Test* (4AT), que inclui testes cognitivos simples. (2,8)

De entre as características do doente que podem contribuir para o desenvolvimento do quadro confusional, podemos destacar a idade avançada (6) o que, num país como Portugal com um índice de envelhecimento consistentemente crescente que alcançou uns impressionantes 161,3% em 2019, nos deve deixar alerta para esta condição. (11) Atualmente, define-se como idoso, nos países desenvolvidos, qualquer indivíduo com 65 anos ou mais, com base em critérios socioeconómicos. Esta definição acarreta a junção de um grupo de indivíduos muito heterogéneo no que toca a problemas de saúde, apenas pelo carácter de idade.

Os idosos têm também uma taxa de readmissão hospitalar superior, podendo ser esta definida como uma nova hospitalização ocorrida num período de um, dois, quatro ou doze meses após a alta. (12) Esta definição não é unânime, variando desde internamentos subsequentes em que o diagnóstico principal é o mesmo ou está diretamente relacionado com o internamento inicial, até internamentos no mesmo serviço independentemente do diagnóstico que motiva a readmissão. De forma mais abrangente podemos definir readmissão hospitalar como uma admissão subsequente ao internamento inicial, num determinado intervalo de tempo, independentemente do diagnóstico que a motivou ou do local onde ocorreu. Os intervalos de tempo variam desde 14 dias até um ano, mas um mês parece corresponder às readmissões mais evitáveis podendo ainda fazer-se uma subdivisão em precoces, até 7 dias pós alta, e tardias, que ocorrem daí em diante. (13)

Uma vez que a maiores taxas de readmissão estão associados mais custos, pior qualidade de tratamento e maior morbilidade, torna-se imperativo tentar perceber que fatores podem contribuir para este incremento. (12) O diagnóstico de *delirium* parece ser um deles. (6)

No que diz respeito ao aumento da mortalidade nestes doentes, os estudos atuais não são consensuais. (14)

Nesse sentido, o *outcome* primário deste trabalho passa por analisar se há associação entre o diagnóstico de *delirium* e a mortalidade e readmissões hospitalares em idosos. Como *outcome* secundário pretende-se fazer uma caracterização da população geriátrica com *delirium* num internamento de Medicina Interna.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo:

Estudo observacional caso-controlo sobre mortalidade e readmissões hospitalares no idoso diagnosticado com *delirium*, envolvendo o período compreendido entre janeiro de 2014 e outubro de 2019. Recurso à base de dados das cartas de alta do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) – Pólo Hospitais da Universidade de Coimbra.

Seleção de participantes:

Na seleção da amostra usaram-se como critérios de inclusão todos os internamentos em doentes idosos (com idade igual ou superior a 65 anos) ocorridos no período supracitado, no serviço de Medicina Interna do CHUC. Foram excluídos todos os doentes em que se verificou falta de registo das variáveis em estudo no processo clínico do doente. Desta forma, os casos foram todos os doentes com 65 ou mais anos que cumpriam os critérios de inclusão com diagnóstico primário ou secundário de *delirium* ou síndrome confusional aguda, diagnosticado com base no racional clínico. Os controlos foram doentes, ajustados à idade e sexo, com os mesmos critérios de inclusão, mas que, em nenhum momento da carta de alta houvesse menção a *delirium*, síndrome confusional aguda ou semelhante. Para o cálculo da amostra foi usado um intervalo de confiança de 0,95 e um poder de 0,8 assumindo-se uma proporção esperada nos controlos de 18% e um *odds ratio* de 1,95 com base em metanálises anteriores. A amostra total foi então de 392 doentes com 196 doentes em cada grupo.

Tratando-se de um estudo retrospectivo, não foi possível obter consentimento informado dos doentes incluídos. Contudo, o estudo está sujeito aos padrões da boa prática clínica e protege a privacidade dos doentes incluídos, respeitando a Declaração de Helsínquia. A confidencialidade dos dados foi sempre respeitada, por meio do anonimato dos dados no banco de dados, de acordo com o Regulamento (UE) de Proteção de Dados 2016/679.

Recolha de dados:

As principais variáveis analisadas neste estudo foram a mortalidade e a readmissão hospitalar, esta última definida como uma admissão subsequente ao internamento inicial, num determinado intervalo de tempo, independentemente do diagnóstico que a motivou. Foram recolhidas, recorrendo ao processo clínico do doente, a data de admissão, a data de alta, a data de óbito e/ou data de reinternamento até 30 dias após o internamento inicial.

O fator em estudo foi o diagnóstico de *delirium* com base no racional clínico por se tratar de um estudo retrospectivo. Adicionalmente, foram avaliadas as seguintes variáveis secundárias:

(i) Descritivas:

Demográficas: idade, sexo, proveniência, consumo de álcool em gramas, dias de internamento, diagnóstico principal, número de diagnósticos secundários, número de fármacos de medicação habitual.

Comorbilidades: demência, história pregressa de acidente vascular cerebral (AVC), déficit visual ou auditivo, depressão, história de queda recente.

Características da doença: tipo de *delirium*; presença de infecção durante o internamento; qual o foco infeccioso; administração de benzodiazepinas, opióides, anticolinérgicos ou corticóides em internamento; número de fármacos em internamento; presença de dor no internamento; azoto ureico sérico; creatinina sérica; natrémia; caliémia; valor de proteína C-reativa; valor absoluto de leucócitos, valor de hemoglobina; doseamento de vitamina B12, ácido fólico, TSH e T4L; valor de pO2 e pCO2

(ii) Potenciais variáveis de confusão: idade; dias de internamento; diagnóstico principal; número de diagnósticos secundários; presença de infecção durante o internamento; creatinina sérica; natrémia; caliémia; valor de proteína C-reativa; valor absoluto de leucócitos; valor de hemoglobina; valor de pO2 e pCO2.

Análise de dados:

A análise estatística foi realizada com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 25, com um nível de significância definido a 0.05. A normalidade das distribuições foi analisada através do teste *Kolmogorov-Smirnov*. A análise descritiva das variáveis qualitativas incluiu a determinação da frequência absoluta e relativa. O teste qui-quadrado e teste de *Fisher* foram usados para estabelecer associações significativas entre variáveis nominais e ordinais. Para as variáveis quantitativas, foi determinada a média e desvio-padrão. O teste t para amostras independentes e teste *Mann-Whitney* permitiram procurar diferenças de variáveis quantitativas entre grupos. Um teste *log-rank* foi usado para determinar diferenças da distribuição de sobrevivência entre casos e controlos. A regressão logística binomial univariada e multivariada foi usada para estabelecer fatores preditores do desenvolvimento de *delirium*.

Resultados

Verificou-se um total de 15086 doentes idosos internados no serviço de Medicina Interna do CHUC, entre janeiro de 2014 e outubro de 2019, sendo que destes, 409 tinham diagnóstico primário ou secundário de *delirium* ou síndrome confusional aguda.

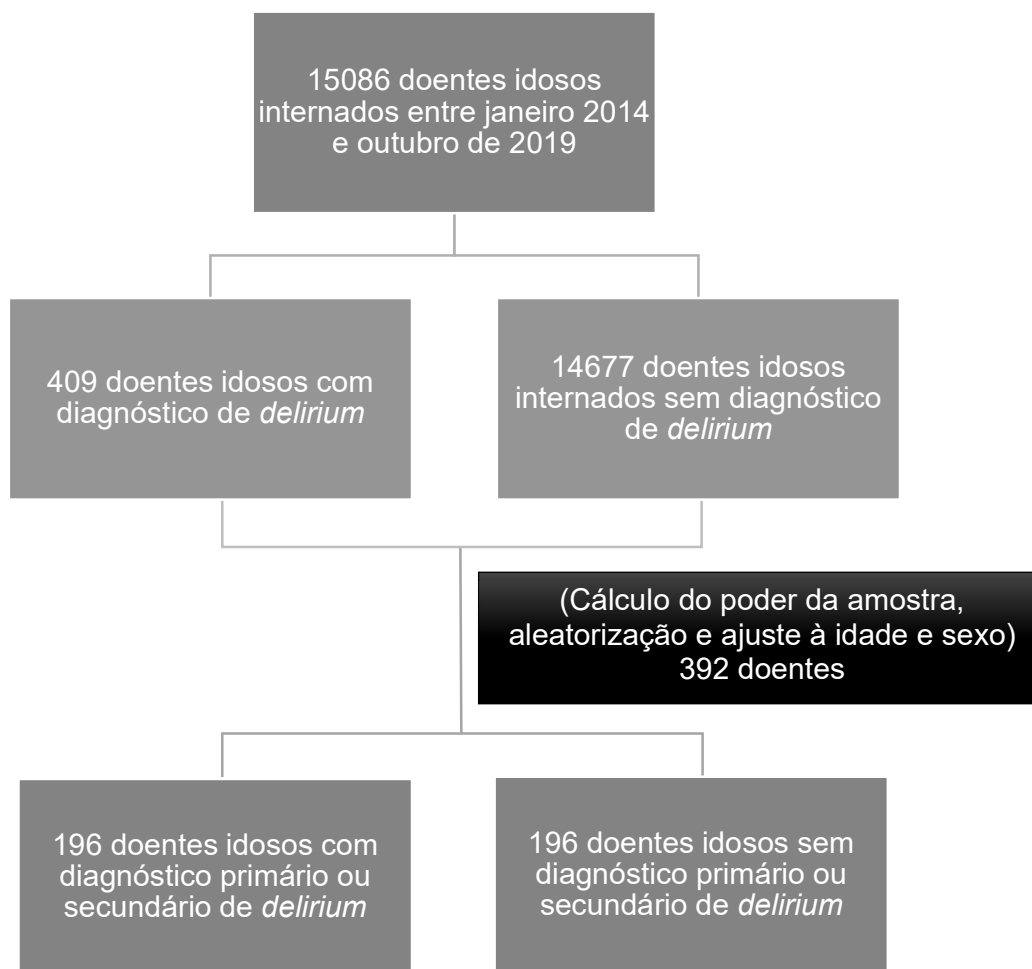


Figura 1 – Seleção de participantes

Foram incluídos um total de 392 doentes divididos em dois grupos ajustados para o sexo e idade. Dos 196 doentes incluídos com *delirium*, o tipo hiperativo foi o mais frequente (20,9%; n=41), seguido do hipoativo (12,8%; n=25). Mais ainda, 8,7% (n=17) dos doentes tinham ambos os tipos de *delirium*. Os doentes com diagnóstico de *delirium* tinham uma duração de internamento ($p<0.001$) e um número de comorbilidades ($p=0.025$) significativamente superior aos controlos (Tabela 2). Verificou-se uma maior incidência de antecedentes de quedas ($p<.001$), demência ($p<0.001$), défice auditivo ($p=0.004$), visual ($p=0.007$), *delirium* ($p<0.001$) e depressão ($p=0.002$) nos doentes de *delirium*. Os doentes

com *delirium* apresentaram uma frequência de toma de benzodiazepinas significativamente maior ($p=0.018$) do que os controlos, mas não relativamente ao número de fármacos tomados ($p=0.466$).

Tabela 2 - Caracterização demográfica e clínica da amostra

Variável	Casos (n=196)	Controlos (n=196)	Valor p
Idade (anos), média±DP	83,1±7,1	81,4±8,6	0.083
Sexo, % (n)			1.000
Homem	43,4 (85)	43,4 (85)	
Mulher	56,6 (111)	56,6 (111)	
Proveniência, % (n)			0.290
Domicílio	77,8 (151)	71,9 (141)	
Lar	17,5 (34)	24,0 (47)	
UCC	4,6 (9)	4,1 (8)	
Duração do internamento (dias), média±DP	27,4±142,7	13,1±53,0	<0.001
Número de comorbilidades, média±DP	9,9±4,2	8,9±4,2	0.025
Comorbilidades, % (n)			
Queda recente	23,0 (45)	8,7 (17)	<0.001
Demência	37,4 (73)	19,9 (39)	<0.001
AVC	19,9 (39)	16,4 (32)	0.409
Défice auditivo	10,2 (20)	3,1 (6)	0.004
Défice visual	19,9 (39)	10,2 (20)	0.007
<i>Delirium</i>	10,2 (20)	0,0 (0)	<0.001
Depressão	18,4 (36)	7,7 (15)	0.002
Alcoolismo	9,2 (18)	8,7 (17)	0.859
Número de fármacos, média±DP	7,3±3,9	7,5±3,9	0.466
Fármacos, % (n)			
Benzodiazepinas	73,6 (128)	63,3 (105)	0.018
Opioides	12,6 (22)	16,3 (27)	0.445
Anti-colinérgicos	80,5 (140)	80,1 (133)	0.442
Corticosteroides	26,4 (46)	31,9 (53)	0.416

Legenda: AVC, Acidente Vascular Cerebral; DP, desvio-padrão; UCC, Unidade de Cuidados Continuados.

Registou-se uma diferença significativa ($p < 0.001$) na distribuição dos diagnósticos à admissão entre os grupos em estudo (Figura 2). Os doentes com *delirium* apresentavam-se mais frequentemente com AVC (2,0%; $n=4$), enquanto que neoplasia (4,6%; $n=9$), anemia (4,1%; $n=8$) e ICa descompensada (10,2%; $n=20$) estiveram associados aos controlos.

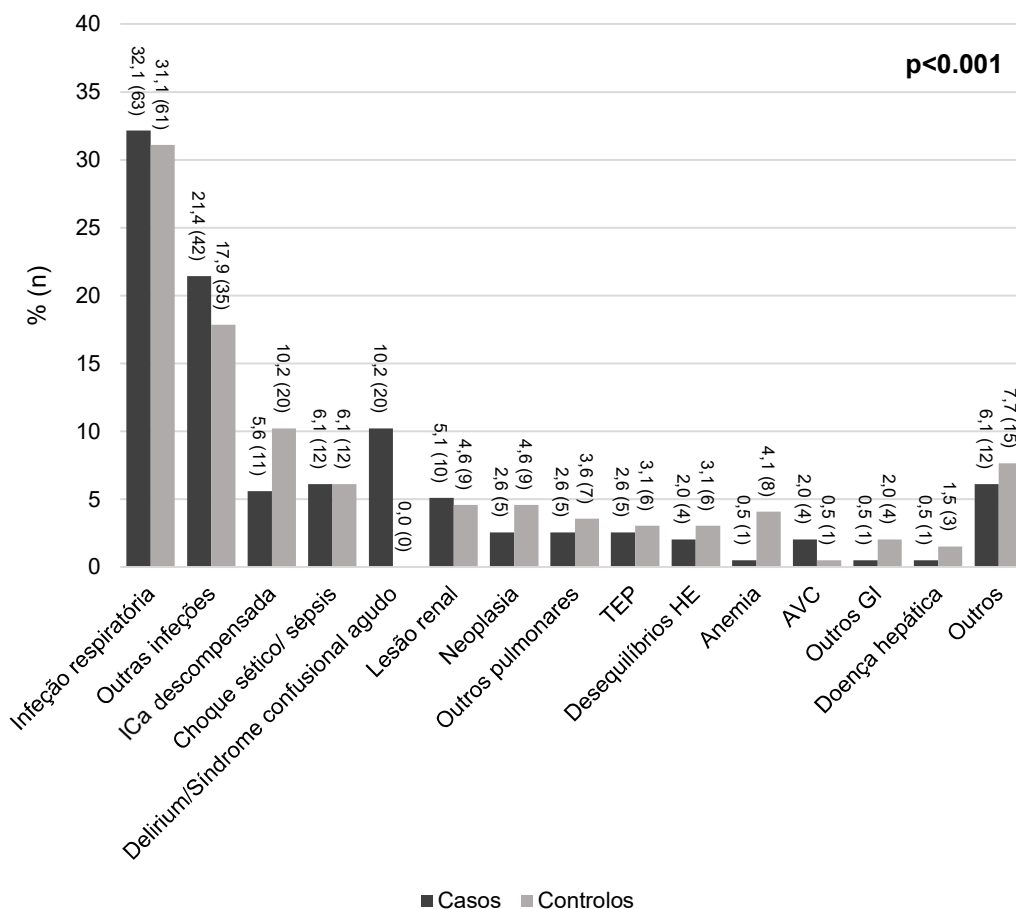


Figura 2 – Diagnósticos à admissão em doentes com *delirium* e em controlos

Os doentes com *delirium* (Tabela 3) apresentaram também uma prevalência significativamente superior de infeção ($p=0.032$), estando mais propícios para desenvolver infeções respiratórias e urinárias em relação aos controlos ($p=0.032$). A colocação de cateter vesical ($p=0.040$) foi mais frequente no grupo em estudo, enquanto que as queixas de dor foram mais frequentes nos doentes sem *delirium* ($p < 0.001$). Não se verificaram diferenças significativas no que toca às taxas de readmissão hospitalar e internamento, bem como às taxas de mortalidade e tempo até ao óbito entre os dois grupos. A sobrevivência mediana dos doentes com e sem *delirium* foi de 73.0 dias (IC 95% 20.2-125.8) e de 109.0 dias (IC 95% 23.2-194.8), respetivamente (Figura 3). A distribuição de sobrevivência não diferiu significativamente entre grupos ($\chi^2(1) = 0.021$; $p=0.885$).

Tabela 3 - Comparação das características ao internamento e após a alta

Variável	Casos (n=196)	Controlos (n=196)	Valor P
Infeção, % (n)	83,7 (164)	73,5 (144)	0.014
Localização da infeção, % (n)	--	--	0.032
Respiratória	42,9 (84)	40,3 (79)	--
Urinária	23,5 (46)	11,2 (22)	--
Generalizada/Múltipla	10,7 (21)	13,2 (26)	--
Outra	6,5 (13)	8,7 (17)	--
Cateter vesical, % (n)	46,4 (91)	36,2 (71)	0.040
Dor, % (n)	2,6 (5)	29,9 (58)	<0.001
Readmissão no SU aos 7 dias, % (n)	9,2 (18)	6,6 (13)	0.349
Readmissão no SU aos 7-30 dias, % (n)	14,3 (28)	11,2 (22)	0.449
Reinternamento aos 7 dias, % (n)	5,1 (10)	4,1 (8)	0.810
Reinternamento aos 7-30 dias, % (n)	7,1 (14)	7,7 (15)	0.847
Tempo até ao óbito (dias), média ± DP	336,0±472,8	410,8±483,2	0.185
Mortalidade, % (n)	--	--	--
No internamento	11,7 (23)	7,7 (15)	0.232
Aos 30 dias após a alta	7,1 (14)	9,7 (19)	0.363
Ao final do estudo	51,5 (101)	52,6 (103)	0.840

Legenda: DP, desvio-padrão; SU, Serviço de Urgência.

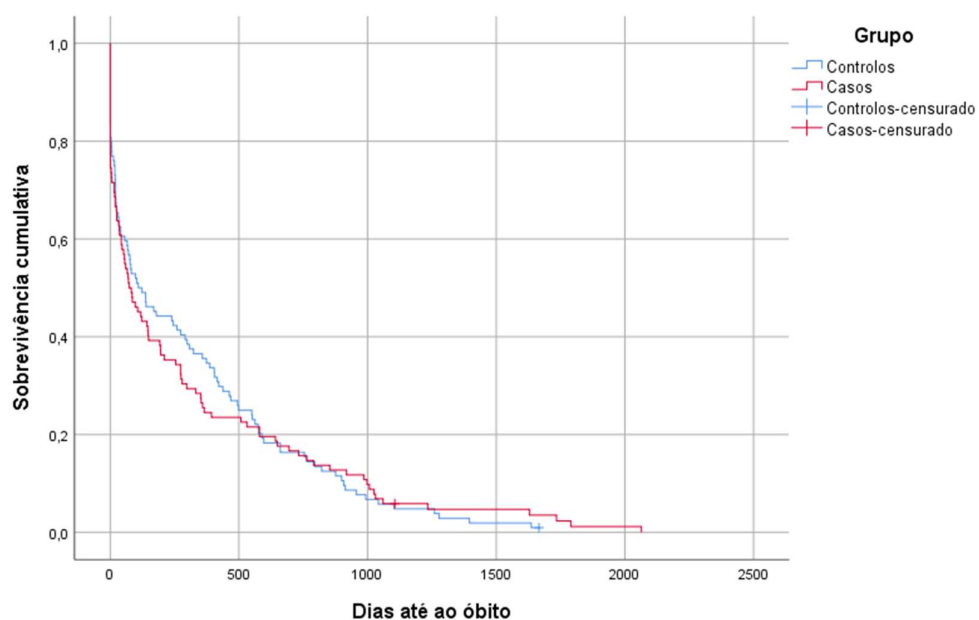


Figura 3 – Curva Kaplan-Meier da sobrevivência global em doentes com e sem *delirium*

A análise comparativa dos valores laboratoriais recolhidos à entrada e à saída dos dois grupos encontra-se representada na Tabela 4. Apenas a concentração sérica de sódio à alta hospitalar foi significativamente superior em doentes com *delirium* (p=0.015).

Tabela 4- Características analíticas à admissão e alta

Características analíticas, média±DP	Admissão			Alta		
	Casos	Controlos	Valor p	Casos	Controlos	Valor p
Azoto ureico (mg/dL)	37,9±25,6	39,7±30,0	0.688	30,9±26,3	26,6±17,2	0.364
Creatinina (mg/dL)	1,6±1,2	1,7±1,9	0.321	1,2±1,0	1,0±0,6	0.646
PCR (mg/dL)	9,3±9,8	10,5±10,0	0.207	4,4±4,5	4,6±5,9	0.185
Sódio (mmol/L)	144,5±92,3	136,4±12,3	0.110	141,2±11,4	138,4±11,3	0.015
Potássio (mmol/L)	4,3±0,9	5,0±9,5	0.263	4,2±0,6	4,9±10,2	0.639
Osmolalidade sérica (mOsm/kg)	282,9±24,6	285,5±29,6	0.232	285,5±22,2	282,6±24,7	0.123
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	13,1±20,0	14,2±23,7	0.975	8,6±4,1	10,4±20,4	0.386
Hemoglobina (g/dL)	11,7±2,2	11,9±2,4	0.485	11,3±1,7	12,1±7,7	0.364
pO2 (mmHg)	73,1±19,6	69,9±20,2	0.093	73,3±15,7	70,7±12,5	0.213
pCO2 (mmHg)	40,0±12,6	39,2±11,8	0.433	41,2±9,7	39,0±8,0	0.364
	Casos		Controlos	Valor p		
Vitamina B12 (pg/mL)	790,4±1064,8		674,4±448,7	0.480		
Ácido fólico (ng/mL)	8,2±7,3		8,5±6,9	0.500		
TSH (uIU/mL)	2,1±4,8		1,8±2,3	0.305		
T4L (ng/dL)	1,2±0,3		1,2±0,3	0.953		

Legenda: DP, desvio-padrão; TSH, Hormona estimulante da Tireoide; T4L, tiroxina livre; PCR, Proteína C-reativa; pO2, pressão parcial de oxigénio; pCO2, pressão parcial de dióxido de carbono

A Tabela 5 determina fatores preditores do desenvolvimento de *delirium* com recurso à regressão logística binomial univariada e multivariada. O modelo de regressão foi

estatisticamente significativo ($\chi^2=96,774$; $p<0.001$) e explicou 38,6% (R^2 de Nagelkerke = 0,386) da variância associada ao desenvolvimento de *delirium*. Assim, o número de comorbilidades (OR=1,035; IC 95%, 1,001-1,071; $p=0.045$), os antecedentes de quedas recentes (OR=3,004; IC 95%, 1,316-6,857; $p=0.009$), demência (OR=1,953; IC 95%, 1,027-3,715; $p=0.041$), déficit auditivo (OR=3,876; IC 95%; 1,101-13,640; $p=0.035$) e depressão (OR=4,738; IC 95%, 1,608-13,963; $p=0.005$) são preditores independentes do desenvolvimento de *delirium*. Em contraste, a apresentação de dor revelou ser um fator protetor em relação ao *delirium* (OR=0,062; IC 95%, 0,019-0,205; $p<0.001$).

Tabela 5 - Preditores do desenvolvimento de *delirium*

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Dias de internamento	1,002 (0,998-1,006)	0.287		
Número de comorbilidades	1,058 (1,009-1,110)	0.020	1,035 (1,001-1,071)	0.045
Queda recente	3,159 (1,736-5,748)	<0.001	3,004 (1,316-6,857)	0.009
Demência	2,409 (1,528-3,797)	<0.001	1,953 (1,027-3,715)	0.041
Défice auditivo	3,598 (1,413-9,167)	0.007	3,876 (1,101-13,640)	0.035
Défice visual	2,186 (1,223-3,906)	0.008	1,180 (0,542-2,571)	0.677
Depressão prévia	2,715 (1,433-5,143)	0.002	4,738 (1,608-13,963)	0.005
Benzodiazepinas	1,631 (1,086-2,450)	0.018	1,169 (0,651-2,097)	0.601
Infeção respiratória	2,962 (1,208-7,262)	0.018	1,855 (0,567-6,075)	0.307
Cateter vesical	1,526 (1,018-2,287)	0.041	1,104 (0,602-2,025)	0.750
Dor	0,061 (0,024-0,157)	<0.001	0,062 (0,019-0,205)	<0.001
Sódio à alta	1,056 (1,010-1,103)	0.016	1,055 (0,995-1,118)	0.072

Legenda: NC, Não calculável; IC, Intervalo de Confiança a 95%; OR, Odds Ratio.

Discussão

Contrariamente ao que se tentou provar, os doentes com *delirium* não pareceram ter um maior risco de readmissão hospitalar após a alta. Isto pode querer dizer que o quadro confusional fica resolvido com o tratamento da patologia que despoletou esta situação clínica e que a medicação à alta é ajustada ao estado do doente. Destaca-se ainda que, muitas vezes, o internamento é um momento de oportunidade de esclarecimento de dúvidas ao doente e cuidadores e de ensinamentos da melhor gestão dos períodos de desorientação, evitando vindas desnecessárias ao hospital. (15,16) Serão necessários mais estudos para se perceber se existem outros fatores que justifiquem estas semelhanças entre os dois grupos.

Quanto à mortalidade a longo prazo, também não pareceu haver diferenças significativas entre doentes com e sem *delirium*. O mesmo parece ser verdade quando se analisa a mortalidade intra-internamento e 30 dias após a alta, ainda que estes grupos fossem demasiado pequenos para que se conseguisse fazer uma análise de sobrevivência robusta. Apesar de sabermos que os estudos existentes não são consensuais relativamente a este desfecho, seria importante alargar o número de indivíduos analisados em estudos futuros, para perceber a realidade portuguesa. (14)

No que toca aos *outcomes* secundários, verificou-se que os doentes com *delirium* têm uma duração de internamento superior ao grupo de controlo. Também noutros estudos se comprovou esta diferença. (6) Esta maior média de dias de internamento poderá ser justificada por várias razões: uma maior dificuldade social de gestão da alta destes doentes e após a mesma; um maior risco de complicações durante o internamento pela falta de colaboração dos doentes na prestação de cuidados; maior risco de pneumonias de aspiração pela depressão de estado de consciência, entre outras causas. (6,17–20) O maior número de comorbilidades registado neste grupo de doentes pode também contribuir para um internamento mais longo e de mais difícil gestão. (21) No que diz respeito aos fármacos que possam predispor ao desenvolvimento de *delirium*, só a toma prévia de benzodiazepinas mostrou ter influência. Em dissonância com outros estudos, o número de fármacos que um doente toma e o uso de anticolinérgicos não mostraram, por si só, influenciar a presença deste distúrbio neste estudo. (2,22) Tudo isto vem reiterar a importância de uma boa comunicação com os cuidadores destes doentes e da gestão da medicação sintomática durante o internamento para um melhor controlo dos doentes, de forma a acarretar menos custos com internamentos prolongados e prevenir ainda mais morbilidade.

Foi ainda possível verificar a existência de alguns preditores independentes do desenvolvimento de *delirium* neste estudo, nomeadamente antecedentes de queda, demência, défices sensitivos ou depressão. Apostar na prevenção destes fatores pode ser a

principal estratégia de redução de incidência, custos e morbidade do *delirium*, embora seja poucas vezes adotada, quer por desvalorização da sua eficácia, quer por desconhecimento do impacto socioeconómico negativo do *delirium*. (2,23)

Apesar de a dor aparecer como fator protetor relativamente ao desenvolvimento de *delirium*, este resultado pode ser fruto do carácter subjetivo deste parâmetro. As características da própria doença – o défice do nível de consciência e atenção e a perturbação das capacidades de perceção – podem fazer com que esta não seja uma queixa reportada. (2)

Enquanto diagnóstico principal, apenas o AVC apresentou uma maior associação a ocorrência de *delirium*, pelo que será de extrema importância, nos doentes com esta patologia, estar atento ao desenvolvimento de *delirium* para prevenir piores *outcomes* e um aumento de mortalidade. (24) Supõe-se que o aparecimento de *delirium* tenha, entre outras, uma grande componente inflamatória da micróglia e restantes componentes do sistema nervoso central – teoria neuroinflamatória. (4) Isto pode explicar que, no grupo de casos, ocorra mais em doentes com patologia infecciosa, nomeadamente respiratória e urinária. No que diz respeito a esta última pode apostar-se na prevenção. A infeção do trato urinário é um dos principais eventos adversos associado ao uso de cateteres vesicais. (25) Já que neste estudo o uso destes dispositivos se correlacionou positivamente com o desenvolvimento de *delirium*, a colocação de sonda vesical deve reduzir-se ao máximo e ser retirada o mais precocemente possível.

Por outro lado, diagnósticos principais como neoplasias, anemia ou insuficiência cardíaca (ICa) descompensada estiveram mais associados aos controlos neste estudo. Apesar de podermos tentar explicar isto também com base na teoria neuroinflamatória, não podemos esquecer que o comprometimento da oxigenação cerebral, para o qual contribui a anemia ou a ICa, e o impacto multissistémico por inflamação progressiva, doença metastática ou efeitos adversos terapêuticos de uma neoplasia, fariam esperar uma associação diferente. (4,26–29) Por conseguinte, seria crucial desenvolver estudos que se dedicassem a estas patologias individualmente.

O subtipo de *delirium* mais prevalente nos doentes incluídos neste estudo foi o hiperativo, contrariamente ao que demonstraram alguns estudos anteriores. Isto poderá ser consequência do subdiagnóstico do *delirium* hipoativo pela sua apresentação menos exuberante, que mais facilmente passa despercebida. (2,3) Neste aspeto, a formação e consciencialização dos profissionais para a existência e variedade de apresentações desta patologia poderia diminuir estas situações.

No que diz respeito aos parâmetros analíticos analisados, apenas a natrémia à data de alta mostrou ser significativamente diferente entre os dois grupos, tendo-se verificado

valores superiores nos doentes com *delirium*. Tendo em conta que a desidratação pode efetivamente ser causa deste distúrbio, é importante chamar a atenção para causas evitáveis de desidratação no internamento. A diminuição da ingesta hídrica pelos idosos devido a uma diminuição natural da sensação de sede, os escassos recursos humanos que não têm a capacidade de os hidratar continuamente e a iatrogenia com o uso indevido de diuréticos, devem ser combatidos para prevenir que isto ocorra. (22,30)

Algumas limitações podem ser apontadas a este trabalho, começando pelo desenho de estudo idealizado inicialmente. Aquilo que seria um estudo prospetivo, com aplicação de escalas de avaliação cognitiva (*MMSE*) e *delirium* (*CAM*) à cabeceira do doente, teve de ser ajustado às possibilidades e condições de trabalho durante uma pandemia. Da sua transformação num estudo retrospectivo advieram outras limitações. Verificaram-se lacunas no registo em carta de alta de múltiplas variáveis, como hábitos alcoólicos ou doses de corticoterapia. A dor, quando registada, quase nunca era quantificada, pelo que teve de ser apenas considerada enquanto variável qualitativa. No grupo de casos, mais de metade dos episódios de *delirium* não estavam caracterizados quanto ao subtipo, perdendo-se a possibilidade de os comparar. Quanto aos défices sensitivos, apenas uma minoria de cartas de alta fazia menção a estes parâmetros, provavelmente também por falta de registo. Por fim, muitos parâmetros analíticos só haviam sido pedidos à admissão ou à data de alta, o que determinou o insucesso da análise dos mesmos enquanto *cutoff points* para risco de *delirium* ou readmissão hospitalar nestes doentes.

Conclusão

Neste estudo não houve evidência de associação entre o diagnóstico de *delirium* e a mortalidade e readmissões hospitalares em idosos. Contudo foi possível fazer uma caracterização da população geriátrica com *delirium* num internamento de Medicina Interna, embora obviamente, não se possa extrapolar nem à população geral nem a outros Serviços de Medicina Interna.

A principal recomendação para trabalhos futuros, seria a realização de um estudo prospetivo, como inicialmente desejamos concretizar, de modo a colmatar muitas das falhas anteriormente apontadas.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, pela orientação, apoio e simpatia durante a realização deste trabalho.

À Dra. Patrícia Afonso Mendes, pela capacidade de ultrapassar os obstáculos com que nos deparamos, pelo reforço positivo e pela enorme disponibilidade, que nunca deixou de demonstrar, apesar de vivermos tempos conturbados.

Aos meus pais e irmã, por nunca me cortarem as asas, mesmo que nem sempre concordassem com o meu voo.

À Diana e à Ana Lúcia, por me darem as bases da minha vida académica.

À Priscila, pela paciência em ouvir todas as minhas inseguranças e por acreditar sempre que sou melhor.

À restante família de Coimbra, pelo apoio incondicional nos melhores e nos piores momentos.

Por último, à Tuna Feminina de Medicina da Universidade de Coimbra, por me ter dado ferramentas de trabalho essenciais e ser a casa que fez de mim mulher.

Referências bibliográficas

1. Boustani M, Rudolph J, Shaughnessy M, Gruber-Baldini A, Alici Y, Arora RC, et al. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: Inclusiveness is safer. *BMC Med.* 2014;12(1):1–4.
2. Prayce R, Quaresma F, Neto IG. Delirium: The 7th vital sign? *Acta Med Port.* 2018;31(1):51–8.
3. LeGrand SB. Delirium in palliative medicine: A review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(4):583–94.
4. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(11):1428–57.
5. Salluh JIF, 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;350:1–10.
6. Lahue SC, Douglas VC, Kuo T, Conell CA, Liu VX, Josephson SA, et al. Association between inpatient Delirium and hospital readmission in patients ≥ 65 years of age: A retrospective cohort study. *J Hosp Med.* 2019;14(4):201–6.
7. Marco J, Méndez M, Cruz-Jentoft AJ, García Klepzig JL, Calvo E, Canora J, et al. Clinical characteristics and prognosis for delirium in Spanish internal medicine departments: An analysis from a large clinical-administrative database. *Rev Clínica Española.* 2019;219(8):415–23.
8. Shenkin SD, Fox C, Godfrey M, Siddiqi N, Goodacre S, Young J, et al. Delirium detection in older acute medical inpatients: A multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Med.* 2019;17(1):1–14.
9. Štubljar D, Štefin M, Tacar MP, Cerović O, Grosek Š. Prolonged hospitalization is a risk factor for delirium onset: One-day prevalence study in Slovenian intensive care units. *Acta Clin Croat.* 2019;58(2):265–73.
10. Rieck KM, Pagali S, Miller DM. Delirium in hospitalized older adults. *Hosp Pract.* 2020;48(1):3–16.
11. PORDATA - Base de Dados Portugal Contemporâneo. Indicadores de envelhecimento [Internet]. INE, PORDATA. 2020 [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/Indicadores+de+envelhecimento-526>
12. Sousa-Pinto B, Gomes AR, Oliveira A, Ivo C, Costa G, Ramos J, et al. Reinternamentos hospitalares em Portugal na última década. *Acta Med Port.* 2013;26(6):711–20.

13. Vieira NB. Modelo Preditivo da readmissão hospitalar não planeada aos 30 dias num Departamento de Medicina [Tese de mestrado]. Lisboa, Portugal: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2010.
14. Morandi A, Di Santo SG, Zambon A, Mazzone A, Cherubini A, Mossello E, et al. Delirium, dementia, and in-hospital mortality: The results from the Italian Delirium Day 2016, a national multicenter study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(6):910–6.
15. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to Reduce 30-Day Rehospitalization : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):520–8.
16. Kripalani S, Theobald CN, Anctil B, Vasilevskis EE. Reducing hospital readmission rates: Current strategies and future directions. *Annu Rev Med.* 2014;65:471–85.
17. Lisk R, Uddin M, Parbhoo A, Yeong K, Fluck D, Sharma P, et al. Predictive model of length of stay in hospital among older patients. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(7):993–9.
18. Byun SE, Shon HC, Kim JW, Kim HK, Sim Y. Risk factors and prognostic implications of aspiration pneumonia in older hip fracture patients: A multicenter retrospective analysis. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(2):119–23.
19. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: A review of modern trends. *J Crit Care.* 2015;30(1):40–8.
20. Lim SC, Doshi V, Castasus B, Lim JKH, Mamun K. Factors causing delay in discharge of elderly patients in an acute care hospital. *Ann Acad Med Singapore.* 2006;35(1):27–32.
21. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Med Care.* 1998;36(1):8–27.
22. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry.* Oxford University Press; 2018.
23. Reston JT, Schoelles KM. In-facility delirium prevention programs as a patient safety strategy: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 PART 2):375–80.
24. Al-Khaled M. Stroke-related delirium. *J Neurol Sci.* 2021;420(2021):117250.
25. Feneley RCL, Hopley IB, Wells PNT. Urinary catheters: History, current status, adverse events and research agenda. *J Med Eng Technol.* 2015;39(8):459–70.
26. Correale M, Altamura M, Carnevale R, Tricarico L, Malerba S, Gallotta AM, et al. Delirium in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(5):713–23.
27. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S, et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(July):iv143–65.
28. Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: Assessment, impact, mechanisms and management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(2):77–92.

29. Kunz JV, Spies CD, Bichmann A, Sieg M, Mueller A. Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(2):1–12.
30. Morley JE. Dehydration, Hypernatremia, and Hyponatremia. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(3):389–99.