Delirium em pacientes com câncer internados em unidade de terapia intensiva: estudo retrospectivo

Delirium in cancer patients admitted to the intensive care unit: a retrospective study

INTRODUÇÃO

Delirium é uma perturbação da atenção ou da consciência acompanhada por mudança na cognição basal, que se manifesta por capacidade reduzida de direcionar, focalizar, manter e mudar a atenção, pois o indivíduo é facilmente distraído por estímulos irrelevantes. Aparece durante curto período, em geral de horas a alguns dias, com tendência a oscilações, com piora ao entardecer e à noite, quando diminuem os estímulos externos de orientação. Há evidências de que o delirium é uma consequência fisiológica de condição médica subjacente, intoxicação ou abstinência de substância, uso de medicamento ou exposição à toxina, ou uma combinação desses fatores. (1)

O delirium em unidades de terapia intensiva (UTI) apresenta incidência que varia de 5% a 92%(2) e está associado ao maior tempo de permanência do...
paciente no hospital e ao aumento da mortalidade.\(^5\) Em pacientes com câncer, a incidência de delirium também é elevada, podendo chegar a 80% em fases mais avançadas da doença, sendo relacionada com pior controle da dor e diminuição da sobrevida.\(^4\,^5\)

Estudo prospectivo desenvolvido na UTI do Instituto Nacional de Câncer, em 2011, constatou que a prevalência de disfunção cerebral aguda (delirium e coma) é elevada em pacientes críticos com câncer sob ventilação mecânica (95%), sendo superior à descrita na literatura para grupos gravemente enfermos de pacientes sem câncer. O mesmo estudo afirma que, se o delirium for precocemente diagnosticado e tratado, há melhora na qualidade de vida, e diminuição do tempo de hospitalização e do número de reinternações.\(^6\)

Considerando a escassez de estudos sobre delirium em pacientes com câncer, o objetivo desta pesquisa foi descrever a ocorrência de delirium em pacientes internados em UTI oncológica, segundo características clínicas e demográficas.

**MÉTODOS**

Estudo retrospectivo baseado em registros de prontuários de pacientes internados na UTI de um hospital especializado em oncologia localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ). A amostra intencional do estudo foi composta por 135 pacientes com diagnóstico de câncer e idade ≥ 18 anos que estiveram internados na UTI em questão entre os meses de janeiro e março de 2016, isto é, 97,1% dos pacientes com diagnóstico de câncer internados no período (Figura 1).

As seguintes informações foram coletadas do prontuário por enfermeira intensivista devidamente treinada: sexo (masculino ou feminino); idade (em anos); performance status, segundo o Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group\(^7\) (independente, pequena assistência ou grande assistência/acomodado); tipo de internação (clínica ou cirúrgica); motivo da internação (monitoração pós-operatória, sepsis, insuficiência respiratória, choque - excreto séptico, neurológico, renal/metabólico, cardiovascular, digestivo, ou outro); uso de drogas vasoativas (sim ou não); uso de drogas sedativas (sim ou não); submissão à quimioterapia (sim ou não); tempo de permanência na UTI (em dias - arbitrariamente categorizado em ≤ 7 e ≥ 8 para fins de análise); submissão à ventilação mecânica (sim ou não); sítio anatômico do tumor primário; metastase à distância (sim ou não); e ocorrência de delirium (sim ou não), conforme o Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU),\(^8\) utilizado quando o resultado é superior a -4 (-3 até +4) na aplicação da Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS),\(^9\) que, por sua vez, era aplicada diariamente (a cada 12 horas) na UTI estudada.

No software Statistical Package Social Science, versão 21.0, foram utilizados o teste exato de Fischer e o teste de associação linear para identificar diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de delirium entre, respectivamente, variáveis categóricas (sexo, idade, tipo de internação, uso de drogas sedativas, submissão à quimioterapia e submissão à ventilação mecânica) e ordinais (performance status e motivo da internação), considerando valor de p < 0,05.

O teste de normalidade Shapiro-Wilk indicou que a variável duração de delirium (em dias) não apresentava distribuição suficientemente normal, violando os pressupostos para o uso de testes paramétricos. Assim, para a comparação da duração de delirium entre os pacientes que permaneceram na UTI por até 7 dias versus pacientes que permaneceram por 8 dias ou mais, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney – alternativa não paramétrica para o teste t de Student.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, conforme as resoluções 466/2012 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde.

**RESULTADOS**

Na UTI, o tempo médio de internação dos pacientes foi igual a 10,4 (± 12,1) dias, o tempo médio de duração...
do delirium foi igual a 2,1 (± 3,7) dias, e sua ocorrência global igual a 39,3% (n = 53). Tinhham diagnóstico de tumor sólido 116 (85,9%) pacientes - destacando-se tumores cerebrais (n = 25), colorretais (n = 19) e de cavidade oral/faringe (n = 17); apresentavam diagnóstico de tumor hematológico 19 (14,1%) pacientes - destacando-se mieloma múltiplo (n = 6), leucemia aguda (n = 5), linfoma de Hodgkin (n = 3), linfoma não Hodgkin (n = 2) e leucemia crônica (n = 2). Metástase à distância foi diagnosticada em 37 (27,4%) pacientes. No tocante ao estado clínico deles, 82 (60,7%) receberam drogas vasoativas e 81 (60,0%) drogas sedativas durante o período de internação na UTI, destacando-se, entre aqueles em que o delirium ocorreu, o uso de dexmedetomidina (n = 44), fentanil (n = 43) e midazolam (n = 31).

A tabela 1 apresenta a ocorrência de delirium, segundo características clínicas e demográficas. Assim, a ocorrência de delirium foi mais frequente entre pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, com performance status que requeria grande assistência/acamado, que internaram na UTI por problemas clínicos, em uso de drogas sedativas, submetidas à quimioterapia, e que permaneceram 8 ou mais dias internados na UTI.

Considerando apenas os pacientes sob ventilação mecânica (n = 65), a ocorrência global de delirium foi de 64,6%. A tabela 2 apresenta a ocorrência de delirium entre pacientes submetidos à ventilação mecânica, segundo características clínicas e demográficas. Dentre essas variáveis, apenas o tempo de permanência na UTI ≥ 8 dias mostrou diferença significativa.

**DISCUSSÃO**

A ocorrência de delirium entre pacientes críticos sem câncer varia entre 9% e 80% (10-14). Sendo assim, a ocorrência desse fenômeno entre os pacientes do presente estudo encontra-se entre os parâmetros esperados para pacientes críticos sem câncer.

Em concordância com este estudo, o delirium ocorre em 10% a 34% em pacientes em pós-operatório de cirurgia geral e de outras especialidades que não a oncológica. (15,16) Vale sublinhar que o delirium está frequentemente associado a um aumento significativo da morbidade e da mortalidade (15,16) e, por isso, merece atenção especial da equipe de saúde, a fim de evitar desfechos mais graves. Em relação ao delirium em ambientes hospitalares não críticos, ele costuma durar cerca de 1 semana, embora alguns sintomas normalmente persistam mesmo depois da alta (17).

Na comparação entre as diferentes faixas etárias, houve concentração significativamente maior de ocorrência de delirium entre os participantes com idade superior a 60 anos. A amostra estudada apresentou 21,4% da população com idade maior ou igual a 60 anos, o que vai ao encontro dos resultados de estudos anteriores, que mostram que os pacientes mais vulneráveis de desenvolver o delirium são aqueles com idade acima de 60 anos, esboçando ocorrência que pode fluctuar entre 10% e 30% (18).

Estudo que avaliou 1.515 pacientes em fase terminal do câncer observou que o delirium ocorria em mais de
De modo esperado, a sedação foi usada pela maior parte dos pacientes da amostra que apresentava critérios clínicos para o diagnóstico de delirium, destacando-se o uso de dexmedetomidina (n = 44), fentanyl (n = 43) e midazolam (n = 31). McNicoll et al. relatam que midazolam aumenta a possibilidade de transição para o delirium. Salluh et al. compararam o uso de dexmedetomidina na redução da duração de delirium com o uso de lorazepam e observaram que sedação com dexmedetomidina resultou em mais dias livres de delirium ou coma.

Pacientes internados na UTI por até 7 dias tiveram tempo médio igual a 0,4 dia (± 0,9) de duração de delirium significativamente inferior (p < 0,001) ao de pacientes internados por 8 dias ou mais (média = 4,6; ± 4,8). Estudo prospectivo conduzido na UTI do Instituto Nacional de Câncer constatou que o tempo médio de internação de pacientes sob ventilação mecânica na UTI com delirium/coma foi de 14 dias e daqueles sem delirium foi de 13 dias, sem significância estatística à comparação (p = 0,94). A principal diferença entre os resultados do estudo anteriormente citado e os do presente reside no fato de que aquele incluiu apenas pacientes sob ventilação mecânica, o que, provavelmente, dificultou a reversão rápida do delirium, conforme visto neste estudo entre pacientes com menor tempo de internação.

Em estudo observacional, Muller et al. avaliaram que 61,8% dos pacientes utilizaram ventilação mecânica. Em nossa população, a utilização de ventilação mecânica foi de 48,1% e a frequência de delirium nela foi de 64,6%, corroborando estudos em que a variação do delirium foi de 60% a 80%.

Cabe ressaltar que este estudo requer interpretação à luz de suas limitações e potencialidades. Como limitações, sublinhamos não termos considerado a exclusão de pacientes com demência para a formação da coorte e a impossibilidade de construção de um modelo de regressão multivariada capaz de identificar características associadas à ocorrência de delirium, devido ao pequeno número de participantes do estudo. Como pontos fortes, destacamos o registro diário dos resultados obtidos com a aplicação das escalas CAM-ICU e RASS no prontuário que, desse modo, colaboraram com a formação de uma coorte sem perdas de pacientes por ausência de informação sobre a ocorrência de delirium (desfecho) no cenário investigado.

**CONCLUSÃO**

Em pacientes críticos com câncer, a ocorrência de delirium é elevada; considerando apenas os pacientes sob ventilação mecânica, a ocorrência desse fenômeno é ainda maior.
ABSTRACT

Objective: To describe the occurrence of delirium in cancer patients admitted to the intensive care unit according to clinical and demographic characteristics.

Methods: A retrospective study was conducted with 135 adults admitted to the intensive care unit of a public cancer hospital in the city of Rio de Janeiro, Brazil, between January and March 2016. Fisher’s exact test and the linear association test were used to identify statistically significant associations between the occurrence of delirium and categorical and ordinal variables, respectively, considering a p-value < 0.05.

Results: The overall occurrence of delirium was 39.3%. Delirium was more frequent among individuals aged 60 years or older and those who required extensive assistance or were bedbound, were admitted to the intensive care unit for clinical reasons, were using sedative drugs, were undergoing chemotherapy, and those who remained 8 or more days in the intensive care unit. Considering only patients on mechanical ventilation, the overall occurrence of delirium was 64.6%, and only a length of stay in the intensive care unit ≥ 8 days showed a statistically significant association with delirium.

Conclusion: The occurrence of delirium in critically ill cancer patients is high. When only those on mechanical ventilation are considered, the occurrence of delirium is even greater.

Keywords: Delirium/epidemiology; Neoplasms/comlications; Respiration/artificial; Drug-related side effects and adverse reactions; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. J Crit Care. 2010;25(1):144-51.
3. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA. 2004;291(14):1753-62.
4. Bush SH, Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. Oncologist. 2009;14(10):1039-49.
5. Rodríguez-Mayoral O, Reyes-Madrigal F, Allende-Pérez S, Verástegui E. Delirium in terminal cancer inpatients: short-term survival and missed diagnosis. Salud Mental. 2018;41(1):25-9.
6. Almeida ID. Disfunção cerebral aguda em pacientes críticos com câncer sob ventilação mecânica: características clínicas e prognóstico [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Nacional de Câncer; 2012.
7. Oken MM, Creech RH, Torney DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.
8. 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.
9. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA. 2003;289(22):2983-91.
10. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. J Am Geriatr Soc. 2006;54(3):479-84.
11. Fargen KD, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012;38(10):1573-82.
12. Mehta S, McCullagh I, Burry L. Current sedation practices: lessons learned from international surveys. Crit Care Clin. 2009;25(3):471-88.
13. Elliott D, Atiken LM, Bucknall TK, Seppelt IM, Webb SA, Weisbrodt L, McKinley S; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; George Institute for Global Health. Patient comfort in the intensive care unit: a multicentre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. Crit Care Resusc. 2013;15(3):213-9.
14. Tsuruta R, Oda Y, Shintani A, Nunomiya S, Hashimoto S, Nakagawa T, Oda Y, Miyazaki B, Yabe S; Japanese Epidemiology of Delirium in ICUs (JEDI) Study Investigators. Delirium and coma evaluated in mechanically ventilated patients in the intensive care unit in Japan: a multi-institutional prospective observational study. J Crit Care. 2014;29(3):472.e1-5.
15. Praticò C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Perna O, Rösctano C, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. Med Hypotheses. 2005;65(5):972-82.
16. Dessap AM, Roche-Campo F, Launay JM, Charles-Nelson A, Katsahian S, Brun-Buisson C, et al. Delirium and circadian rhythm of melatonin during weaning from mechanical ventilation: an ancillary study of weaning trial. Chest. 2015;148(5):1231-41.
17. Lee J, Jung J, Noh JS, Yoo S, Hong YS. Perioperative psycho-educational intervention can reduce postoperative delirium in patients after cardiac surgery: a pilot study. Int J Psychiatry Med. 2013;45(2):143-58.
18. Gagnon P, Allard E, Gagnon B, Mérette C, Tardif F. Delirium prevention in terminal cancer: assessment of a multicomponent intervention. Psychooncology. 2012;21(2):187-94.
19. González M, De Pablo J, Valdés M. Delirium: la confusión de los clínicos. Rev Med Chile. 2003;131(9):1051-60.
20. Silva RC, Silva AA, Marques PA. Análise dos registros produzidos pela equipe de saúde e da percepção dos enfermeiros sobre os sinais e sintomas de delirium. Rev Latino-Am Enfermagem. 2011;19(1):81-9.
21. McNeil C, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. J Am Geriatr Soc. 2003;51(5):591-8.
22. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibáñez-Guzman C, Centeno JV, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Arias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG. Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. Crit Care. 2010;14(6):R210.
23. Muller AM, Gazzana MB, Silva DR. Desfecho de pacientes com câncer de pulmão admitidos em unidades de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(1):12-6.
24. Brevi Ruttura I, Cruz Carrasco C. Incidência e factores de risco associados a delirio en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica. Rev Chil Med Intensiva. 2008;23(1):18-24.
25. 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.