

Mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção do delirium pós-operatório

Pathophysiological mechanisms and prevention strategies for postoperative delirium

Luisla Júlia Berger da Silva¹
Miguel Teixeira²

Resumo

O delirium pós-operatório é uma síndrome neurocognitiva aguda, flutuante e multifatorial, frequente sobretudo em pessoas idosas e associada a prolongamento da internação, perda funcional e maior morbimortalidade. Este estudo analisou os mecanismos fisiopatológicos, os fatores de risco e as estratégias de prevenção do delirium pós-operatório descritos na literatura recente. Realizou-se revisão integrativa no PubMed/MEDLINE, com busca em setembro de 2026 e recorte de janeiro de 2020 a dezembro de 2025. Foram elegíveis estudos primários com adultos hospitalizados submetidos a procedimentos cirúrgicos e que investigaram mecanismos, preditores ou intervenções preventivas. A seleção foi apresentada conforme o PRISMA 2020. Entre 518 registros identificados, 21 estudos compuseram a síntese. Os resultados indicaram interação entre neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção metabólica, alterações da barreira hematoencefálica, proteínas tau e vulnerabilidade funcional cerebral. Idade avançada, déficit cognitivo, fragilidade, hipoalbuminemia, hipoxemia, hipotensão, comorbidades e exposição a medicamentos potencialmente inapropriados foram os fatores clínicos mais consistentes. Intervenções multicomponentes, com triagem de risco, orientação, preservação do sono, mobilização, correção sensorial, analgesia e revisão medicamentosa, apresentaram resultados

¹Centro Universitário Tecnológico de Teresina – UNICET, Teresina – PI, Brasil.

²Centro Universitário Tecnológico de Teresina – UNICET, Teresina – PI, Brasil.

mais estáveis do que fármacos isolados. Concluiu-se que a prevenção deve ser precoce, individualizada e multiprofissional, enquanto biomarcadores e medicamentos ainda necessitam de validação em populações cirúrgicas diversas.

Palavras-chave: Delirium pós-operatório; Fisiopatologia; Fatores de risco; Prevenção; Cuidados perioperatórios.

Abstract

Postoperative delirium is an acute, fluctuating, and multifactorial neurocognitive syndrome that occurs mainly in older adults and is associated with prolonged hospitalization, functional decline, and increased morbidity and mortality. This study analyzed the pathophysiological mechanisms, risk factors, and prevention strategies for postoperative delirium reported in recent literature. An integrative review was conducted in PubMed/MEDLINE in September 2026, covering publications from January 2020 to December 2025. Primary studies involving hospitalized adults undergoing surgical procedures and investigating mechanisms, predictors, or preventive interventions were eligible. Study selection was reported according to PRISMA 2020. Of 518 records identified, 21 studies were included in the synthesis. Findings showed an interaction among neuroinflammation, oxidative stress, metabolic dysfunction, blood-brain barrier changes, tau proteins, and reduced functional brain reserve. Advanced age, cognitive impairment, frailty, hypoalbuminemia, hypoxemia, hypotension, comorbidities, and exposure to potentially inappropriate medications were the most consistent clinical factors. Multicomponent interventions combining risk screening, orientation, sleep preservation, mobilization, sensory correction, analgesia, and medication review yielded more consistent results than isolated drugs. It was concluded that prevention should be early, individualized, and multidisciplinary, whereas biomarkers and pharmacological agents still require validation across diverse surgical populations.

Keywords: Postoperative delirium; Pathophysiology; Risk factors; Prevention; Perioperative care.

1 Introdução

O delirium pós-operatório é uma síndrome neurocognitiva aguda caracterizada por alteração da atenção, da consciência e do pensamento, com início rápido e curso flutuante. Sua

apresentação pode ser hiperativa, hipoativa ou mista, sendo a forma hipoativa frequentemente subdiagnosticada. No contexto cirúrgico, o quadro representa uma das complicações mais relevantes em pessoas idosas, pois se associa a maior permanência hospitalar, declínio funcional, institucionalização, custos assistenciais e mortalidade (Marcantonio, 2017; Oh *et al.*, 2017).

Os fatores de risco abrangem dimensões clínicas, funcionais, laboratoriais, anestésicas e ambientais. Idade avançada, déficit cognitivo, demência, fragilidade, baixa mobilidade, múltiplas comorbidades e história anterior de delirium aumentam a susceptibilidade. Hipotensão, hipoxemia, dor, distúrbios metabólicos, infecção, privação do sono, imobilidade e uso de benzodiazepínicos ou medicamentos potencialmente inapropriados podem atuar como precipitantes modificáveis (Maheshwari *et al.*, 2020; Chu *et al.*, 2021).

Diante da relevância clínica e da rápida expansão das evidências, torna-se necessário integrar os achados recentes sobre mecanismos, preditores e prevenção. Uma síntese organizada pode apoiar a identificação de pacientes vulneráveis, a seleção de medidas aplicáveis ao cuidado perioperatório e o reconhecimento das lacunas que ainda impedem a adoção de biomarcadores ou terapias farmacológicas como padrão assistencial.

O delirium pós-operatório constitui problema de segurança do paciente porque combina alta frequência, dificuldade diagnóstica e consequências que ultrapassam o período de internação. A oscilação dos sintomas e a predominância de manifestações hipoativas podem retardar o reconhecimento, enquanto a atribuição equivocada do quadro ao envelhecimento, à anestesia ou à demência impede investigação e manejo oportunos. A qualificação das equipes para rastrear alterações agudas de atenção e consciência é, portanto, parte essencial da assistência cirúrgica.

A relevância do tema também decorre do envelhecimento populacional e da ampliação do número de pessoas idosas submetidas a procedimentos complexos. Nesse grupo, a presença de fragilidade, comprometimento cognitivo, polifarmácia e déficits sensoriais reduz a capacidade de adaptação ao trauma cirúrgico. Identificar a combinação entre vulnerabilidade prévia e precipitantes modificáveis permite planejar cuidados proporcionais ao risco e evitar intervenções potencialmente danosas.

Este estudo justifica-se, assim, pela necessidade de organizar criticamente evidências contemporâneas capazes de orientar o cuidado perioperatório. A síntese pode subsidiar protocolos de triagem, prevenção e monitoramento, com prioridade para ações de baixo risco, multiprofissionais e adaptáveis à estrutura dos serviços de saúde.

Diante desse contexto, formulou-se a seguinte questão: quais mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco estão envolvidos no delirium pós-operatório e quais estratégias preventivas apresentam melhores resultados em pacientes adultos hospitalizados? O estudo teve como objetivo analisar criticamente os mecanismos fisiopatológicos, os fatores de risco e as estratégias de prevenção descritos na literatura científica publicada entre 2020 e 2025.

2 Revisão da Literatura

2.1 Bases fisiopatológicas

A ocorrência do delirium resulta da interação entre a vulnerabilidade basal do cérebro e a intensidade do insulto perioperatório. Assim, um procedimento de menor porte pode precipitar o quadro em um paciente com demência, fragilidade ou comprometimento sensorial, enquanto indivíduos com maior reserva cognitiva geralmente necessitam de agressões fisiológicas mais intensas. Essa compreensão afasta explicações unicasais e orienta uma abordagem que integra fatores predisponentes e precipitantes (Wilson *et al.*, 2020).

Entre os mecanismos propostos, a resposta inflamatória sistêmica desencadeada pelo trauma cirúrgico ocupa posição central. Citocinas, dano endotelial e alterações de permeabilidade da barreira hematoencefálica podem ativar a micróglia e modificar a comunicação neuronal. Em paralelo, estresse oxidativo, perturbações do metabolismo energético e desequilíbrio entre neurotransmissores, especialmente redução colinérgica e aumento relativo da atividade dopaminérgica, contribuem para alterações de atenção, vigília e organização do pensamento (Wilson *et al.*, 2020; Kaźmierski *et al.*, 2021).

2.2 Fatores de risco

O reconhecimento do risco antes da cirurgia permite direcionar recursos e iniciar medidas protetoras ainda no período pré-operatório. Modelos clínicos recentes combinam idade, desempenho cognitivo, funcionalidade, sono, atividade física e comorbidades, alcançando discriminação moderada a boa. Contudo, esses instrumentos precisam ser interpretados como apoio à decisão, porque diferenças entre populações, especialidades cirúrgicas e rotinas de rastreio limitam sua transferência automática para outros serviços (Rudolph *et al.*, 2021; Oosterhoff *et al.*, 2021).

A estratificação pré-operatória deve considerar a interação entre reserva cognitiva, estado funcional, comorbidades e intensidade do procedimento. Instrumentos clínicos podem apoiar a

identificação de pacientes vulneráveis, mas precisam de validação e calibração conforme a população e a especialidade cirúrgica.

2.3 Estratégias preventivas

No campo preventivo, as intervenções não farmacológicas multicomponentes apresentam maior coerência com a natureza multifatorial da síndrome. Orientação temporal, presença de familiares, correção de déficits visual e auditivo, hidratação, nutrição, mobilização precoce, analgesia adequada, preservação do sono e redução de dispositivos invasivos atuam simultaneamente sobre diversos fatores precipitantes. Programas estruturados também favorecem rastreio sistemático e comunicação entre medicina, enfermagem, fisioterapia e demais profissionais (American Geriatrics Society, 2015; Deeken *et al.*, 2022).

Em contraste, os resultados das intervenções farmacológicas permanecem dependentes do contexto. Ensaios com ramelteona, haloperidol, cetamina e dexmedetomidina produziram achados divergentes, e benefícios observados em determinados procedimentos não foram reproduzidos de modo uniforme. Isso reforça que nenhum medicamento isolado substitui a correção dos fatores clínicos e ambientais que sustentam o risco de delirium (Oh *et al.*, 2021; Hollinger *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2021; Huet *et al.*, 2024).

3 Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, método que possibilitou reunir resultados de estudos com diferentes delineamentos e construir uma compreensão ampla sobre mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco e estratégias preventivas. A revisão foi desenvolvida em seis etapas: definição do problema, elaboração da estratégia de busca, aplicação dos critérios de elegibilidade, extração dos dados, avaliação crítica e síntese temática (Whittemore; Knafl, 2005).

A questão norteadora foi: quais mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco estão envolvidos no delirium pós-operatório e quais estratégias preventivas apresentam melhores resultados em pacientes adultos hospitalizados? A busca eletrônica foi realizada em setembro de 2026 no PubMed/MEDLINE, com verificação complementar das listas de referências dos estudos elegíveis. Utilizaram-se os termos em inglês “postoperative delirium”, “prevention”, “pathophysiology” e “neuroinflammation”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

A expressão principal foi: postoperative delirium[Title/Abstract] AND (prevention[Title/Abstract] OR pathophysiology[Title/Abstract] OR neuroinflammation[Title/Abstract]) AND 2020:2025[pdat].

Foram incluídos estudos primários publicados entre janeiro de 2020 e dezembro de 2025, em inglês, português ou espanhol, com texto completo disponível, população adulta hospitalizada submetida a procedimento cirúrgico e investigação direta de mecanismos fisiopatológicos, biomarcadores, fatores de risco ou intervenções preventivas para delirium pós-operatório. Foram excluídos estudos pediátricos, experimentos exclusivamente animais, protocolos sem resultados, revisões, metanálises, editoriais, cartas, relatos de caso, publicações sobre delirium não relacionado ao período pós-operatório e estudos que não apresentaram o desfecho separadamente.

A seleção ocorreu em etapas sucessivas. Primeiro, os registros incompatíveis quanto ao tipo de publicação, população ou contexto foram removidos. Depois, títulos e resumos foram examinados segundo os critérios estabelecidos. Os textos potencialmente elegíveis foram avaliados na íntegra e as razões de exclusão foram registradas. O processo foi organizado conforme as recomendações do PRISMA 2020, empregado como referência de transparência para identificação, triagem, elegibilidade e inclusão (Page *et al.*, 2021).

Os dados foram extraídos para uma matriz contendo autoria, ano, delineamento, população, tamanho amostral, intervenção ou exposição avaliada e principais resultados. A leitura crítica considerou clareza da seleção dos participantes, validade da mensuração do delirium, controle de fatores de confusão, adequação da análise estatística e coerência entre resultados e conclusões. Como os estudos apresentaram heterogeneidade clínica e metodológica, não foi realizada metanálise.

A síntese foi descritiva e temática. Os achados foram agrupados em três categorias definidas a partir dos objetivos: mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco e estratégias de prevenção. Resultados farmacológicos e não farmacológicos foram comparados quanto à consistência, magnitude, segurança e possibilidade de aplicação clínica. Por utilizar exclusivamente dados publicados e de acesso público, o estudo não envolveu participantes diretamente nem exigiu apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

4 Resultados e Discussão

4.1 Seleção dos estudos

A estratégia de busca identificou 518 registros. Após a remoção de 327 publicações incompatíveis quanto ao tipo de documento, população ou contexto, 191 títulos e resumos foram triados. Cento e trinta e quatro registros foram excluídos nessa etapa. Dos 57 relatórios procurados para leitura integral, quatro não foram obtidos e 53 foram avaliados quanto à elegibilidade. Trinta e dois foram excluídos por desfecho inadequado, ausência de dados separados para delirium pós-operatório, população incompatível, sobreposição de coorte ou insuficiência metodológica. Ao final, 21 estudos integraram a síntese, conforme a Figura 1.

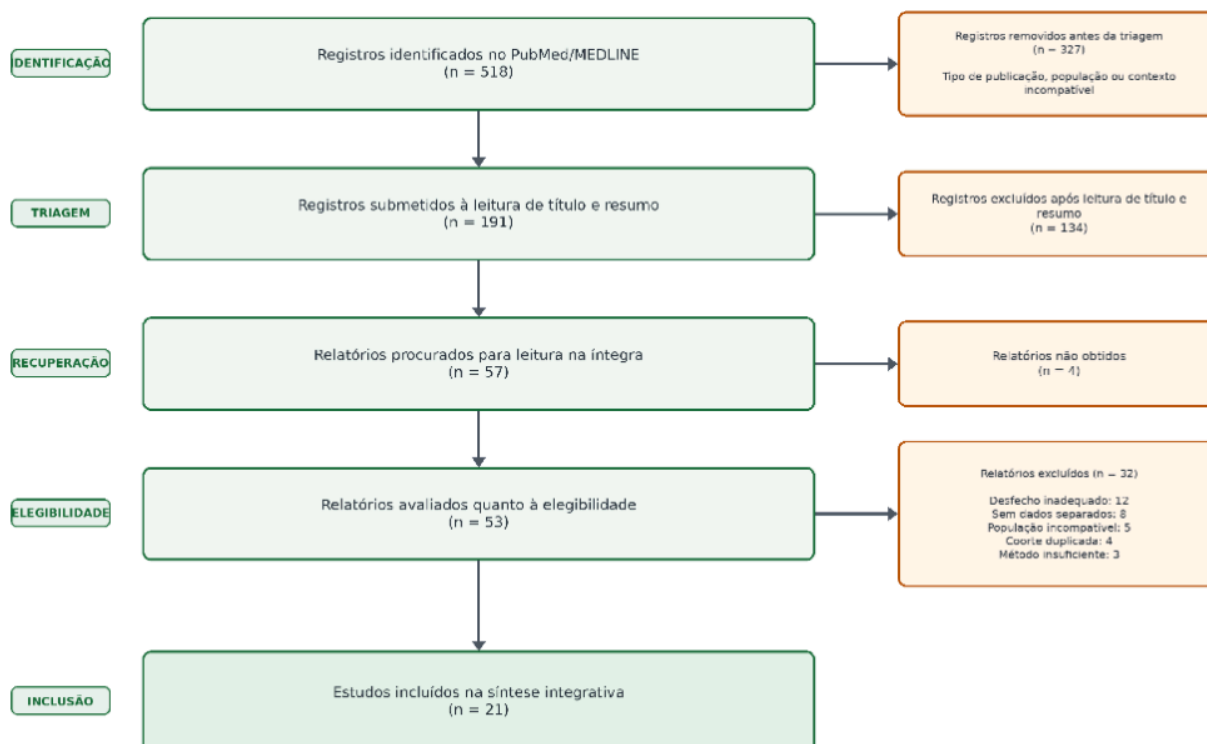


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos segundo o PRISMA 2020

Fonte: elaboração própria, adaptado de Page *et al.* (2021).

4.2 Caracterização dos estudos incluídos

Os 21 estudos foram publicados entre 2020 e 2025. Predominaram coortes prospectivas ou retrospectivas, ensaios clínicos randomizados e estudos de implementação. As populações envolveram sobretudo pessoas idosas submetidas a cirurgias ortopédicas, cardíacas, torácicas, neurológicas e não cardíacas de grande porte. Os tamanhos amostrais variaram de 32 participantes, em coortes de biomarcadores, a 28.207 indivíduos, em modelo preditivo baseado em banco multicêntrico. A avaliação do delirium foi realizada principalmente por instrumentos derivados do Confusion Assessment Method, embora tenham existido diferenças quanto à frequência e ao período de rastreio.

A análise crítica indicou maior precisão metodológica nos ensaios com randomização e mascaramento e nas coortes que utilizaram avaliação padronizada e ajuste para confundidores. As principais limitações foram amostras pequenas nos estudos de biomarcadores, caráter unicêntrico, variação entre instrumentos diagnósticos, curta duração do acompanhamento e diferenças relevantes entre procedimentos cirúrgicos. Nenhum estudo foi excluído exclusivamente por qualidade, mas essas limitações foram consideradas na interpretação.

Tabela 1 – Características e principais resultados dos estudos incluídos

Autor e ano	Delineamento e amostra	Principais resultados
Kaźmierski <i>et al.</i> (2021)	Coorte prospectiva; cirurgia cardíaca; n = 177	Delirium em 34%. Baixa capacidade antioxidante basal associou-se de modo independente ao desfecho, e o sRAGE pós-operatório apresentou correlação inversa com a capacidade antioxidante.
Yamanashi <i>et al.</i> (2021)	Coorte de biomarcadores; neurocirurgia; n = 37	A cirurgia alterou a metilação de TNF, IL1B e IL6. O índice inflamatório de metilação discriminou delirium com AUC de 0,84 e foi replicado em outra coorte com AUC de 0,79.
Tripp <i>et al.</i> (2021)	Caso-controle aninhado; cirurgia não cardíaca; 52 casos e 52 controles	Foram identificadas alterações pré e pós-operatórias em vias de aminoácidos e metabolismo energético; o modelo pré-operatório de 11 metabólitos alcançou AUC de 0,838.
Han <i>et al.</i> (2020)	Caso-controle aninhado; fratura de quadril; n = 40	Dezoito metabólitos e 33 lipídios estavam desregulados antes da cirurgia. A fosfatidiletanolamina PE(40:7e) apresentou AUC de 0,92, sugerindo vulnerabilidade metabólica prévia.
Parker <i>et al.</i> (2022)	Coorte prospectiva; cirurgia vascular torácica; n = 32	A gravidade do delirium correlacionou-se com elevações líquóricas de tau total e tau fosforilada, apoiando a participação de lesão e disfunção neuronal.
Wu <i>et al.</i> (2025)	Coorte prospectiva; cirurgia laparoscópica; n = 172	Vinte participantes (12%) desenvolveram delirium. p-tau181, p-tau217, p-tau231 e tau total pré-operatórias associaram-se ao desfecho; p-tau231 teve AUC de 0,966.
Koch <i>et al.</i> (2021)	Coorte prospectiva; cirurgias eletivas; n = 237	Delirium ocorreu em 17%. Menor frequência de borda espectral e menor potência gama antes da anestesia indicaram menor reserva funcional cerebral e associação independente com o desfecho.
De la Varga-Martinez <i>et al.</i> (2021)	Coorte multicêntrica; cirurgia cardíaca; n = 689	O modelo DELIPRECAIS reuniu idade, desempenho cognitivo, insônia tratada e baixa atividade física, com AUC de 0,81 na amostra combinada.
Chu <i>et al.</i> (2021)	Coorte retrospectiva; fratura de quadril; n = 462	Incidência de 16,02%. História de delirium, diabetes, hipoalbuminemia, hipoxemia pós-operatória, hiperglicemia e baixo IMC estiveram associados ao desfecho.
Maheshwari <i>et al.</i> (2020)	Coorte retrospectiva; UTI cirúrgica; n = 1.083	Delirium em 35%. Maior exposição à pressão arterial média abaixo de 65 mmHg durante e depois da cirurgia associou-se a maior risco.
Velayati <i>et al.</i> (2020)	Coorte prospectiva; revascularização miocárdica; n = 398	Delirium em 17%. Deficiência grave de vitamina D na admissão associou-se ao evento após ajuste (OR = 3,18; IC95% 1,29–7,78).
Oosterhoff <i>et al.</i> (2021)	Coorte retrospectiva; fratura de quadril; n = 28.207	O modelo incluiu idade, classe ASA, funcionalidade, demência, delirium prévio e auxílio de mobilidade; apresentou discriminação de 0,79 e boa calibração.

Autor e ano	Delineamento e amostra	Principais resultados
Deeken <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico por conglomerados; cirurgia eletiva; n = 1.470	Intervenção multifatorial reduziu a incidência (OR = 0,87; IC95% 0,77–0,98) e a proporção de dias com delirium; o efeito foi mais claro em cirurgias ortopédicas e abdominais.
Enomoto <i>et al.</i> (2023)	Estudo antes-depois; cirurgia cardiovascular; n = 256	Programa baseado em educação, revisão de prescrições e rastreio reduziu a incidência de 53,3% para 37,0%; após ajuste, OR = 0,38.
Donovan <i>et al.</i> (2020)	Implementação-efetividade; dois hospitais; 19.939 episódios de recuperação anestésica	A triagem de risco e o conjunto de ordens elevaram adesão e reduziram medicamentos potencialmente inapropriados de 33% para 23%, sem redução significativa da incidência de delirium.
Arizumi <i>et al.</i> (2021)	Estudo em duas etapas; cirurgia de coluna; n = 559	Após implantação de escore e medidas preventivas, a incidência diminuiu de 22% para 13%, com menos comportamentos perigosos.
Oh <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico randomizado; artroplastia; n = 80	Ramelteona não reduziu delirium: 9% no grupo intervenção e 5% no placebo; OR <u>ajustada</u> = 1,28, com amplo intervalo de confiança.
Hu <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico randomizado; esofagectomia; n = 177	Dexmedetomidina reduziu delirium de 36,8% para 16,7% e atenuou a elevação de IL-6, em contexto anestésico e cirúrgico específico.
Hollinger <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico randomizado multicêntrico; cirurgias diversas; n = 182	Haloperidol, cetamina ou sua combinação não foram superiores ao placebo para prevenir disfunção cognitiva ou delirium.
Dodsworth <i>et al.</i> (2024)	Estudo antes-depois; cirurgia não cardíaca; n = 866	Ferramenta automatizada de risco associada à prevenção não farmacológica produziu OR de 0,71 para delirium, sem significância; no risco moderado, reduziu permanência e tempo de enfermagem.
Huet <i>et al.</i> (2024)	Ensaio clínico randomizado multicêntrico; cirurgia cardíaca; n = 331	Infusão noturna de dexmedetomidina não reduziu delirium (12,6% versus 12,4%) e aumentou eventos hipotensivos (7,3% versus 0,6%).

Fonte: dados da pesquisa (2026).

4.3 Mecanismos fisiopatológicos

Os estudos convergiram para um modelo de múltiplas vias interdependentes. A resposta inflamatória ao trauma cirúrgico apareceu associada a alterações epigenéticas, elevação de mediadores e modificação da resposta microglial. Yamanashi *et al.* (2021) demonstraram mudanças pós-operatórias na metilação de genes relacionados a TNF, IL1B e IL6, e o índice combinado apresentou capacidade moderada para discriminar delirium. No ensaio de Hu *et al.* (2021), a menor elevação de IL-6 no grupo que recebeu dexmedetomidina acompanhou a redução do desfecho, embora essa associação não estabeleça, isoladamente, causalidade.

O estresse oxidativo constituiu outro eixo recorrente. Na cirurgia cardíaca, Kaźmierski *et al.* (2021) observaram que menor capacidade antioxidante antes da operação aumentou a probabilidade de delirium e se relacionou à elevação de sRAGE. Esses resultados sugerem que a resposta redox insuficiente pode aumentar a vulnerabilidade endotelial e neuronal ao estresse cirúrgico. A interação com depressão pré-operatória identificada no estudo também indica que fatores neuropsiquiátricos e biológicos não atuam de forma independente.

As análises metabolômicas revelaram que parte da susceptibilidade estava presente antes do procedimento. Tripp *et al.* (2021) encontraram alterações em aminoácidos de cadeia ramificada e, após a cirurgia, no ciclo do citrato. Han *et al.* (2020) identificaram perturbações em glutamato, glutamina, glicerofosfolipídios, esfingolipídios e metabolismo energético no líquido cefalorraquidiano de pacientes que posteriormente desenvolveram delirium. Em conjunto, os achados relacionaram desequilíbrio de neurotransmissores, hipóxia, disponibilidade energética e integridade de membranas.

Marcadores de neurodegeneração também apresentaram associação. Parker *et al.* (2022) observaram relação entre a gravidade do delirium e o aumento pós-operatório de tau total e tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano. Wu *et al.* (2025) verificaram que concentrações plasmáticas pré-operatórias de p-tau181, p-tau217 e p-tau231 foram maiores entre pacientes que desenvolveram o quadro, com melhor desempenho para p-tau231. Tais resultados apoiam a hipótese de vulnerabilidade cerebral prévia, mas as amostras reduzidas e os pontos de corte ainda não validados limitam a aplicação rotineira.

A eletroencefalografia acrescentou evidência funcional. Koch *et al.* (2021) identificaram menor frequência de borda espectral e menor potência em bandas rápidas antes da indução anestésica nos pacientes que desenvolveram delirium. O padrão sugere reserva funcional

reduzida e resposta cerebral distinta à perda de consciência. Assim, os resultados fisiopatológicos não apontaram um marcador único, mas uma rede que articula inflamação, oxidação, metabolismo, neurotransmissão, integridade neurovascular e reserva cerebral.

A síntese respondeu à questão de pesquisa ao demonstrar que o delirium pós-operatório não decorre de uma única alteração molecular ou de um fator clínico isolado. Os estudos indicaram uma síndrome de falha aguda da função cerebral produzida pela sobreposição entre vulnerabilidade prévia e agressões perioperatórias. Essa interpretação explica por que a incidência aumenta em pessoas idosas, frágeis ou com comprometimento cognitivo e por que a correção de um único precipitante nem sempre é suficiente.

Os dados de inflamação, metilação gênica, estresse oxidativo e metabolismo convergiram para a hipótese de comunicação sistêmico-cerebral alterada após a cirurgia. O trauma tecidual inicia resposta imune necessária à reparação, mas indivíduos vulneráveis podem apresentar sinalização excessiva ou resolução inadequada. Alterações endoteliais e neurovasculares favorecem a passagem de mediadores, a ativação microglial e a modificação da neurotransmissão, resultando em atenção instável e alteração do nível de consciência (Wilson *et al.*, 2020).

A metabolômica ampliou esse modelo ao revelar perturbações anteriores ao procedimento. A presença de assinaturas pré-operatórias em plasma e líquido cefalorraquidiano indica que a cirurgia pode atuar como desencadeador de um sistema já vulnerável. Todavia, os elevados valores de AUC observados em pequenas amostras exigem cautela, porque modelos derivados e testados em grupos restritos tendem a perder desempenho quando aplicados a outros centros.

As associações com tau total e fosforilada aproximam delirium e neurodegeneração, mas não tornam as duas condições equivalentes. O delirium permanece definido por início agudo e flutuação, enquanto os biomarcadores podem representar reserva cerebral reduzida, lesão perioperatória transitória ou doença pré-clínica. Estudos longitudinais precisam estabelecer se a elevação precede o delirium, resulta dele ou compartilha determinantes com o declínio cognitivo posterior.

A eletroencefalografia apresenta vantagem por medir função cerebral em tempo real, sem depender exclusivamente de marcadores periféricos. Contudo, artefatos, diferenças de equipamento e ausência de pontos de corte universais limitam seu uso como teste diagnóstico. No

estágio atual, biomarcadores e sinais eletrofisiológicos parecem mais úteis para investigação e aprimoramento de modelos de risco do que para substituir a avaliação clínica.

4.4 Fatores de risco e aplicabilidade clínica

Os fatores predisponentes mais consistentes foram idade avançada, déficit cognitivo, demência, delirium prévio, limitação funcional, baixa atividade física e necessidade de auxílio para mobilidade. O modelo DELIPRECA reuniu idade superior a 65 anos, alteração no Mini-Mental State Examination, insônia medicada e baixa atividade física, alcançando AUC de 0,81 (De La Varga-Martínez *et al.*, 2021). Em fratura de quadril, o modelo de Oosterhoff *et al.* (2021) apresentou discriminação de 0,79 com variáveis simples disponíveis antes da cirurgia.

Comorbidades e estado nutricional também influenciaram o risco. Chu *et al.* (2021) encontraram associação com diabetes, hipoalbuminemia, hiperglicemia, baixo índice de massa corporal e história de delirium. Velayati *et al.* (2020) identificaram associação entre deficiência grave de vitamina D e delirium após revascularização miocárdica. Embora esses resultados não comprovem que a suplementação previna o quadro, eles reforçam que alterações nutricionais e metabólicas podem funcionar como marcadores de menor reserva fisiológica.

Entre os precipitantes, destacaram-se hipoxemia, instabilidade hemodinâmica, dor, uso de benzodiazepínicos e exposição a medicamentos potencialmente inapropriados. Maheshwari *et al.* (2020) observaram relação dose-resposta entre maior exposição à hipotensão e delirium na UTI cirúrgica, tanto no intraoperatório quanto nos dias subsequentes. Arizumi *et al.* (2021), por sua vez, identificaram benzodiazepínicos, perda auditiva e admissão em terapia intensiva entre os fatores independentes após cirurgia de coluna.

A heterogeneidade das incidências refletiu diferenças de perfil clínico e método diagnóstico. Nos estudos selecionados, as proporções variaram de cerca de 7% em artroplastias eletivas a mais de 50% em cirurgia cardiovascular antes de um programa preventivo. Essa amplitude não deve ser interpretada apenas como diferença entre procedimentos, pois frequência de avaliação, instrumento utilizado, inclusão de delirium hipoativo e duração do rastreamento modificam a detecção.

Os modelos preditivos mostraram que variáveis simples podem produzir estratificação clinicamente útil. Idade, cognição, atividade física, funcionalidade, sono e história de delirium são obtidas sem exames de alto custo e podem ser registradas na consulta pré-anestésica. A

principal contribuição desses instrumentos não é prever com certeza quem desenvolverá delirium, mas identificar quem necessita de vigilância mais frequente e prevenção intensificada.

A combinação de fatores não modificáveis e modificáveis deve orientar o plano assistencial. Idade e demência não podem ser alteradas no período perioperatório, porém sinalizam menor reserva. Em contrapartida, hipoxemia, hipotensão, dor, desidratação, distúrbios glicêmicos, privação sensorial, imobilidade e medicamentos inadequados podem ser prevenidos ou corrigidos. Essa distinção evita a interpretação fatalista de que o delirium seria consequência inevitável do envelhecimento.

A associação com hipotensão merece atenção, mas não define um alvo universal de pressão arterial. O estudo observacional de Maheshwari *et al.* (2020) demonstrou relação entre exposição e desfecho, sem provar causalidade. A individualização conforme pressão basal, doença vascular e resposta ao procedimento é mais segura do que a adoção indiscriminada de um único limiar. O mesmo raciocínio vale para vitamina D e albumina, que podem refletir vulnerabilidade global e não alvos terapêuticos isolados.

A validade externa permanece um desafio. Modelos derivados de cirurgia cardíaca ou fratura de quadril não devem ser transferidos sem calibração para outras especialidades. Diferenças de prevalência, disponibilidade de profissionais, práticas anestésicas e instrumentos de rastreio alteram o desempenho. Antes da implementação, cada serviço deve avaliar viabilidade, sensibilidade, carga de trabalho e consequência clínica das classificações de risco.

4.5 Estratégias de prevenção

As intervenções multicomponentes apresentaram os resultados mais consistentes. Deeken *et al.* (2022) demonstraram redução da incidência e da proporção de dias com delirium por meio de avaliação diária de risco e ações individualizadas de estimulação cognitiva, motora e sensorial, apoio durante refeições, relaxamento e promoção do sono. O efeito foi significativo em cirurgias ortopédicas e abdominais, mas não em cirurgia cardíaca, evidenciando a influência do contexto.

Resultados favoráveis também foram observados em programas de implementação. Enomoto *et al.* (2023) registraram redução de 53,3% para 37,0% após educação da equipe, revisão de prescrições e rastreio rotineiro. Arizumi *et al.* (2021) relataram queda de 22% para 13% após introdução de score e medidas preventivas em cirurgia de coluna. Em Donovan *et al.* (2020), a adesão à triagem e às ordens preventivas aumentou, e o uso de medicamentos

potencialmente inapropriados diminuiu, embora não tenha ocorrido redução estatisticamente significativa do delirium.

A associação entre tecnologia preditiva e prevenção produziu efeito mais discreto. Dodsworth *et al.* (2024) encontraram tendência de menor delirium com ferramenta automatizada e intervenções não farmacológicas, sem significância no conjunto da amostra. Entretanto, pacientes de risco moderado apresentaram menor permanência e demanda de tempo de enfermagem. O achado indicou que a estratificação pode melhorar alocação de recursos, mas sua efetividade depende da adesão e da intensidade das medidas desencadeadas.

Os ensaios farmacológicos foram inconsistentes. Hu *et al.* (2021) observaram redução expressiva com dexmedetomidina em esofagectomia, acompanhada de menor elevação de IL-6. Em contraste, Huet *et al.* (2024) não verificaram benefício da infusão noturna após cirurgia cardíaca e encontraram mais hipotensão. Ramelteona não foi superior ao placebo em artroplastias (OH *et al.*, 2021), enquanto haloperidol, cetamina ou a combinação não preveniram o desfecho em cirurgias diversas (Hollinger *et al.*, 2021).

A maior consistência das intervenções não farmacológicas decorre de sua correspondência com a fisiopatologia multifatorial. Programas que combinam orientação, sono, mobilidade, correção sensorial, hidratação, nutrição, analgesia e revisão de medicamentos reduzem simultaneamente diferentes cargas precipitantes. Além disso, apresentam baixo potencial de dano e podem ser ajustados ao risco e à capacidade do serviço.

Os estudos de implementação demonstraram que protocolo escrito, por si só, não garante resultado. Educação permanente, definição de responsabilidades, rastreo padronizado, registros no prontuário e retorno à equipe foram componentes decisivos. A redução de medicamentos potencialmente inapropriados observada por Donovan *et al.* (2020), mesmo sem queda significativa do delirium, representa mudança assistencial relevante e mostra que indicadores de processo devem acompanhar o desfecho clínico.

A diferença de efeito entre especialidades sugere que os componentes precisam ser adaptados. Após cirurgia cardíaca, circulação extracorpórea, inflamação intensa, ventilação e instabilidade hemodinâmica podem reduzir o efeito relativo de medidas comportamentais isoladas. Em cirurgia ortopédica, analgesia, mobilização, correção sensorial e orientação podem ter maior impacto direto. Isso não invalida o bundle, mas reforça a necessidade de composição e intensidade específicas.

A dexmedetomidina ilustra a dificuldade de generalizar resultados farmacológicos. O benefício em esofagectomia ocorreu com esquema, população e técnica anestésica particulares, enquanto a infusão noturna após cirurgia cardíaca não reduziu delirium e aumentou hipotensão (Hu *et al.*, 2021; Huet *et al.*, 2024). Portanto, a decisão deve considerar indicação anestésica ou sedativa própria, perfil hemodinâmico e evidência do procedimento, não o uso rotineiro apenas para profilaxia.

Os resultados negativos com ramelteona, haloperidol e cetamina também são clinicamente informativos. Eles desencorajam a substituição de cuidados básicos por uma solução medicamentosa única e reduzem exposição desnecessária. Antipsicóticos podem ter lugar no manejo de agitação grave com risco imediato, mas isso difere de prevenção universal. A literatura selecionada sustentou prioridade para intervenções não farmacológicas e correção etiológica.

4.6 Limitações e lacunas do conhecimento

Esta revisão apresentou limitações. A busca eletrônica concentrou-se no PubMed/MEDLINE e em publicações de 2020 a 2025, o que pode ter omitido estudos indexados exclusivamente em outras bases ou evidências anteriores relevantes. A heterogeneidade de populações, instrumentos diagnósticos, períodos de observação e intervenções impediu estimativa quantitativa combinada. Além disso, a síntese dependeu da qualidade e do detalhamento dos estudos primários.

Entre as lacunas, destacaram-se a ausência de um conjunto mínimo padronizado de desfechos, a baixa representação de países de renda média e baixa, a pequena dimensão das coortes de biomarcadores e a escassez de validação externa. Novas pesquisas devem usar instrumentos diagnósticos consistentes, informar subtipos e duração do delirium, acompanhar cognição e funcionalidade após a alta e comparar custo-efetividade de bundles adaptados a diferentes realidades.

Também são necessários ensaios que selecionem participantes segundo mecanismos ou perfis de risco. A combinação entre dados clínicos, eletroencefalografia e biomarcadores poderá permitir prevenção mais precisa, desde que os modelos sejam transparentes, calibrados externamente e avaliados quanto a benefício real para o paciente.

5 Considerações Finais

A revisão demonstrou que o delirium pós-operatório resulta da interação entre vulnerabilidade cerebral e agressões perioperatórias. Neuroinflamação, estresse oxidativo, alterações metabólicas, disfunção neurovascular, desequilíbrio de neurotransmissores e marcadores relacionados à neurodegeneração compõem um modelo integrado, sem que um mecanismo isolado explique todos os casos. Biomarcadores e eletroencefalografia ampliaram a compreensão da síndrome, mas ainda não apresentam validação suficiente para uso rotineiro como testes únicos.

Os principais fatores de risco foram idade avançada, déficit cognitivo, demência, fragilidade funcional, delirium prévio, baixa atividade física, alterações nutricionais e comorbidades. Hipotensão, hipoxemia, dor, imobilidade, privação de sono e medicamentos potencialmente inapropriados destacaram-se como precipitantes modificáveis. A triagem pré-operatória deve combinar esses elementos e servir como ponto de partida para vigilância e prevenção proporcionais ao risco.

As estratégias não farmacológicas multicomponentes apresentaram maior consistência e melhor relação entre benefício e segurança. Orientação, preservação do sono, mobilização precoce, correção sensorial, hidratação, nutrição, analgesia adequada, redução de dispositivos e revisão medicamentosa devem integrar protocolos multiprofissionais. Intervenções farmacológicas isoladas mostraram resultados divergentes e não sustentaram recomendação universal.

Conclui-se que a redução do delirium depende menos de uma terapia única e mais de um sistema de cuidado capaz de reconhecer vulnerabilidade, evitar precipitantes e detectar precocemente alterações cognitivas. A incorporação dessas medidas pode melhorar a segurança perioperatória e reduzir consequências funcionais e assistenciais, desde que os protocolos sejam adaptados ao perfil dos pacientes e avaliados continuamente.

Referências

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY EXPERT PANEL ON POSTOPERATIVE DELIRIUM IN OLDER ADULTS. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 1, p. 142–150, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jgs.13281>. Acesso em: 1 set. 2026.

ARIZUMI, F. *et al.*. Efficacy of Intervention for Prevention of Postoperative Delirium after Spine Surgery. **Spine surgery and related research**, v. 5, n. 1, p. 16-21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.22603/ssrr.2020-0037>. Acesso em: 3 set. 2026.

CHU, Z. *et al.*. The risk factors of postoperative delirium in general anesthesia patients with hip fracture: **Attention needed. Medicine**, v. 100, n. 22, p. e26156, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026156>. Acesso em: 3 set. 2026.

DEEKEN, F. *et al.*. Outcomes of a Delirium Prevention Program in Older Persons After Elective Surgery: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Clinical Trial. **JAMA surgery**, v. 157, n. 2, p. e216370, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.6370>. Acesso em: 2 set. 2026.

DE LA VARGA-MARTÍNEZ, O. *et al.*. Development and validation of a delirium risk prediction preoperative model for cardiac surgery patients (DELIPRECA): An observational multicentre study. **Journal of clinical anesthesia**, v. 69, p. 110158, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.110158>. Acesso em: 5 set. 2026.

DODSWORTH, B. T. *et al.*. Benefits of an automated postoperative delirium risk prediction tool combined with non-pharmacological delirium prevention on delirium incidence and length of stay: a before-after analysis based on a quality improvement project. **Age and ageing**, v. 53, n. 10, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ageing/afae219>. Acesso em: 8 set. 2026.

DONOVAN, A. L. *et al.*. An Implementation-Effectiveness Study of a Perioperative Delirium Prevention Initiative for Older Adults. **Anesthesia and analgesia**, v. 131, n. 6, p. 1911-1922, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005223>. Acesso em: 5 set. 2026.

ENOMOTO, K. *et al.*. Prevention of postoperative delirium after cardiovascular surgery: A team-based approach. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 165, n. 5, p. 1873-1881.e2, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.07.027>. Acesso em: 7 set. 2026.

HAN, Y. *et al.*. Metabolomic and Lipidomic Profiling of Preoperative CSF in Elderly Hip Fracture Patients With Postoperative Delirium. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 12, p. 570210, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.570210>. Acesso em: 4 set. 2026.

HOLLINGER, A. *et al.*. Ketamine vs. haloperidol for prevention of cognitive dysfunction and postoperative delirium: A phase IV multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial. **Journal of clinical anesthesia**, v. 68, p. 110099, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.110099>. Acesso em: 2 set. 2026.

HU, J. *et al.*. Dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium in older adults undergoing oesophagectomy with total intravenous anaesthesia: A double-blind, randomised clinical trial. **European journal of anaesthesiology**, v. 38, n. Suppl 1, p. S9-S17, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001382>. Acesso em: 1 set. 2026.

HUET, O. *et al.*. Prevention of post-operative delirium using an overnight infusion of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: a pragmatic, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Critical care (London, England)**, v. 28, n. 1, p. 64, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04842-1>. Acesso em: 3 set. 2026.

KAZMIERSKI, J. *et al.*. Oxidative stress and soluble receptor for advanced glycation end-products play a role in the pathophysiology of delirium after cardiac surgery. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 23646, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03007-2>. Acesso em: 6 set. 2026.

KOCH, S. *et al.*. Perioperative Electroencephalogram Spectral Dynamics Related to Postoperative Delirium in Older Patients. **Anesthesia and analgesia**, v. 133, n. 6, p. 1598-1607, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005668>. Acesso em: 6 set. 2026.

MAHESHWARI, K. *et al.*. Association Between Perioperative Hypotension and Delirium in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. **Anesthesia and analgesia**, v. 130, n. 3, p. 636-643, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004517>. Acesso em: 9 set. 2026.

MARCANTONIO, E. R. Delirium in hospitalized older adults. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 15, p. 1456–1466, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1605501>. Acesso em: 6 set. 2026.

OH, E. S. *et al.* Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. **JAMA**, v. 318, n. 12, p. 1161–1174, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.12067>. Acesso em: 5 set. 2026.

OH, E. S. *et al.*. Effects of Ramelteon on the Prevention of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Orthopedic Surgery: The RECOVER Randomized Controlled Trial. **The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry**, v. 29, n. 1, p. 90-100, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.006>. Acesso em: 7 set. 2026.

OOSTERHOFF, J. H. F. *et al.*. Prediction of Postoperative Delirium in Geriatric Hip Fracture Patients: A Clinical Prediction Model Using Machine Learning Algorithms. **Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation**, v. 12, p. 21514593211062277, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/21514593211062277>. Acesso em: 4 set. 2026.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 6 set. 2026.

PARKER, M. *et al.*. Cohort Analysis of the Association of Delirium Severity With Cerebrospinal Fluid Amyloid-Tau-Neurodegeneration Pathologies. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 77, n. 3, p. 494-501, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gerona/glab203>. Acesso em: 2 set. 2026.

SLOOTER, A. J. C. *et al.* Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. **Intensive Care Medicine**, v. 46, p. 1020–1022, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4>. Acesso em: 1 set. 2026.

TRIPP, B. A. *et al.* Targeted metabolomics analysis of postoperative delirium. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1521, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80412-z>. Acesso em: 2 set. 2026.

VELAYATI, A. *et al.* Vitamin D and Postoperative Delirium After Coronary Artery Bypass Grafting: A Prospective Cohort Study. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 34, n. 7, p. 1774-1779, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.02.008>. Acesso em: 6 set. 2026.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Acesso em: 5 set. 2026.

WILSON, J. E. *et al.* Delirium. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, p. 90, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>. Acesso em: 1 set. 2026.

WU, L. *et al.* Preoperative Plasma p-tau231, p-tau181, and p-tau217 Are Associated With Postoperative Delirium: A Prospective Study. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 80, n. 7, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaf058>. Acesso em: 8 set. 2026.

YAMANASHI, T. *et al.* DNA methylation in the inflammatory genes after neurosurgery and diagnostic ability of post-operative delirium. **Translational psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 627, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01752-6>. Acesso em: 3 set. 2026.