

Tratamento do *Delirium* em Doentes Hospitalizados com Necessidades Paliativas: Revisão Sistemática da Literatura

Delirium Treatment in Hospitalized Palliative Care Patients: Systematic Review

Teresa Tavares¹

Resumo

O *delirium* é uma alteração aguda e flutuante do estado cognitivo e da atenção com uma causa subjacente. Nos doentes hospitalizados com necessidades paliativas é um problema frequente e com impacto importante. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar a evidência na literatura publicada entre Abril de 2011 e Agosto de 2015, acerca do tratamento do *delirium* nesta população. Foram encontradas 2539 referências, das quais 9 cumpriram os critérios de inclusão. Dois estudos avaliaram medidas não farmacológicas em idosos vulneráveis. Encontrou-se apenas um estudo comparativo, que não mostrou diferenças entre o haloperidol e o aripiprazole, mas registou mais efeitos adversos com o primeiro. O aripiprazole parece ser menos eficaz no *delirium* hiperativo. Estão em estudo novos fármacos, como os análogos da melatonina. As orientações publicadas derivam essencialmente da opinião de peritos ou da extrapolação de dados de outros contextos. São necessários estudos prospetivos comparativos com grupo placebo, duplamente cegos e randomizados e com tempo de seguimento mais prolongado. Nos doentes com necessidades paliativas que desenvolvem *delirium* é premente avaliar o potencial de reversibilidade do episódio, garantir o suporte aos cuidadores e adoptar medidas farmacológicas ou não farmacológicas que privilegiem a qualidade de vida e os objetivos do doente e da família.

Palavras-chave: Cuidados Paliativos; Delírio/psicologia; Delírio/tratamento

Introdução

O *delirium* (“estado confusional agudo” ou “encefalopatia”) pode ser definido como uma alteração aguda e flutuante do estado cognitivo e da atenção, com uma causa subjacente.¹ Existem critérios bem definidos² e ferramentas que auxiliam

¹Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco, Hospital Pedro Hispano - Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

Abstract

Delirium is an acute change in mental status that may fluctuate and has underlying physiological causes. It is a common and serious problem amongst palliative care hospitalized patients. Our aim was to perform a systematic review on the recent scientific evidence (between April 2011 and August 2015) concerning the treatment of delirium in this population. From the 2539 articles, we include nine. Two of them were about non-pharmacological strategies in frail old patients. We found only one comparative study that shows similarity in the efficacy of haloperidol and aripiprazole, although more adverse effects were found in the first one. Aripiprazole appears to be less effective in hyperactive delirium treatment. Melatonin analogues are between the new drugs under investigation. Guidelines mostly derive from experts or from studies that exclude palliative care patients. Prospective comparative studies, with a placebo arm, longer follow-up, double blinded and randomized are needed. Concerning patients with palliative needs that develop delirium it is urgent to evaluate the potential reversibility of the episode, ensuring support to caregivers and adopting pharmacological or non-pharmacological measures that benefit the quality of life and the goals of both patient and family.

Keywords: *Delirium/psychology; Delirium/therapy; Palliative Care*

o diagnóstico desta manifestação clínica. A ferramenta que mostra mais suportada pela evidência é o *Confusion Assessment Method*,³ com uma sensibilidade de 94% e especificidade de 89% e ainda com valor prognóstico.⁴ A presença ou ausência de agitação psicomotora define os subtipos hiperativo e hipoativo, respetivamente, sendo que estes podem alternar no mesmo episódio de *delirium* (subtipo misto).² O *delirium* em doentes com necessidades paliativas apresenta-se como um desafio diagnóstico, pela maior prevalência da forma hipoativa e de factores confundidores como a fa-

diga e a depressão.⁵ A revisão da evidência na literatura das questões relacionadas com o diagnóstico de *delirium* em doentes com necessidades paliativas não foi incluída neste estudo.

Trata-se de uma das complicações neuropsiquiátricas mais comuns em doentes internados com necessidades paliativas,^{1,6} sendo contudo difícil estimar a sua prevalência e incidência reais, dada a escassez de estudos e a heterogeneidade no que se refere à frequência do seu rastreio, aos critérios de diagnóstico utilizados e à própria população. As estimativas apontam que cerca de 90% das pessoas com doença avançada desenvolvem *delirium* nas últimas semanas de vida.⁷ Esta situação tem um impacto negativo no doente, família e profissionais de saúde. Além de afetar a qualidade de vida dos doentes,⁸ sabe-se que cerca de 74% têm memória dos episódios.⁹ Os familiares têm um risco cerca de doze vezes superior de desenvolver ansiedade generalizada.⁹

Contudo, trata-se de uma área que continua a ser pouco investigada,^{1,6} sobretudo no que concerne ao seu tratamento.⁷ A abordagem do *delirium* baseia-se fundamentalmente em orientações que derivam da opinião de peritos, que têm as suas limitações, nomeadamente a falta de flexibilidade que permita a sua aplicação em contextos como os cuidados paliativos.¹⁰ Além disso, a prevalência dos diferentes subtipos e a etiologia do *delirium* parecem diferir significativamente entre diferentes populações,¹¹ o que levanta dúvidas quanto à possibilidade de extrapolar esses resultados para doentes com necessidades paliativas. Outro fator a ter em conta são os preditores de reversibilidade do *delirium*, que em contexto de cuidados paliativos foi ainda pouco investigado.¹ Estima-se que o *delirium* seja potencialmente reversível em mais de metade dos doentes com doença terminal,^{12,13} sobretudo se tiver sido precipitado por fármacos, alterações eletrolíticas ou infeções.¹³ Episódios prévios de *delirium* ou etiologia relacionada com encefalopatia hipóxica associam-se a maior risco de irreversibilidade.^{12,13} Nesta população vulnerável, existem ainda outras questões controversas de índole prática e ética, como o local de prestação de cuidados, a exaustividade da investigação diagnóstica que traga mais desconforto do que benefícios ao doente e a sedação paliativa em situações de *delirium* terminal. A terapêutica do *delirium* continua envolta em controvérsia, pela ideia de que pode antecipar o momento da morte e pela discordância quanto aos benefícios de manter a consciência nos últimos dias/horas de vida. Os resultados que importa aferir não serão tanto a mortalidade ou o risco de desenvolver demência, mas sim o impacto na qualidade de vida, no tempo que o doente permanece no local desejado ou no *burn-out* da família e da equipa cuidadora. Uma revisão sistemática sobre *delirium* em doentes a receber cuidados paliativos mostrou que a literatura publicada entre 2007 e 2012 consiste fundamentalmente em revisões de estudos realizados há mais de uma década e que apresentam elevado risco de viés.¹⁴

Além de investigação de qualidade, urge investir na formação pré e pós-graduada. Um grupo de investigadores italiano aplicou um questionário a 322 médicos e 225 enfermeiros, para avaliação de conhecimentos na área do *delirium*. Apenas 50,3% dos médicos e 24,4% dos enfermeiros conseguiram enumerar 9 etiologias possíveis de *delirium* (fármacos, infeções, desidratação, retenção urinária, obstipação, algaliação, perturbações do sono, desnutrição e dor).¹⁵ A utilização do termo *delirium* e o seu rastreio são ainda pouco frequentes no contexto de cuidados paliativos¹⁶ e os profissionais de saúde demonstram pouca confiança na sua abordagem.¹⁷

Nesta revisão sistemática, pretende-se analisar qual a evidência na literatura que suporta a melhor prática clínica no que concerne à abordagem farmacológica e não farmacológica de um doente com *delirium*, que apresenta necessidades paliativas e se encontra internado num hospital de agudos. Optou-se por limitar a este contexto, pelo facto de ser mais frequente neste local e por ser frequentemente difícil de gerir no domicílio, mesmo com o apoio de uma equipa domiciliária de cuidados paliativos. Em relação às diferentes abordagens, pretende-se perceber qual o seu efeito na duração e gravidade do episódio de *delirium*, nos estados cognitivo e funcional, na qualidade de vida, no tempo e custos de internamento e no *burn-out* dos cuidadores, e ainda quais as doses, esquemas de titulação, vias de administração e efeitos adversos dos fármacos recomendados.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, utilizando a seguinte query: *{[delirium (MeSH Major Topic)] OR [confusion (MeSH Terms)] OR [psychomotor agitation (MeSH Terms)]} AND {etiology OR [therapeutics (MeSH Terms) OR therapy]} AND (hospital*) NOT [(psychotic disorders) OR alcohol OR (intensive care) OR surgery]*. Foram ainda consultadas as bases de dados Scopus, Biblioteca do Conhecimento Online B-on, Cochrane Controlled Trials Register, Clinical Trials.gov, Joanna Briggs Institute Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal e referências bibliográficas mencionadas nos artigos encontrados. Propositadamente não foram incluídos termos como palliative care, pela possibilidade da população com necessidades paliativas ser mais alargada do que aquela que vem designada em vários artigos como tal. Foram usados os indicadores da *Gold Standards Framework*¹⁶ para a definição desta população.

Dado existirem uma revisão sistemática da literatura publicada até 2012 sobre terapêutica farmacológica no *delirium* terminal⁸ e um meta-estudo sobre *delirium* em doentes hospitalizados de abril de 2011/20 e uma revisão sobre sobre *delirium* em cuidados paliativos até 2012,¹⁴ optou-se por só incluir a literatura publicada entre abril 2011 e agosto de 2015.

Pretendia-se incluir estudos originais qualitativos e quanti-

tativos, randomizados e não randomizados, em inglês, português, espanhol e francês, em pessoas com mais de 18 anos, internados em hospitais de agudos.

Foram excluídos artigos onde não estivesse explícita a avaliação padronizada do *delirium*, em que o *delirium* estivesse relacionado com o consumo ou abstinência de álcool ou drogas, que incluíssem doentes com distúrbios psicóticos previamente conhecidos, internados em unidades de cuidados intensivos ou submetidos a cirurgia na semana que antecedeu o episódio de *delirium*.

De cada artigo incluído foram avaliados: as características do estudo, o risco de viés (de acordo com os critérios descritos no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*),²¹ as características da população (tamanho amostral, idade, estado funcional, necessidades paliativas...), os instrumentos utilizados no diagnóstico e determinação da gravidade do *delirium*, os tipos e etiologias do *delirium*, as intervenções terapêuticas (tipo, dose) e os *outcomes* e as conclusões.

Em relação à avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, foram avaliados seis critérios de qualidade:

- Distribuição aleatória dos participantes
- Distribuição cega dos participantes
- Intervenção cega dos para os participantes e para os investigadores
- Informação completa acerca de todos os resultados que se propuseram a avaliar
- Descrição completa de todos os resultados, independentemente de mostrarem ou não diferenças estatisticamente significativas
- Outros vieses

Cada artigo foi avaliado como tendo um risco de viés baixo (todos os critérios cumpridos), moderado (pelo menos um dos critérios apenas parcialmente cumprido), alto (pelo menos um critério não cumprido) ou não claro (não é possível avaliar pelo menos um critério).

Resultados

Através da metodologia descrita foram encontradas 2539 referências, das quais 9 cumpriram os critérios de inclusão. Na Fig. 1 encontra-se o fluxograma que expõe o processo de inclusão e exclusão dos artigos, com a respetiva justificação.

Dos 64 estudos excluídos por se realizarem em contextos que não uma enfermaria médica, a maioria acontece em contexto de sala de emergência ou de enfermarias psiquiátricas.

Em 8 artigos foram utilizados termos como “agitação”, “confusão”, “comportamento agressivo” ou mesmo “*delirium*”, mas sem referência a critérios de diagnóstico validados como os do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM)² ou do *Confusion Assessment Method* (CAM).²²

Em 21 estudos, os doentes com necessidades paliativas

foram explicitamente excluídos. Noutros 7 estudos, maioritariamente em idosos, não havia informação suficiente para determinar se a população estudada apresentava necessidades paliativas, pelo que não foram incluídos nesta revisão sistemática. Destes últimos, 3 eram sobre tratamento não farmacológico,^{23,24,25} dois eram estudos comparativos, entre anti-psicóticos de 1ª geração (1G) e 2ª geração (2G)²⁶ e entre risperidona isolada ou associada à terapia da luz,²⁷ um avaliava a eficácia do Ramelteon²⁸ e outro a eficácia e os efeitos laterais do haloperidol em função da dose.²⁹

A Tabela 1 apresenta um resumo dos 9 artigos incluídos, que englobam no total 694 doentes e apresentam uma mediana de tempo de seguimento de 7 dias. O fator precipitante mais frequentemente identificado foi a infeção.

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

As medidas não farmacológicas foram abordadas em 2 estudos,^{33,38} ambos na Unidade Geriátrica de Monitorização (UGM) do mesmo hospital, em Singapura. Apesar de ambos excluírem doentes graves ou terminais, a sua população era composta por idosos vulneráveis, quer pelo seu estado funcional baixo quer pelas suas comorbilidades. Tendo em conta a precocidade com que devem ser implementados os Cuidados Paliativos e acrescentando que o desenvolvimento de *delirium* é um fator de mau prognóstico em várias patologias, esta parece ser uma população com necessidades paliativas.

Esta unidade consiste num quarto com 5 camas e com maior rácio enfermeiro/doente, onde são aplicadas estratégias não farmacológicas do *Hospital Elder Life Program*, como a mobilização precoce (ausência de medidas de restrição física, revisão frequente da necessidade de cateteres endovenosos e urinários e de oxigenoterapia), correção dos défices sensoriais, entre outras. São também aplicadas estratégias de orientação e estimulação cognitiva ao longo do dia e existem sessões diárias de fisioterapia e terapia ocupacional. É colocada ênfase na regularização do ciclo de sono-vigília e para tal é realizada a denominada *terapia da luz*: exposição à luz natural ou artificial (2000-3000 lux) durante 1-2 horas no final do dia. Um ambiente calmo e silencioso durante a noite e atividades que mantenham o doente acordado durante o dia são outros fatores que contribuem uma adequada higiene do sono.

Com estas medidas, os autores verificaram uma melhoria dos estados funcional,^{33,38} e cognitivo³⁸, do grau de dependência³⁸ e do padrão de sono.³³ A média de dias de internamento em doentes com *delirium* diminuiu de 21 para 15-17 dias, desde a implementação da UGM.^{33,38} A demência não mostrou influenciar a duração do *delirium* ou o tempo de internamento.³⁸

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Três estudos americanos,^{30,31,32} dois japoneses^{36,37} e um por-

tuuguês³⁵ estudaram o tratamento farmacológico do *delirium* em doentes com cancro avançado. Em nenhum deles existe um grupo placebo e apenas um é comparativo, mas retrospectivo.³²

No estudo que compara o haloperidol com o aripiprazole (anti-psicótico 2G com atividade de agonista parcial dos receptores da dopamina), não se verificaram diferenças na resolução dos sintomas de *delirium* nem na melhoria do estado funcional. O aripiprazole parece ser menos eficaz a controlar os sintomas do *delirium* hiperativo, sendo necessário uma dose superior do fármaco. O haloperidol, apresentou mais efeitos laterais, nomeadamente parkinsonismo (19%) e distonia (9%), sendo estes efeitos dose-dependente.³² Um outro estudo, no mesmo centro oncológico comprovou a segurança do aripiprazole e a sua menor eficácia nos doentes com *delirium* hiperativo, nas formas mais graves e nos doentes com défices cognitivos prévios.³⁰ Num estudo com uma semana de seguimento, o mesmo autor encontrou uma taxa de resolução do *delirium* inferior nos doentes com demência prévia, para qualquer um dos seguintes anti-psicóticos: haloperidol, risperidona, olanzapina e aripiprazole.³¹

Um estudo realizado num hospital universitário japonês demonstrou que a solução oral de Risperidona foi eficaz em cerca de 50% dos doentes, verificando-se uma diminuição da gravidade e dos vários sintomas de *delirium* e uma melhoria do estado cognitivo, sendo esta resposta independente da variação da gravidade da doença de base (medida pela escala II APS). Apenas se verificou sedação ligeira num participante, sem outros efeitos adversos importantes.³⁷

A unidade de cuidados paliativos dum instituto oncológico português implementou um protocolo para controlo rápido da agitação, em que o tratamento farmacológico de primeira linha é a combinação de haloperidol e midazolam intramusculares. A mediana de tempo até ao controlo da agitação foi de 14 minutos e apenas 9% dos doentes precisaram de repetir a toma de midazolam. O único efeito adverso foi sonolência transitória, presente na maioria dos doentes.³⁵

Hayakawa³⁶ descreve dois casos de idosos com cancro avançado que desenvolveram *delirium* hiperativo, aparentemente precipitado por infeções e alterações eletrolíticas. Após o início de minociclina (agente bacteriostático com propriedades anti-inflamatórias), verificou-se resolução completa do *delirium* em 2-3 dias, sem efeitos adversos. Furuya³⁴ apresenta quatro casos de *delirium* hiperativo em doentes com demência, tratados com ramelteon (análogo da melatonina), com o objetivo de corrigir os distúrbios no ciclo de sono-vigília, tão frequentes no *delirium*. Os resultados foram positivos, com resolução do *delirium* em cerca de 24 horas, melhoria do padrão de sono e do estado cognitivo.

Discussão

As revisões sistemáticas que incluíram a literatura publicada até Abril de 2011, sobre tratamento do *delirium* em doentes com necessidades paliativas^{8,14} integraram apenas dois estudos:

- Em 1996, Breitbart⁶⁹ comparou a eficácia e segurança de haloperidol, clorpromazina e lorazepam em doentes hospitalizados com síndrome de imunodeficiência adquirida em fase avançada. Por agravamento do estado cognitivo e sedação, houve necessidade de interromper a administração de orazepam. Os dois anti-psicóticos 1G mostraram reduzir os sintomas de *delirium* e melhorar o estado cognitivo a curto prazo (7 dias), não mostrando diferenças entre eles, nem efeitos laterais relevantes.
- Em 2010, Hui⁴⁰ utilizou vários fármacos (haloperidol, clorpromazina, olanzapina, lorazepam, midazolam) e verificou que a administração de doses superiores estava associada ao subtipo hiperativo e a maior stress por parte da equipa médica e de enfermagem, decorrente dos sintomas de *delirium* do doente, como agitação e alucinações.

DA ATUAL REVISÃO DESTACAM-SE OS SEGUINTE PONTOS:

- As medidas não farmacológicas foram avaliadas em idosos vulneráveis^{33,38} que, apesar de apresentarem globalmente critérios para referenciação precoce para cuidados paliativos, não constituem a população mais representativa do contexto atual dos cuidados paliativos. Continua portanto a faltar evidência que esclareça quais destas medidas trarão benefício aos doentes com necessidades paliativas, ressaltando-se desde já a heterogeneidade desta população.
- Apenas um estudo comparou a eficácia e segurança de dois fármacos,³² não mostrando diferenças na sua eficácia global, mas evidenciando uma maior taxa de efeitos adversos com o haloperidol. Este fármaco é o mais recomendado nas diversas recomendações, embora a evidência seja escassa (estudos pequenos, heterogeneidade nas doses e esquemas de titulação dos vários estudos, elevado risco de viés que advém da dificuldade de randomização e ocultação de dados...).⁴¹ Apesar disto, num consenso entre 135 paliativistas em 2013, o haloperidol foi considerada um dos 4 fármacos essenciais no cuidado de doentes com cancro avançado.⁴²
- O facto do aripiprazole ser um agonista parcial dos receptores da dopamina e também da serotonina, confere-lhe, em termos teóricos, maior vantagem no *delirium* hipoaivo e menos no hiperativo⁴³, o que foi apoiado pelos estudos incluídos.^{30,32}
- O estudo português³⁵ apresentou os resultados da aplicação de um protocolo que inicia o tratamento do *delirium* hiperativo com a associação de haloperidol e midazolam intramusculares. Uma vez que isoladamente

Tabela 1: Resultados da revisão sistemática da literatura.

Artigo	Tipo de artigo	Risco de viés	Tamanho amostral	Idade média (anos)	EF médio	Necessidades paliativas	Diagnóstico de delirium	Gravidade delirium	Tipos de delirium
Boettger 2011 (30)	Prospetivo não randomizado	Alto	21	69,6	KPS = 28	Cancro avançado	DSM-IV	MDAS 18,0-->8,3	Hiperativo (57,1%) Hipoativo (42,9%)
Boettger 2011 (31)	Prospetivo não randomizado	Alto	111	65,6	KPS = 24	Cancro avançado	DSM-IV	MDAS C/demência: 21,1-->11,7 S/demência: 17,6-->7,0	Não específica
Boettger 2011 (32)	Retrospectivo	Alto	42 (21+21)	66,8	KPS = 25	Cancro avançado	DSM-IV	MDAS 1. 18,1-->8,3 2. 19,9-->6,8	Hiperativo (57,1%) Hipoativo (42,9%)
Chong 2013 (33)	Prospetivo não Randomizado	Alto	228	84,2	IBM = 29	“Vulnerabilidade” Idosos com baixo estado funcional e comorbilidades importantes (SdC = 2,3)	CAM	DRS 22,5-->14,6	Hiperativo (51,3%) Hipoativo (18,4%) Misto (30,3%)
Furuya 2012 (34)	Série de casos	Alto	4	85,3	Não refere	Demência	DSM-IV	DRS 26,0-->14,8	Hiperativo
Gonçalves 2015 (35)	Prospetivo não randomizado	Alto	135	65,6	Não refere	Cancro avançado	CAM	Não refere	Hiperativo
Hayakawa 2013 (36)	Série de casos	Alto	2	76,5	Não refere	Cancro avançado	DSM-IV	MDAS 10-->4,5	Hiperativo
Kishi 2012 (37)	Prospetivo não randomizado	Alto	29	68,9	ECOG>3	Cancro avançado	DSM-IV	DRS 19,8-->14,3 CGI-S-D 5,4-->4,8	Não específica
Tay 2013 (38)	Prospetivo não randomizado	Alto	122	84,1	IBM = 31,61	“Vulnerabilidade” Idosos com baixo estado funcional e comorbilidades importantes (SdC = 1,75 - 2,27) 62,7% com demência	CAM	DRS 26,6-->16,8 CAMseverity 4,90-->2,43	Hiperativo (49,2%) Hipoativo (15,6%) Misto (35,2%)

Legenda: CAM: Confusion Assessment Method; CGI-S-D: Clinical Global Impression Severity Scale for Delirium; DEH: Dose equivalente de haloperidol; DRS: Delirium Rating Scale; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EF: Estado funcional; HELP: Hospital Elder Life Program; IBM: Índice de Barthel modificado; IM: Intramuscular; KPS: Karnofsky Performance Status; MDAS: Memorial Delirium Assessement Scale; SdC: Score de Charlson; UGM: Unidade Geriátrica de Monitorização

Fator precipitante	Tipo de tratamento	Dose diária média	Tempo de seguimento	Conclusões
Alterações metabólicas, opióides, corticóides	Aripiprazole oral	18,3mg (DEH = 3,7 mg)	7 dias	Diminuição da gravidade do <i>delirium</i> e melhoria do estado funcional. Sem efeitos laterais. 23,8% não resolveram e 9,5% agravaram. Mau prognóstico: subtipo hiperativo, MDAS elevado e défices cognitivos prévios.
Corticóides infecção	1. Haloperidol 2. Risperidona 3. Olanzapina 4. Aripiprazole	1. 4,6mg 2. 1,1mg (DEH = 1,1 mg) 3. 5,2 mg (DEH = 2,1 mg) 4. 13-20 mg (DEH = 2,6-4 mg)	7 dias	Diminuição da gravidade do <i>delirium</i> , sem alteração do estado funcional. Demência: menor dose de aripiprazole, menor taxa de resolução e resolução mais tardia.
Não específica	1. Aripiprazole 2. Haloperidol	1. 16,5mg (DEH = 3,3 mg) 2. 5,1 mg	7 dias	Não há diferenças na melhoria da gravidade, resolução dos sintomas e estado funcional. Aripiprazole: pior no subtipo hiperativo; sem efeitos laterais. Haloperidol: dose superior no subtipo hiperativo; 19% parkinsonismo e 9% distonia (frequência aumenta com a dose).
Infeção	UGM e estratégias não farmacológicas	Não se aplica	24 dias	Melhoria do estado funcional, sem necessidade de restrição física, diminuição da necessidade de restrição química, melhoria do padrão de sono. Sem alteração nos restantes parâmetros.
Alteração do padrão de sono	Ramelteon	8mg	17 dias	Recuperação do <i>delirium</i> em 24h, melhoria do padrão de sono e do estado cognitivo.
Não refere	Haloperidol + Midazolam	2 mg + 5 mg	Até ao falecimento ou alta	Mediana de 14 minutos até ao controlo da agitação. Apenas 9% precisaram de repetir a toma de midazolam. O único efeito adverso foi sonolência transitória.
Infeção, alterações iónicas	Minociclina	150 mg	5 dias	Recuperação do <i>delirium</i> em 2-3 dias, conscientes, sem qualquer sintoma, sem efeitos adversos.
Não específica	Risperidona solução oral	1,4 mg (DEH=1,4 mg)	7 dias	Diminuição da gravidade e sintomas de <i>delirium</i> , melhoria do estado cognitivo, sem efeitos adversos (sedação ligeira em 1 participante), independentes da gravidade/agudização da doença de base.
Infeção	UGM e estratégias não farmacológicas	Não se aplica	17 dias	Melhoria dos estados funcional, cognitivo e do grau de dependência. Demência não influencia a duração do <i>delirium</i> ou o tempo de internamento.

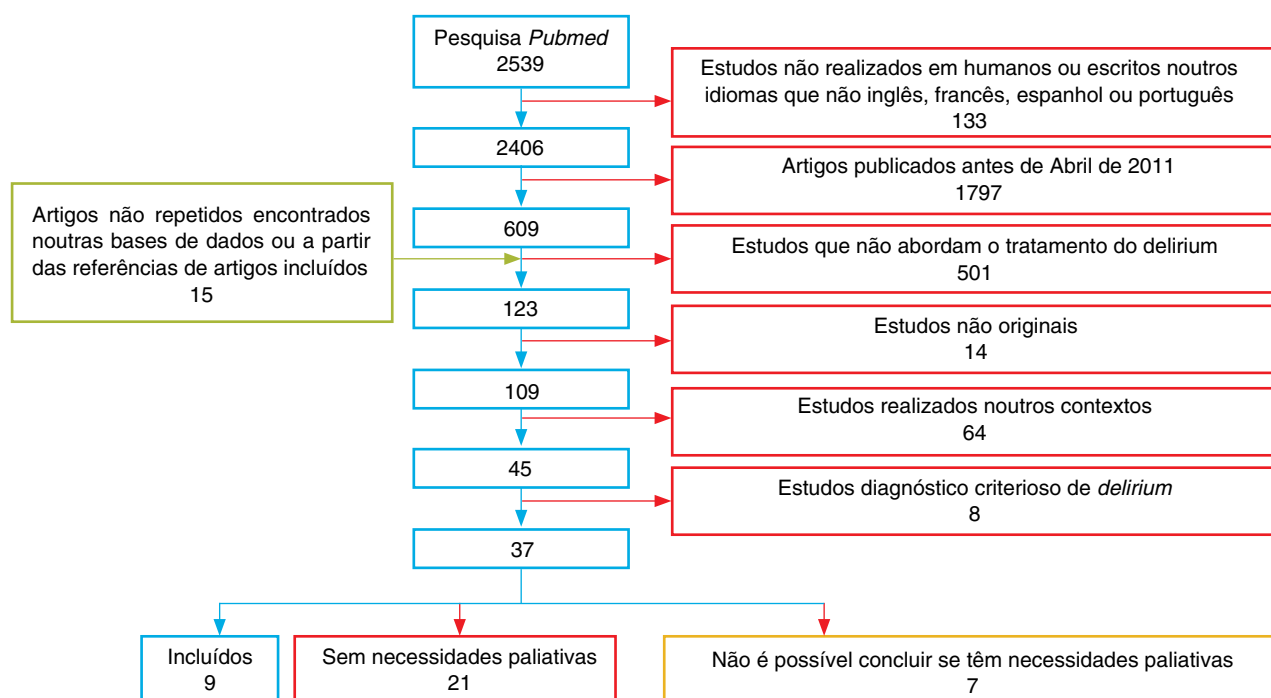


Figura 1: Fluxograma de inclusão e exclusão dos artigos

nem sempre são eficazes (as benzodiazepinas podem mesmo ser prejudiciais), o fundamento para esta opção passa por tentar aproveitar os efeitos complementares de ambos e apostar no seu efeito rápido e de curta duração. A co-administração com benzodiazepinas parece reduzir os efeitos extra-piramidais provocados pelo haloperidol.⁴⁴ Apesar de ambos poderem ser administrados por via subcutânea, que seria mais cómoda para o doente, os autores justificam a utilização da via intramuscular por uma questão de uniformizar os resultados, uma vez que em casos de agitação nem sempre é possível recorrer à via subcutânea.

- Duas séries de casos lançam para a discussão dois novos fármacos no tratamento do *delirium*. Em virtude da aparente associação entre *delirium* e neuroinflamação, a minociclina tem sido apontada como possível modulador da atividade microglial e consequentemente da neuroinflamação associada ao *delirium*.³⁶ Por outro lado, tem sido colocada a hipótese da secreção de Melatonina estar diminuída nos idosos, sobretudo em casos de demência e de *delirium*, o que altera o ritmo circadiano. Os casos descritos por Furuya³⁴ vêm apoiar dados anteriores, ainda escassos, que além da eficácia enaltecem o perfil de segurança deste fármaco, nomeadamente a ausência insónia e de dependência.^{45,46} Apesar dos resultados aparentemente positivos, a sua extrapolação é limitada por se tratar apenas do relato de um total de seis casos.
- O facto do doentes com demência apresentarem menor taxa de resposta em estudos com apenas uma semana

de seguimento pode apenas significar que neste grupo de doentes a resposta é mais lenta e não deve desencorajar os médicos na exaustiva eliminação de possíveis etiologias e no tratamento farmacológico e não farmacológico contínuo.³¹

Continua a decorrer o único estudo que compara haloperidol, risperidona e placebo em doentes em cuidados paliativos.⁴⁷ Não existe nenhum medicamento aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento do *delirium*.

A fórmula que dê resposta a todas as necessidades das equipas que cuidam de doentes com necessidades paliativas que desenvolvem *delirium* parece não existir. Existem algumas linhas orientadoras, apesar de baseadas na escassa literatura original e no resultado de várias reuniões de peritos.^{48,49}

A abordagem do *delirium* depende do seu subtipo, da suscetibilidade do doente aos efeitos laterais dos vários fármacos e da sua farmacocinética, do local de cuidados e vias de administração disponíveis e do potencial de reversibilidade do episódio de *delirium*.^{50,51}

Com a Fig. 2 pretende-se, de forma simplificada, auxiliar a equipa cuidadora na abordagem de um episódio estabelecido de *delirium* num doente com necessidades paliativas.

Na base e como ações a tomar em todos os casos de *delirium* encontram-se:

- Tentar perceber qual a causa subjacente – rever a medicação (especial atenção para benzodiazepinas, corticoesteróides, anticolinérgicos, opióides), sua possível toxicidade e necessidade de redução da dose ou rotação/suspensão, desidratação, insuficiência renal, infec-

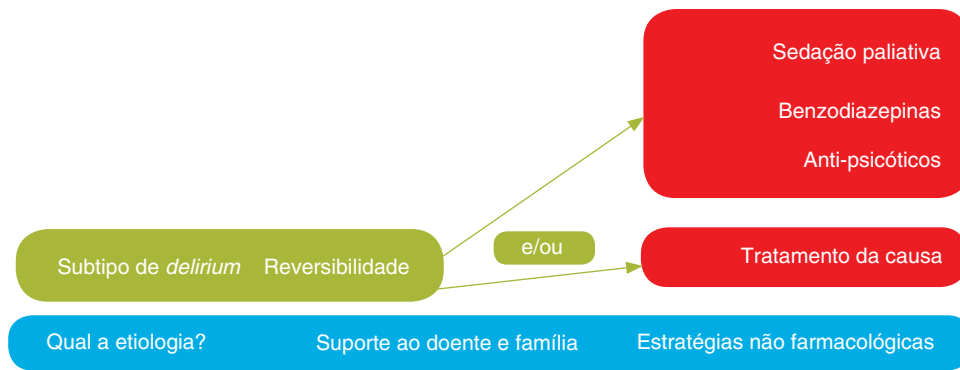


Figura 2: Esquema auxiliar na abordagem do *delirium* no doente com necessidades paliativas. Na base e desejavelmente iniciados de forma preventiva devem estar o diagnóstico etiológico, o suporte ao doente e à família e as estratégias não farmacológicas. Seguidamente, devemos avaliar o subtipo e a reversibilidade do episódio. Em função das respostas optar-se-á pelo tratamento dirigido à causa e/ou pelo tratamento dos sintomas de *delirium* com fármacos, propondo-se iniciar com anti-psicóticos e, em casos refratários, benzodiazepinas. O degrau que se segue é a sedação paliativa

- ção, sintomas mal controlados;
- Dar o suporte psicológico, espiritual e social ao doente e à família;
- Estratégias não farmacológicas (descritas nos resultados);
- Pelas implicações terapêuticas, deve tentar-se definir o mais precocemente possível;
- Qual o subtipo de *delirium* – no hipoativo, a dose de haloperidol necessária parece ser menor; o aripirazole parece ser mais eficaz no hipoativo;
- Se o episódio de *delirium* é irreversível, isto é, se a sua resolução não for possível, mesmo excluídas todas as causas e com a ajuda de um especialista na área, se os meios para chegar ao diagnóstico ou as medidas terapêuticas forem contra os objetivos do doente e família ou numa situação de morte iminente (horas/dias).⁵⁰ Na resposta a esta questão deve ter-se em conta o diagnóstico principal, as comorbilidades, o estado funcional, o prognóstico e os objetivos do doente e família.^{50,52} Importa perceber que estes objetivos nem sempre são claros, nem sempre são concordantes, nem sempre são possíveis de satisfazer na totalidade e variam ao longo da evolução da doença.⁵⁰

Se for possível e compatível com o melhor interesse do doente, deve optar-se pelo tratamento dirigido às causas potencialmente reversíveis.

Em alternativa ou de forma complementar encontram-se os fármacos.

Pode começar-se pela utilização de haloperidol (1-2 mg), por via oral/entérica, subcutânea, endovenosa ou intramuscular, tendo em atenção o tempo do pico de concentração e a semivida. Uma proposta passa por começar com 1-2 mg (menos nos idosos), a cada 2-4 horas, consoante a necessidade. A escalada da dose e o desmame devem ser feitos paulatinamente. Anti-psicóticos atípicos como a risperidona,

olanzapina ou aripirazole podem ser usados em 2ª linha, caso hajam contra-indicações, efeitos laterais ou ineficácia por parte do haloperidol.

O 2º degrau inclui as benzodiazepinas, que podem ser usadas na agitação refratária aos fármacos do 1º degrau, preferencialmente em associação com os mesmos.

No 3º degrau é contemplada a sedação paliativa no caso do *delirium* hiperativo refratário a todas as outras medidas. Os fármacos mais usados nos doentes em fim de vida são a levomepromazina, o midazolam, a clorpromazina e o fenobarbital.⁵⁵

Na situação já complexa de acompanhar um doente com necessidades paliativas, agravada com um evento stressante como é o *delirium*, o doente e a família precisam de ser prevenidos, informados e ajudados nos processos de tomada de decisão, atentando em situações como a depressão e a exaustão do cuidador. A informação verbal e escrita deve fazer parte do plano de cuidados de qualquer equipa que lide com esta população, pois permite aos cuidadores uma melhor compreensão, sentimentos de *empowerment* e maior capacidade de tomada de decisão.⁵⁴ Estes cuidadores podem ser uma ajuda fundamental na prevenção, identificação e abordagem inicial do *delirium*.⁵⁵

LIMITAÇÕES

A evidência e recomendações que se podem retirar desta revisão são limitadas pela ausência de estudos duplamente cegos, randomizados e com placebo. Destaca-se que os estudos que abordaram as estratégias não farmacológicas foram realizados em idosos vulneráveis e que a maioria dos que investigaram estratégias farmacológicas foi realizada em doentes com cancro avançado. Nalguns estudos incluídos, não está explícita a distinção entre *delirium* hiper/hipoativo nem entre *delirium* terminal/não terminal. Estas limitações colocam problemas de generalização destes resultados

aos restantes doentes com necessidades paliativas. Outros problemas derivam da descrição escassa das características dos participantes, o que nem sempre permite perceber se se tratam de doentes com necessidades paliativas. Alguns estudos não classificam os episódios de *delirium* nos seus subtipos nem avaliam a gravidade ao longo do tempo através de escalas validadas, o que limita a interpretação dos resultados relacionados com a resposta ao tratamento. Outro problema é o curto tempo de seguimento da maioria dos estudos incluídos. De referir por fim que as doses utilizadas nos diferentes estudos variam, verificando-se tendencialmente a utilização de doses superiores de haloperidol, em comparação com os restantes anti-psicóticos.

A própria revisão pode estar sujeita ao “viés de publicação”, sendo provável que os estudos que tenham obtido resultados estatisticamente significativos sejam mais facilmente publicados. A definição de “doentes com necessidades paliativas”, apesar de se guiar pelos indicadores da *Gold Standards Framework*,¹⁹ apresenta alguma subjetividade, mas que é em parte sobreponível àquela que encontramos na prática clínica.

Conclusões e investigação futura

O *delirium* é um problema frequente e com impacto importante nos doentes hospitalizados com necessidades paliativas. O seu tratamento continua a ser pouco investigado neste contexto e a formação dos profissionais não é suficiente. São necessários estudos prospetivos comparativos com grupo placebo, duplamente cegos e randomizados, com tempo de seguimento mais prolongado e que descrevam detalhadamente as características que fazem dos participantes doentes com necessidades paliativas. Em relação às medidas farmacológicas e não farmacológicas ficam por responder questões como: Quais as medidas mais eficazes e seguras em cada situação, quais as doses, esquemas de titulação e medidas de resgate? Qual o seu efeito no “tempo livre de *delirium*” e na sua recidiva? Qual a melhor forma de monitorizar a resposta ao tratamento? Quais as melhores estratégias para preparar profissionais de saúde, familiares e os próprios doentes para lidarem com o *delirium*? Qual o impacto na qualidade de vida dos doentes e cuidadores? E no tempo de permanência no local “não desejado”? E nos custos associados?

Os fármacos mais utilizados são os anti-psicóticos e não parecem existir diferenças substanciais na sua eficácia. Estão em estudo novos fármacos, como os análogos da melatonina. No contexto de cuidados paliativos é premente avaliar o potencial de reversibilidade do episódio e perceber que os esforços focados no conforto e na reversão do *delirium* não são mutuamente exclusivos. É basilar garantir o suporte aos cuidadores e adoptar medidas farmacológicas ou não farmacológicas que privilegiem a qualidade de vida e os objetivos do doente e família. ■

Proteção de seres humanos e animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à privacidade e consentimento informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Correspondência: Teresa Tavares - teresa_tavares5@hotmail.com
Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco. Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

Recebido: 19/11/2015

Aceite: 13/03/2016

REFERÊNCIAS

1. Lawlor P, Davis D, Ansari M, Hosie A, Kanji S, Momoli F, et al. An Analytical Framework for Delirium Research in Palliative Care Settings: Integrated Epidemiologic, Clinician-Researcher, and Knowledge User Perspectives. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:159-75.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Philadelphia: APA; 2013.
3. Milisen K, Lemiengre J, Braes T, Foreman MD. Multicomponent intervention strategies for managing delirium in hospitalized older people; systematic review. *J Adv Nurs*. 2005; 52:79-90.
4. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The confusion assessment method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:823-30.
5. Spiller JA, Keen JC. Hypoactive delirium: assessing the extent of the problem for inpatient specialist palliative care. *Palliat Med*. 2006; 20:17-23.
6. Hosie A, Davidson P, Agar M, Sanderson C, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med*. 2013;27:486-98.
7. Lawlor G, Fainsinger L, Bruera D. Delirium at the end of life: critical issues in clinical practice and research. *JAMA*. 2000; 284: 2427-9.
8. Candy B, Jackson K, Jones L, Leurent B, Tookman A, King M. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. [consultado em Jan 2016] Disponível em: www.update-software.com/pdf/CD004770.pdf.
9. Bruera E, Bush S, Willey J, Paraskevopoulos T, Li Z, Palmer JL, et al. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer*. 2009;115:2004-12.
10. Bush S, Bruera E, Lawlor P, Kanji S, Davis D, Agar M. Clinical Practice Guidelines for Delirium Management: Potential Application in Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:249-58.
11. Ford A, Almeida O. Pharmacological interventions for preventing delirium in the elderly. *Maturitas*. 2015;81:287-92.
12. Lawlor P, Gagnon B, Mancini I, Pereira J, Hanson J, Suarez-Almazor M, et al. Occurrence causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2000;160:786-94.
13. Gagnon P, Allard P, Gagnon B, Merette C, Tardif F. Delirium prevention in terminal cancer: assessment of a multi-component intervention. *Psychooncology*. 2012;21:187-94.
14. Sánchez-Román S, Zavala C, Solares A, Chiquete E. Delirium in adult patients receiving palliative care: A systematic review of the literature. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014;7:48-58.
15. Bellelli G, Morandi A, Zanetti E, Bozzini M, Lucchi E, Terrasi M, et al. Recognition and management of delirium among doctors, nurses, physiotherapists, and psychologists: an Italian survey. *Int Psychogeriatr*. 2014;26:2093-102.
16. Rainsford S, Rosenberg J, Bullen T. Delirium in advanced cancer: screening for the incidence on admission to an inpatient hospice unit. *J Palliat Med*. 2014;17:1045-8.
17. Sato K, Inoue Y, Umeda M, Ishigamori I, Igarashi A, Togashi S, et al. A Japanese region-wide survey of the knowledge, difficulties and self-reported palliative care practices among nurses. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:718-28.
18. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 22:997-1006.
19. Thomas K. The Gold Standards Framework Centre In End of Life Care.

- Prognostic Indicator Guidance (PIG) 4th ed. London: PIG; 2011.
20. Kham B, Zawahiri M, Campbell N, Fox G, Weinstein E, Nazir A, et al. Delirium in Hospitalized Patients: Implications of Current Evidence on Clinical Practice and Future Avenues for Research – A Systematic Evidence Review. *J Hosp Med.* 2012;7:580-9.
 21. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011. [consultado em Jan 2016] Disponível em: <http://handbook.cochrane.org>.
 22. Inouye S, van Dyck C, Alessi C, Balkin S, Siegal A, Horwitz R. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detecting delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113:941-8.
 23. Yoo W, Seol H, Kim J, Yang M, Ryu S, Min D. Effects of hospitalist-directed interdisciplinary medicine floor service on hospital outcomes for seniors with acute medical illness. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:71-7.
 24. Eeles E, Thompson L, McCrow J, Pandey S. Management of delirium in medicine: experience of a Close Observation Unit. *Australas J Ageing.* 2013;32:60-3.
 25. Yoo W, Nakagawa S, Kim S. Delirium and transition to a nursing home of hospitalized older adults: a controlled trial of assessing the interdisciplinary team-based geriatric care and care coordination by non-geriatrics specialist physicians. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:342-50.
 26. Yoon J, Park M, Choi J, Choi H, Park Y, Kim J. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry.* 2013;13:240.
 27. Yang J, Choi W, Ko H, Joe H, Han C, Kim K. Bright light therapy as an adjunctive treatment with risperidone in patients with delirium: a randomized, open, parallel group study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34:546-51.
 28. Ohta T, Muraio K, Miyake K, Takemoto K. Melatonin receptor agonists for treating delirium in elderly patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:1107-10.
 29. Zirker W, Dorokhine I, Knapp M, Patel N, Musuku M. Haloperidol overdosing in the treatment of agitated hospitalized older people with delirium: a retrospective chart review from a community teaching hospital. *Drugs Aging.* 2013;30:639-44.
 30. Boettger S, Breitbart W. An open trial of aripiprazole for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Palliat Support Care.* 2011;9:351-7.
 31. Boettger S, Passik S, Breitbart W. Treatment characteristics of delirium superimposed on dementia. *Int Psychogeriatr.* 2011;23:1671-6.
 32. Boettger S, Friedlander M, Breitbart W, Passik S. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust N Z J Psychiatry.* 2011;45:477-82.
 33. Chong S, Tan T, Tay L, Wong M, Ancoli-Israel S. Bright light therapy as part of a multicomponent management program improves sleep and functional outcomes in delirious older hospitalized adults. *Clin Interv Aging.* 2013;8:565-72.
 34. Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H, Yamashita S, Tanaka I, Otsuka S, et al. Marked improvement in delirium with ramelteon: five case reports. *Psychogeriatrics.* 2012; 12:259-62.
 35. Gonçalves F, Almeida A, Pereira S. A Protocol for the Control of Agitation in Palliative Care. *Am J Hosp Palliat Care.* 2015 (in press)
 36. Hayakawa K, Kato T, Kohjiro M, Monji A, Kanba S. Minocycline, a microglial inhibitor, diminishes terminal patients' delirium? *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22:314-5.
 37. Kishi Y, Kato M, Okuyama T, Thurber S. Treatment of delirium with risperidone in cancer patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66:411-7.
 38. Bee L, Chew P, Sian M. Functional improvement in hospitalized older adults is independent of dementia diagnosis: experience of a specialized delirium management unit. *J Hosp Med.* 2013; 8:321-7.
 39. Breitbart W, Marotta R, Platt M, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry.* 1996;153:231-7.
 40. Hui D, Bush S, Gallo L, Palmer J, Yennurajalingam S, Bruera E. Neuroleptic Dose in the Management of Delirium in Patients with Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:186-96.
 41. Prommer E. Role of Haloperidol in Palliative Medicine: An Update. *Am J Hosp Palliat Care.* 2012;29:295-301.
 42. Lindqvist O, Lundquist G, Dickman A, Bükki J, Lunder U, Hagelin CL, et al. OPCARE9. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med.* 2013;16:38-43.
 43. DeLeon A, Patel C, Crismon L. Aripiprazole: A comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clinical Therapeutics.* 2004;26:649-66.
 44. Vella-Brincat J, Macleod A. Haloperidol in palliative care. *Palliat Med.* 2004;18:195-201.
 45. Chakraborti D, Tampi D, Tampi R. Melatonin and Melatonin Agonist for Delirium in the Elderly Patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015;30:119-29.
 46. Simpson D, Curran P. Ramelteon: a review of its use in insomnia. *Drugs.* 2008;68:1901-19.
 47. Agar M. Oral risperidone, oral haloperidol, and oral placebo in the management of delirium in palliative care. 2013. [consultado em Jan 2016] Disponível em: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid1/4AC-TRN12607000562471>.
 48. Khan B, Zawahiri M, Campbell N, Fox G, Weinstein E, Nazir A, et al. Delirium in Hospitalized Patients: Implications of Current Evidence on Clinical Practice and Future Avenues for Research - A Systematic Evidence Review. *J Hosp Med.* 2012; 7: 580-9.
 49. Bush S, Kanji S, Pereira J, Davis D, Currow D, Meagher D, et al. Treating an established episode of delirium in palliative care: expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *J Pain Symptom Manage.* 2014 ; 48: 231-48.
 50. Irwin S, Pirrello R, Hirst J, Buckholz G, Ferris F. Clarifying delirium management: practical, evidenced-based, expert recommendations for clinical practice. *J Palliat Med.* 2013;16:423-35.
 51. Zimmerman K, Rudolph J, Salow N, Skarf L. Delirium in Palliative Care Patients: Focus on Pharmacotherapy. *Am J Hosp Palliat Care.* 2011;28:501-10.
 52. Bush S, Leonard M, Agar M, Spiller J, Hosie A, Wright D. End-of-Life Delirium: Issues Regarding Recognition, Optimal Management, and the Role of Sedation in the Dying Phase. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:215-30.
 53. de Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med.* 2007; 10:67-85.
 54. Gagnon P, Charbonneau C, Allard P, Soulard C, Dumont S, Fillion L. Delirium in advanced cancer: A psychoeducational intervention for family caregivers. *J Palliat Care.* 2002;18:253-61.
 55. Rosenbloom-Brunton D, Henneman E, Inouye S. Feasibility of family participation in a delirium prevention program for hospitalized older adults. *J Gerontol Nurs.* 2010;36:22-33.