

Delírio pós-operatório

Postoperative delirium

Michelle Nacur Lorentz¹, Rafael Felix de Mesquita²

RESUMO

Justificativa e Objetivos: o delírio é uma complicação relativamente comum que ocorre no pós-operatório especialmente de pacientes idosos. A ocorrência do delírio acarreta complicações importantes, como o aumento do tempo de internação hospitalar, aumento da morbidade e mortalidade. Além disso, o delírio muitas vezes é subdiagnosticado e poucas vezes tratado adequadamente. Baseado nesses dados, decidiu-se fazer uma revisão bibliográfica com o objetivo de orientar os anestesiólogos para esse importante aspecto de perioperatório. **Conteúdo:** neste artigo de revisão são abordados o diagnóstico, medidas preventivas e manejo do delírio pós-operatório e também novas modalidades terapêuticas. **Conclusão:** a identificação das causas do delírio, diagnóstico e tratamento precoce com abordagem multidisciplinar é importante para prevenir complicações graves, além de diminuir custos de uma possível internação prolongada. O anestesiólogo deve estar sempre vigilante para saber reconhecer as diferentes formas de delírio e tratá-los de forma efetiva. **Palavras-chave:** Delírio; Anestesia; Complicações Pós-operatórias.

ABSTRACT

Justification and Objectives: Delirium is a relatively common postoperative complication especially among elderly patients. Delirium leads to meaningful complications, such as longer hospital stay and increased morbidity and mortality. In addition, delirium is usually underdiagnosed and rarely treated appropriately. Taking this into account, this review of the literature aims to provide guidance so that anesthesiologists can develop a better understanding of this perioperative phenomenon. **Content:** This review comprises diagnosis, preventive measures, and handling of delirium episodes, as well as new therapeutic modalities. **Conclusion:** Identifying delirium causes, diagnosing and treating it as early as possible with a multidisciplinary approach is important to avoid severe complications and reduce costs with long hospital stays. Anesthesiologists should always be attentive to recognize the several forms of delirium and treat them effectively.

Key words: Delirium; Anesthesia; Postoperative Complications.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

O delírio usualmente é conceituado como uma alteração aguda da atenção e cognição associada a uma disfunção cerebral com curso flutuante.¹ Essa definição pode ser vista de maneira mais abrangente, segundo o *The Diagnostic and statistical manual of mental Disorders* (DSM-IV – 2011-2012), em que é caracterizado como um distúrbio no nível de consciência ou atenção, marcado pelo caráter agudo ou subagudo da mudança de comportamento atribuída a uma condição médica geral.

¹TSA-SBA. Anestesiologista Assistente do Hospital Biocor. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médico em Especialização do terceiro ano do Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia da Fundação Hospitalar de Minas Gerais – FHEMIG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Hospital Júlia Kubitschek
Fundação Hospitalar de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Michelle Nacur Lorentz
Rua Marques de Maricá, 181 apto 502
Bairro: Santo Antônio
CEP: 30350-070
Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: mnacur@yahoo.com.br

A incidência do delírio pós-operatório (PO) está entre 10 e 55% entre pacientes recém-operados, sendo mais comum em cirurgias ortopédicas (*post operative delirium*).² Essa incidência aumenta na população idosa (até 50% após um procedimento cirúrgico). A manifestação dos sintomas no delírio ocorre entre 24 e 48 horas após a cirurgia, com exacerbação dos sintomas no período noturno. As consequências são relacionadas ao aumento na morbidade e na mortalidade após um ano em cerca de 40%.^{3,4} A estimativa de aumento nos custos é bastante significativa, mesmo assim essa enfermidade é subdiagnosticada e não valorizada por muitos profissionais.

Estudos recentes mostram prevalência mais alta dessa enfermidade em pacientes idosos, internados em unidade de terapia intensiva (UTI) e naqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte, particularmente nos submetidos a cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC).⁵ Ele pode também agravar a condição de idosos com demência ou com Alzheimer.

A população pediátrica permanece um desafio, porque falta uma ferramenta precisa para o rastreamento e diagnóstico. Uma vez que a interpretação de alterações cognitivas na criança exige habilidade mais especializada, em virtude das particularidades da criança em suas faixas etárias, o diagnóstico torna-se mais difícil.

O reconhecimento é um elemento-chave no delírio e para isso foram desenvolvidas ferramentas para médicos treinados não psiquiatras, o que facilitou padronização na identificação desses pacientes, pois o diagnóstico exclusivo por especialistas é uma opção fora da realidade prática do ambiente cirúrgico e da terapia intensiva.

Quanto aos fatores clínicos relacionados a essa enfermidade, existe ampla variedade, como a idade avançada, exposição a longos períodos de CEC, pacientes sob os efeitos de microembolia, excesso de mediadores inflamatórios secundários à resposta inflamatória ou até mesmo doenças do sistema nervoso central (SNC) preexistentes, como a demência. Outra questão-chave nesta discussão é a prevenção, pois a dor intensa pode ser uma causa direta de alteração do estado mental desses pacientes e deve ser prontamente tratada. Além disso, sempre que possível deve ser realizada uma estratégia de prevenção. Nessa linha de raciocínio, devem-se descartar condições clínicas que podem confundir ou interagir com o estado mental, como os distúrbios metabólicos, endócrinos e infecciosos.

Além disso, o delírio não pode ser confundido com os efeitos de agentes anestésicos residuais que

podem simular o seu acontecimento. Isso pode ser difícil, mas é importante a distinção entre sedação residual resultante dos efeitos dos sedativos, antieméticos ou anestésicos utilizados e o delírio.

Pacientes com delírio PO apresentam risco de autoagressão física ou da equipe da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). Eles podem rasgar suas bandagens das feridas e retirar suas linhas intravenosas, apresentando alto risco de quedas e fraturas.

FISIOPATOLOGIA

O delírio é um fenômeno multifatorial com componentes ambientais e mecanismos fisiopatológicos diversos. Várias causas bioquímicas foram propostas, permanecendo controversa a exata fisiopatologia do delírio PO. As evidências mostram associação com descompensação cerebral global, em que o gatilho foi causado por uma doença física. Ocorre uma função cortical elevada, com anormalidade em múltiplas áreas do cérebro, incluindo a área pré-frontal, frontal, córtex têmporo-parietal, tálamo e outras. Além disso, têm sido implicados no processo níveis anormais de neurotransmissores, acetilcolina (ACh) e dopamina (DA), metabolismo anormal de melatonina e alterações inflamatórias. Baixos níveis de ACh no plasma e líquido cérebro-espinhal têm sido encontrados em pacientes com delírio, levando à hipótese de que o delírio resulta da piora na transmissão colinérgica central.

Estudos na população cirúrgica demonstraram alta correlação entre atividade sérica anticolinérgica (SAA) e delírio. Mediadores anti-inflamatórios como a interleucina (IL)-1, IL-2 e IL-6, fator de necrose tumoral- α e interferon também têm sido implicados na fisiopatologia do delírio.

No momento PO, o delírio, nas suas variadas formas, mostra-se na fisiopatologia como uma reação do cérebro a um processo inflamatório periférico e, nesse contexto, o cérebro de idosos parece reagir de forma mais acentuada a esse estímulo em relação a um cérebro jovem.⁶ A resposta endócrino-metabólica ao dano do procedimento cirúrgico de grande porte ou associada às alterações hormonais presentes durante a CEC explicam, assim, a maior associação do delírio PO nesses casos. Nessa linha de pensamento talvez ocorra forte mudança no sistema de neurotransmissores que envolvam a DA e outros como a serotonina, ACh, GABA, glutamina e norepinefrina⁷.

CLASSIFICAÇÃO E SUBTIPOS _____

Uma classificação bem distinta entre os subtipos de delírio pode até gerar facilidade didática, mas em relação à abordagem clínica a sobreposição entre os conceitos de seus subtipos torna mais fácil o entendimento. O delírio muito está presente no ambiente intensivo e muitas informações clínicas robustas sobre o assunto se devem ao constante estudo do delírio nesse ambiente. Dessa forma, é comum resumir os vários subtipos com apenas o termo “delírio”. Assim, têm-se:

- **delírio hiporreativo:** caracterizado por apatia, diminuição da responsividade e ausência. Esses pacientes são erroneamente diagnosticados e minimamente tratados, tendo, portanto, apresentado pior prognóstico. Historicamente esse subtipo já foi descrito pelos neurologistas como “encefalopatia”.
- **delírio hiper-reativo:** caracterizado por inquietação, agitação e labilidade emocional. Esses pacientes apresentam risco de autoextubação e usualmente são tratados com opiáceos e sedativos, o que mascara o quadro e pode contribuir para a piora clínica desses pacientes.
- **delírio misto:** flutuação do estado mental variando entre os dois subtipos acima descritos é o subtipo mais comum.

CAUSAS E FATORES DE RISCO _____

O delírio PO é tipicamente multifatorial e inclui defeitos cognitivos, comorbidades preexistentes e interação com medicações psicoativas. Por isso, muito se tem discutido sobre que pacientes seriam vulneráveis ao desenvolvimento dessa enfermidade. Dessa maneira, estes demandaram apenas pequenos fatores precipitantes, como um simples medicamento para dormir, para o desenvolvimento do delírio. Por outro lado, pacientes sem fatores de risco necessitaram de múltiplos estímulos (grandes cirurgias, psicotrópicos em altas doses ou infecção grave).⁶

Vários fatores de risco ou precipitantes para o desenvolvimento de delírio PO são relacionados: idade avançada, complicações cardiopulmonares, demência preexistente, distúrbios hidroeletrólíticos, hipoalbuminemia, desnutrição, infecção urinária, sepse, associação de comorbidades, polimedicações (três ou mais medicações diferentes), abuso de opioides ou psicotrópicos e distúrbios ambientais (barulho constante).

Os fatores de risco podem ser divididos em três categorias: pré, intra e pós-operatórios. Fatores de risco pré-operatórios incluem idade avançada, doenças do SNC (por exemplo, doença cérebro-vascular), administração de múltiplos fármacos e interações medicamentosas, retirada abrupta do álcool, doenças endócrino-metabólicas descompensadas, depressão, demência e/ou transtornos de ansiedade.

Fatores de risco intraoperatórios incluem o tipo de procedimento cirúrgico. Isso porque os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca parecem estar em alto risco de desenvolver delírio PO, possivelmente devido a: hipoperfusão, microembolismos e a CEC. Além disso, certos procedimentos ortopédicos podem ter mais predisposição, possivelmente devido à embolia gordurosa. Alguns procedimentos oftalmológicos podem ser associados à perda temporária da visão bilateral, o que pode contribuir para contextualização do paciente no ambiente da internação. Finalmente, certos fármacos anestésicos, incluindo anticolinérgicos, barbitúricos e benzodiazepínicos como pré-medicação, têm sido associados a aumento do delírio PO. Curiosamente, vários estudos não encontraram alguma diferença nos efeitos da anestesia geral, bloqueio peridural ou bloqueio subaracnóideo no desenvolvimento PO do delírio.

Fatores de risco pós-operatórios incluem dor, hipocarbia, hipóxia, sepse, privação do sono e administração de múltiplos fármacos.

Entre os vários fatores de risco citados, alguns se destacam em níveis de evidência⁶:

- idade;
- comorbidades;
- comprometimento cognitivo, funcional, visual ou auditivo;
- residência institucional.

Essa mesma discussão tipifica alguns fatores precipitantes como importantes e são a admissão à UTI, o uso de anticolinérgicos, de álcool ou abstinência de drogas, infecções, complicações iatrogênicas, distúrbios metabólicos e dor.⁶

FÁRMACOS ASSOCIADOS AO DELÍRIO _____

Não se pode associar a apenas um fármaco específico a causa para o delírio. O que se tem de forma mais atual é que a administração de múltiplos medicamentos é a maneira mais provável de precipitá-lo.

A polifarmácia (administração três ou mais diferentes fármacos) é habitual na abrangência da anestesia, quando é comum a utilização de fármacos psicoativos e alguns agentes anticolinérgicos, que geram significativo aumento no risco de ocorrência do delírio. Em pelo menos 75% desses casos, fármacos com efeitos psicoativos como opioides, benzodiazepínicos ou mesmo corticosteroides estão envolvidos. Além disso, até mesmo fármacos como os anti-inflamatórios não esteroides (AINES)¹ e agentes quimioterápicos também podem estar envolvidos.

O risco de delírio também é aumentado com fármacos neurolépticos, muito comum entre pacientes epiléticos, tendo em vista que a falta de dopamina também está envolvida na gênese do delírio. Entre os opioides, a meperidina apresenta o mais alto risco de desenvolvimento de delírio.

DELÍRIO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Delírio na população pediátrica possui as mesmas consequências clínicas para os pacientes nessa faixa etária de desenvolvimento. Os malefícios esperados para o paciente com essa enfermidade no adulto têm grandes chances de poder ser estendido ao adulto. E por isso é extremamente importante a pesquisa nessa direção.

A abordagem desse mal permanece subdiagnosticado na população pediátrica devido à inabilidade das ferramentas atuais para o diagnóstico rápido e a variação do significado clínico na população infantil. Entretanto, vários trabalhos têm surgido na Europa e nos Estados Unidos (EUA) a respeito da ocorrência de delírio em crianças criticamente enfermos e no ambiente pós-cirúrgico.

DIAGNÓSTICO

Os médicos são especialistas em identificar e tratar a insuficiência de múltiplos órgãos e utilizam a tecnologia moderna e sua capacidade de monitorar precisamente a função dos órgãos, abordando: a disfunção pulmonar a partir de curvas de complacência, oximetria de pulso e gasometria; a disfunção cardíaca pela pressão arterial, eletrocardiograma e índices de oferta de oxigênio; e a disfunção renal pela produção de urina e creatinina sérica.⁸ No entanto, a monitorização do SNC tem sido inadequada para a identificação de distúrbios da consciência e, conseqüentemente, o delírio. Isso ocorre porque para a avaliação desses distúrbios é

necessário o entendimento da consciência. E esta consiste em dois componentes distintos: o de excitação, ou o aparecimento de vigília, e o do teor ou do conteúdo da consciência, ou a soma da função mental.⁹ Embora a excitação seja rotineiramente monitorizada, utilizando-se a Escala de Coma de Glasgow 20 ou várias escalas de sedação, tais como a escala de modificação da atividade motora sob sedação¹⁰ ou a escala de sedação – agitação de Richmond (RASS)¹¹, a avaliação do conteúdo da consciência tem sido extremamente limitada.^{8,12} Desse modo, aparece um dilema quando se pretende criar uma ferramenta para rastrear de maneira objetiva uma enfermidade com avaliação historicamente feita por meio de consulta psiquiátrica. Essa anamnese psiquiátrica utilizando o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) possui critérios familiares à equipe médica que foram utilizados para avaliar o conteúdo da consciência e, finalmente, diagnosticar o delírio.¹³ Esse diagnóstico tem base em quatro critérios principais DSM-IV: a) um início agudo ou curso flutuante da cognição prejudicada; b) perturbação da consciência que leva à incapacidade de se concentrar, por turnos, ou manter a atenção; c) um nível alterado de cognição, que pode apresentar, com a linguagem, desorientação, perturbação, déficit de memória ou perturbação^{14,15} das percepções; d) uma condição médica geral diretamente relacionada ao delírio. Muitos médicos assumem que a agitação ou alucinações devem estar presentes obrigatoriamente para o diagnóstico, mas isso pode não acontecer.¹⁶ A avaliação psiquiátrica completa é demorada e limitada por disponibilidade de pessoal para as necessidades dos pacientes e francamente irrealista no ambiente da UTI. Além disso, o delírio é uma síndrome que representa disfunção cerebral, avaliada por especialistas, tanto na psiquiatria como na neurologia. É uma manifestação clínica da disfunção cerebral causada quer a partir de doença primária do cérebro ou secundário a partir de uma variedade de complicações associadas a doença grave. Portanto, ferramentas que podem ser usadas à beira do leito para o diagnóstico rápido e monitoramento contínuo de delírio em pacientes criticamente doentes são vitais para explorar essa nova fronteira da Medicina.

As ferramentas utilizadas para diagnóstico são variadas, as mais utilizadas no ambiente de UTI e que são validadas são *Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)*^{4,17,18} e *The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)*¹⁹ para uso por médicos não psiquiatras treinados em UTI. Estas estão demonstradas a seguir e podem ser utilizadas para o rastreamento.

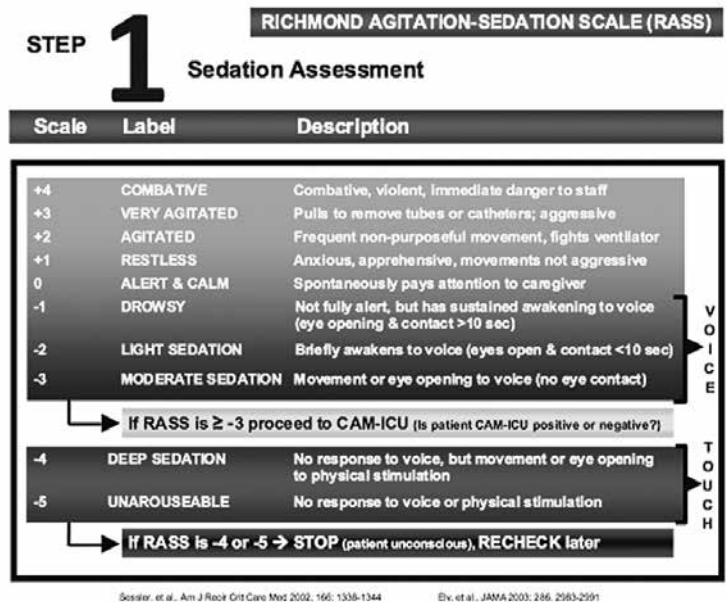


Figura 1 - Escala de agitação e sedação da Richmond.

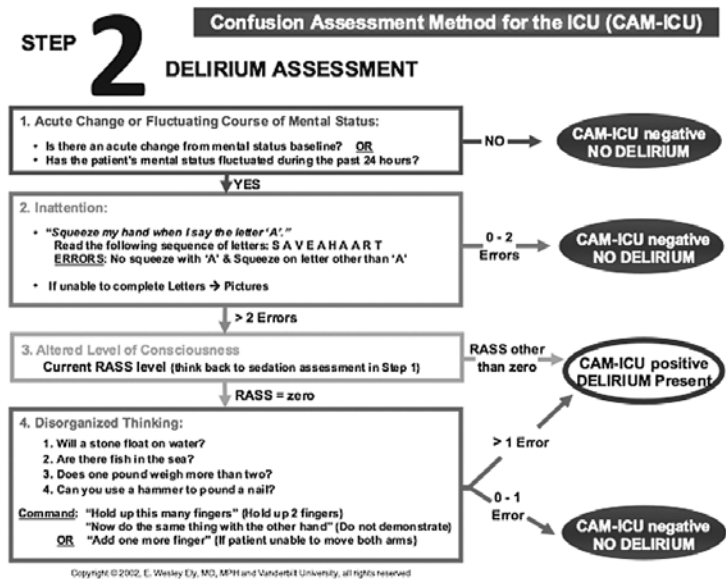


Figura 2 - Método de avaliação de confusão para Centro de Tratamento Intensivo.

DIAGNÓSTICO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Atualmente não há uma ferramenta validada para o rastreamento do delírio por médicos não psiquiatras para o uso em UTI pediátrica. As ferramentas descritas não podem ser utilizadas em crianças, pelas diferenças na expressão do desenvolvimento da cognição. A falta de instrumentos validados para o correto rastreamento e diagnóstico por intensivistas pediátricos explica a falta de informação precisa sobre o assunto.

Os métodos atualmente disponíveis para emprego na população pediátrica – *The Pediatric Anesthesia Emergence Delirium* (PAED), *The Pediatric Confusion Assessment Method* (pCAM-ICU) – fazem o rastreio pesquisando características em crianças do subtipo hiperativo, que não é o mais comum. Além disso, as perguntas são de natureza subjetiva e não têm validação se comparadas ao conceito descrito no DSM-IV. Outra crítica encontrada nesses métodos foi feita quanto à referência-padrão utilizada, apenas

crianças de cinco anos de idade, o que torna o método ineficiente fora desses casos.

PREVENÇÃO

- oferta adequada de oxigênio ao cérebro
- balanço hídrico e eletrolítico
- controle da dor
- diminuição de fármacos psicotrópicos
- regular as funções vesical e intestinal
- suporte nutricional
- mobilização precoce
- prevenção de complicações PO
- estímulo ambiental apropriado
- tratamento dos sintomas do delírio

TRATAMENTO

A abordagem do delírio deve ser multidisciplinar. Com uma busca paralela, a investigação de uma causa associada, quando encontrada, pode ser a melhor abordagem. Como se pode ver na Figura 3,²⁰ para cada neurotransmissor relacionado há uma linha de raciocínio que pode direcionar o tratamento. E ao seguir esse foco, tornam-se fundamentais as evidências e os efeitos colaterais.

Quando os delírios requerem abordagem farmacológica, os antipsicóticos são os fármacos de escolha^{20,21}, sendo o haloperidol, em baixas doses, o de melhores resultados em muitos ensaios clínicos^{20,21,22,23,24} (Tabela 1). Entre os efeitos adversos do haloperidol estão reações extrapiramidais e prolongamento do intervalo QT e devem ser evitados em pacientes com insuficiência hepática e história de síndrome neuroléptica maligna.

Tabela 1 - Dose das principais drogas usadas no delírio

Drug	Dose	Route of administration
Haloperidol	0.5 – 2 mg every 2 – 12 h	p.o., i.v., s.c., i.m.
Risperidone ⁷¹	0.25 – 2 mg every 12 – 24 h	p.o., ODT
Quetiapine	12.5 – 200 mg every 12 – 24 h	p.o.
Olanzapine	2.5 – 10 mg every 12 – 24 h	p.o., ODT

O uso de anticolinesterásicos não é recomendado, podendo levar à exacerbação da sintomatologia associada aos efeitos desses no SNC (risco de síndrome colinérgica central). Enquanto isso, os benzodiazepínicos estão diretamente relacionados a uma das causas de delírio^{24,25} e mostram boa resposta apenas em casos de delírio relacionado à abstinência alcoólica.^{26,27} Por outro lado, agonistas alfa₂ adrenérgicos como a dexmedetomidina têm demonstrado menos delírio que pacientes que receberam sedação com midazolam²⁸. Além disso, podem trazer benefícios no tratamento de pacientes mecanicamente ventilados²⁹, embora a dexmedetomidina, mesmo com seus vários benefícios no âmbito da sedação e na redução da dor pós-operatória, tenha se mostrado ainda com resultados inconclusivos na redução da incidência do delírio.³⁰ Outras abordagens como a identificação de distúrbios do sono e o seu tratamento, bem como a redução da privação do sono dos pacientes no pré-operatório, mostraram-se inconclusivas. A gabapentina em baixas doses no pré-operatório ou da ketamina (0,5 mg/kg) na indução identifica redução do delírio, mas ainda com trabalhos pequenos. Em resumo, não há uma estratégia farmacológica aceita de forma integral no tratamento do delírio. E o haloperidol em baixas doses tem obtido boas respostas apesar dos grandes efeitos colaterais. O uso de antipsicóticos atípicos, como a olanzapina e risperidona, pode ser considerado, com atenção para casos do subtipo hipoativo, que podem aumentar a sedação.^{20,21}

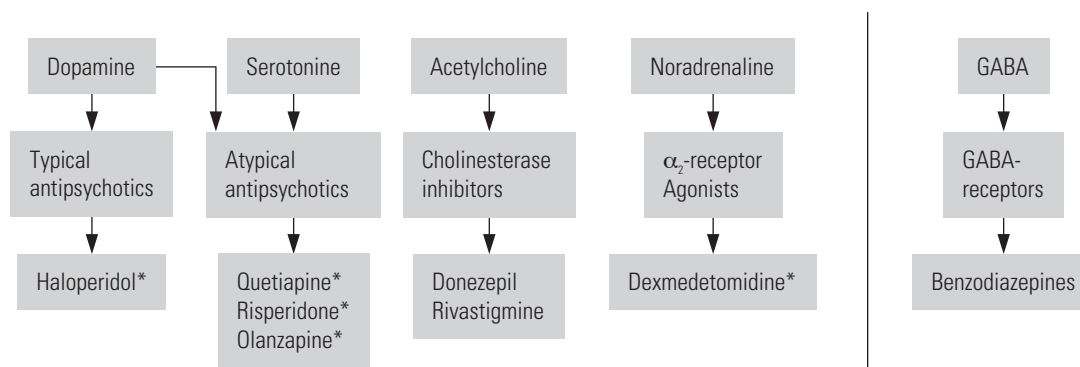


Figura 3 - Ação dos neurotransmissores na fisiopatogenese do delírio e as vias de ação no tratamento.

TRATAMENTO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Assim como na população adulta, a estratégia para tratar ou prevenir o delírio pode ser baseada em três princípios básicos: a) prevenção dos fatores de risco; b) gestão dos sintomas (psicose ou agitação); c) resolução da causa subjacente do delírio. As abordagens multidisciplinares adequadas para crianças em terapia intensiva ainda não foram adequadamente estudadas. O que se faz atualmente é a extensão do tratamento usado em crianças com delírio fora do ambiente de cuidados intensivos.

Quanto à terapia medicamentosa, é de fundamental importância o entendimento de que a manutenção do paciente em um estado de sedação constante pode ser um fator precipitante do delírio. Isso ocorre por uma cognição prejudicada de forma prolongada, além de prejudicar o sensorio desse.

O haloperidol é o antipsicótico mais convencionalmente utilizado no tratamento do delírio, mas doses efetivas ainda não foram definidas, sendo recomendadas mínimas doses efetivas. Schievelde *et al.*¹⁵ sugerem uma terapia com 0,15-0,25 mg intravenosa inicialmente, seguida de 0,05-0,5 mg/kg/dia como manutenção. Em pacientes com delírio hipoativo, pode haver escassez de dopamina, tornando-se um contrassenso a utilização do haloperidol como tratamento. Nesses pacientes, os antipsicóticos atípicos, como a risperidona, podem ser úteis (0,1-0,2 mg inicial, seguida de 0,2-2 mg /dia.¹⁵ Todos os antipsicóticos têm efeitos colaterais graves e devem ser revisados durante seu uso.

Os sedativos, particularmente os benzodiazepínicos, são os pilares do tratamento em ambiente intensivo para agitação. E hoje se sabe que o seu emprego é um fator precipitante dessa enfermidade.

A dexmedetomidina na sedação dos pacientes em ambiente intensivo sugere melhor desfecho, ainda sem resolução consistente.³¹

CONCLUSÃO

O delírio é um problema significativo no PO, pois, além de alta incidência, carrega significativa morbidade e mortalidade. Pode resultar em complicações como internação prolongada, recuperação funcional tardia e sequelas de meses a anos após o evento. Vários estudos demonstraram aumento da mortalidade

intra-hospitalar¹⁴, outros evidenciaram aumento da mortalidade tardia. Mortalidade até seis meses pode chegar a 34% dos pacientes.³² Além disso, existem as implicações econômicas, podendo chegar a custos altíssimos durante uma internação.

Na população pediátrica há carência de estudos, mas tudo indica prevalência no caminho dos pacientes adultos. A falta de informações sobre esses dados provém da falta de um instrumento validado preciso para um diagnóstico de rotina nos pacientes em pós-operatório e em terapia intensiva dessa população.

REFERÊNCIAS

1. Steven RA, Heidi LF Postoperative complications: delirium. *Surg Clin N Am.* 2012; 92: 409-31.
2. Miller RB, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's Anesthesia.* 7th ed. Saint Louis: Churchill Livingstone; 2010. Chapter 85. The Postanesthesia Care
3. Atlee JA. *Complications in Anesthesia.* 2nd ed. New York: Saunders; 2006. Chapter 223, Postoperative Delirium
4. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, *et al.* Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg.* 2010; 97:273.
5. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, *et al.* Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation.* 2009; 119:229-36.
6. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28(9):628-36.
7. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2008; 24(4):789-856.
8. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001; 22(2):115-26.
9. Plum F, Posner J. *The diagnosis of stupor and coma.* Philadelphia: FA Davis Co; 1980.
10. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, *et al.* Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999; 27(7):1271-5.
11. Ramsay MA, Keenan SP. Measuring level of sedation in the intensive care unit. *JAMA.* 2000; 284:441-2.
12. Trzepacz PT, Baker RW. *The psychiatric mental status examination.* Oxford, UK: Oxford University Press; 1993. p. 202.
13. Turkel SB, Tavare CJ. Delirium in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003; 15:431-5.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

15. Schieveld JN, Leroy PL, van OS J, *et al.* Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2007; 33:1033-40.
16. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11(4):360-8.
17. Ely EW, Margolin R, Francis J, *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.
18. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, *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.
19. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, *et al.* Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27(5):859-64.
20. Steiner LA. Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28(10):723-32.
21. Flaherty JH. The Evaluation and management of delirium among older persons. *Med Clin North Am.* 2011; 95(3):555-77.
22. Milusheva E, Sperlagh B, Kiss B, *et al.* Inhibitory effect of hypoxic condition on acetylcholine release is partly due to the effect of adenosine released from the tissue. *Brain Res Bull.* 1990; 24:369-73.
23. Kobayashi K, Higashima M, Mutou K, *et al.* Severe delirium due to basal fore-brain vascular lesion and efficacy of donepezil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28:1189-94.
24. Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, Plourde G, Fiset P. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology.* 2000; 93:708-17.
25. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med.* 1995; 155:461-5.
26. Fick D, Foreman M. Consequences of not recognizing delirium superimposed on dementia in hospitalized elderly individuals. *J Gerontol Nurs.* 2000; 26:30-40.
27. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, *et al.* Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ.* 2001; 165:575-83.
28. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, *et al.* Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009; 301:489-99.
29. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, *et al.* Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010; 38:2311.
30. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med.* 1999; 106:565-73.
31. Pandharipande P, Pun BT, Herr DL, *et al.* Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298(22):2644-53.
32. Ely EW, Shintani A, Truman B, *et al.* Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004; 291:1753.
33. Inouye SK. Delirium in older persons – *N Engl J Med.* 2006; 354:1157.
34. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, *et al.* Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg.* 2011; 146:295.
35. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, *et al.* Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:479.
36. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2008; 24:789.
37. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, *et al.* Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006; 104:21.
38. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, *et al.* Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010; 38:2311.
39. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, *et al.* Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; (422):195.
40. Quimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, *et al.* Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33:66.
41. Mantz J, Hemmings HC, Boddaert J. Postoperative delirium in elderly surgical patients. *Anesthesiology.* 2010; 112:189-95.
42. Caplan GA, Ward JA, Brennan NJ, *et al.* Hospital in the home: a randomized controlled trial. *Med J Aust.* 1999; 170:156-60.
43. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, *et al.* Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53:1658-66.