



Universidade Federal do Maranhão

Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde



Programa de Pós Graduação em Saúde do Adulto

Mestrado Acadêmico em Saúde do Adulto

**NEUROLEPTICOS E O TRATAMENTO DO DELIRIUM NOS
PACIENTES ONCOLÓGICOS EM CUIDADOS PALIATIVOS
EXCLUSIVOS: HÁ DIFERENÇA NA EFICÁCIA ENTRE
SUBCLASSES?**

Felipe Silva Ribeiro

São Luis

2020



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**NEUROLEPTICOS E O TRATAMENTO DO DELIRIUM NOS
PACIENTES ONCOLÓGICOS EM CUIDADOS PALIATIVOS
EXCLUSIVOS: HÁ DIFERENÇA NA EFICÁCIA ENTRE
SUBCLASSES?**

Felipe Silva Ribeiro

São Luis
2020

Felipe Silva Ribeiro

**NEUROLEPTICOS E O TRATAMENTO DO DELIRIUM NOS
PACIENTES ONCOLÓGICOS EM CUIDADOS PALIATIVOS
EXCLUSIVOS: HÁ DIFERENÇA NA EFICÁCIA ENTRE
SUBCLASSES?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Medicina II

Linha de Pesquisa: Cuidados paliativos e Câncer

Orientador: Dr. João Batista Santos Garcia

Coordenadora do Programa: Maria do Desterro de Sousa Brandão

São Luís

2020

RIBEIRO, FELIPE SILVA.

NEUROLEPTICOS E O TRATAMENTO DO DELIRIUM NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EM CUIDADOS PALIATIVOS EXCLUSIVOS: HÁ DIFERENÇA NA EFICÁCIA ENTRE SUBCLASSES / FELIPE SILVA RIBEIRO. - 2021.

79 f.

Orientador(a): JOÃO BATISTA SANTOS GARCIA.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, SÃO LUÍS, 2021.

1. Cuidados Paliativo. 2. Delirium. 3. Eficácia Neurolépticos. 4. Tratamento. I. GARCIA, JOÃO BATISTA SANTOS. II. Título.

FELIPE SILVA RIBEIRO

**NEUROLEPTICOS E O TRATAMENTO DO DELIRIUM NOS
PACIENTES ONCOLÓGICOS EM CUIDADOS PALIATIVOS
EXCLUSIVOS: HÁ DIFERENÇA NA EFICÁCIA ENTRE
SUBCLASSES?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr. João Batista Santos Garcia (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr^a. Naime Diane Sauaia Holanda Silva (Examinador)
IES ou PPG de fora do PPGSAD

Prof^a. Dr^a. Sally Cristina Moutinho Monteiro (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Dedico este trabalho a equipe de cuidados paliativos do Hospital de Câncer do Maranhão Dr. Tarquínio Lopes Filho, pois apenas após fazer parte dela, foi possível a compreensão do real sentido de cuidar e o quanto cada profissional pode contribuir para que o paciente tenha qualidade de vida, mesmo em sua finitude.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus por nunca ter me abandonado e sempre se fazer presente nas horas difíceis da vida. Minha fé em que tudo daria certo, sempre me fez ter uma visão resiliente sobre qualquer obstáculo.

Aos meus familiares, que sempre estiveram presentes durante o percurso e nunca permitiram que eu duvidasse da minha capacidade de vencer mais esse desafio.

A meu orientador, Dr. João Batista Santos Garcia, por ter me dado a oportunidade de crescer profissionalmente e acreditar no meu potencial enquanto acadêmico.

A todos os amigos, que sempre foram parte fundamental nas minhas conquistas, todos sempre me abriram portas e mostraram o quanto são importantes em todos os momentos desta jornada.

Proteger alguém é uma forma de cuidado, tendo como objetivo amenizar a dor e o sofrimento, sejam eles de origem física, psicológica, social ou espiritual.

(ANCP, 2019)

RESUMO

Introdução: O delirium é uma síndrome orgânica neurológica, geralmente aguda e reversível, ilustrada como um estado mental alterado que vai desde o coma até a agitação. É altamente prevalente em pacientes que recebem cuidados paliativos, com taxas mais elevadas no final da vida. O objetivo deste estudo é comparar a eficácia entre o haloperidol, olanzapina e risperidona no controle do delirium em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos. **Método:** O estudo foi de natureza analítica, intervencionista, do tipo ensaio clínico randomizado, controlado, duplamente cego, quantitativo. Pacientes oncológicos em cuidados paliativos exclusivos com suspeita de delírium foram avaliados e os que possuíam diagnóstico confirmado, foram submetidos a tratamento medicamentoso por um período de 7 dias e avaliações a cada 24 h. Foram estudados quatro grupos, sendo um de controle, onde foram aplicadas medidas não farmacológicas (GRUPO NF), e outros três que fizeram uso das medicações isoladamente: risperidona (GR), olanzapina (GO) e haloperidol (GH). Foi utilizado um questionário sociodemográfico e clínico, um segundo questionário para avaliação do delirium, o Método de Avaliação de Confusão para Unidades de Terapia Intensiva “CAM – ICU”. Além da escala diagnóstica foi utilizada uma escala de intensidade de sintomas para auxiliar na mensuração do grau do delírium dos pacientes, a CAM – ICU – 7. O tratamento foi considerado eficaz, quando os pacientes finalizaram as últimas 72 horas do protocolo sem apresentarem sintomas de delirium, utilizando as doses preconizadas no protocolo, atingindo o escore zero na escala de intensidade. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa sob parecer de nº 2.683.075. **Resultados:** Participaram do estudo 291 pacientes, com sintomas de delirium, configurando uma prevalência de 86,5%, e a classificação mais comum foi o delírium hiperativo (55,4%). O gênero masculino foi o mais prevalente (53,4%), bem como a cor parda (52,7%). Cerca de 80 pacientes (54,1%) tiveram PPI acima de seis e 75 (50,7%) tiveram KPS de 40%. No que diz respeito ao uso de psicofármacos, não-neurolépticos, verificou-se que 134 participantes (90,5%) usavam sob prescrição médica previamente a aplicação do protocolo. Dentre esses, 119 pacientes (80,4%) faziam uso de opióides e 110 (74,3%) uso exclusivo de morfina (Tabela 1). Os pacientes que têm histórico de convulsões, demência e depressão, tem eficácia reduzida no tratamento com os três fármacos. A olanzapina e a risperidona foram capazes de reduzir o sintoma a zero, no quarto e no sexto dia de tratamento, respectivamente. A dose média efetiva da risperidona foi de 3,52 mg e da olanzapina 4,60 mg. O haloperidol mesmo chegando à dose de 5 mg (dose máxima do protocolo), foi capaz de reduzir em apenas 2 pontos o escore da escala de gravidade. Já o grupo não farmacológico não reduziu o sintoma, mantendo a média da gravidade no final do protocolo. **Conclusão:** Ao se comparar a eficácia entre medicamentos, pode – se constatar que os medicamentos que obtiveram melhor resposta foram a olanzapina e risperidona e que o tratamento com haloperidol reduziu, contudo, essa redução não foi suficientemente satisfatória. O tratamento não farmacológico, não impactou na escala de gravidade.

Palavras-chave: Cuidados Paliativos; delirium; Eficácia Neurolépticos; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Delirium is a neurological organic syndrome, usually acute and reversible, illustrated as an altered mental state that ranges from coma to agitation. It is highly prevalent in patients receiving palliative care, with higher rates later in life. The aim of this study is to compare the efficacy between haloperidol, olanzapine and risperidone in controlling delirium in cancer patients under palliative care. **Method:** The study was of an analytical, interventional nature, of the randomized, controlled, double-blind, quantitative clinical trial type. Oncological patients in exclusive palliative care suspected of delirium were evaluated and those with confirmed diagnosis were subjected to drug treatment for a period of 7 days and evaluations every 24 h. Four groups were studied, one of which was a control group, where non-pharmacological measures were applied (NF GROUP), and three others who used the medications alone: risperidone (GR), olanzapine (GO) and haloperidol (GH). A sociodemographic and clinical questionnaire, a second questionnaire to assess delirium, the Confusion Assessment Method for Intensive Care Units "CAM - ICU", was used. In addition to the diagnostic scale, a symptom intensity scale was used to help measure the degree of patients' delirium, the CAM - ICU - 7. The treatment was considered effective when the patients completed the last 72 hours of the protocol without showing symptoms of delirium, using the doses recommended in the protocol, reaching a zero score on the intensity scale. This study was approved by the research ethics committee under opinion No. 2,683,075. **Results:** 291 patients with symptoms of delirium participated in the study, representing a prevalence of 86.5%, and the most common classification was hyperactive delirium (55.4%). The male gender was the most prevalent (53.4%), as well as the brown color (52.7%). About 80 patients (54.1%) had IPP over six and 75 (50.7%) had KPS of 40%. With regard to the use of psychotropic drugs, non-neuroleptics, it was found that 134 participants (90.5%) had previously used the protocol under medical prescription. Among these, 119 patients (80.4%) used opioids and 110 (74.3%) exclusively used morphine (Table 1). Patients who have a history of seizures, dementia and depression have reduced efficacy in the treatment with the three drugs. Olanzapine and risperidone were able to reduce the symptom to zero on the fourth and sixth day of treatment, respectively. The average effective dose of risperidone was 3.52 mg and olanzapine 4.60 mg. Haloperidol, even reaching the dose of 5 mg (maximum dose of the protocol), was able to reduce the score on the severity scale by only 2 points. The non-pharmacological group did not reduce the symptom, maintaining the mean severity at the end of the protocol. **Conclusion:** When comparing the effectiveness between drugs, it can be seen that the drugs that obtained the best response were olanzapine and risperidone and that the treatment with haloperidol reduced, however, this reduction was not sufficiently satisfactory. Non-pharmacological treatment did not impact the severity scale.

Keywords: Palliative Care; delirium; Neuroleptic efficacy; Treatment.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Análise descritiva das características sociodemográficas e clínicas de pacientes oncológicos em cuidados paliativos exclusivos com delirium. | 41 |
| Tabela 2 – Avaliação do efeito das variáveis sociodemográficas e clínicas de pacientes com delirium em cuidados paliativos sobre a eficácia dos grupos de tratamento. | 42 |
| Tabela 3 – Avaliação da eficácia dos tratamentos comparando a escala de gravidade CAM-ICU 7 antes e após a aplicação do protocolo. | 46 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1: Fluxograma CONSORT do estudo | 32 |
| Figura 2: Descrição do Protocolo do Grupo II – haloperidol. | 36 |
| Figura 3: Descrição do Protocolo do Grupo III – olanzapina. | 37 |
| Figura 4: Descrição do Protocolo do Grupo III – risperidona. | 38 |
| Figura 5: Correlação entre a gravidade do delírium e o acompanhamento do protocolo. Foi utilizado o teste ANOVA Oneway ($p < 0,007$) e como post-hoc Sidak. | 44 |
| Figura 6: Avaliação da dose média efetiva do Haloperidol comparando dose e a gravidade do sintoma frente aos dias de acompanhamento do protocolo. Foi utilizado uma regressão linear ($p = 0,311$). | 44 |
| Figura 7: Avaliação da dose média efetiva da Olanzapina comparando dose e a gravidade do sintoma frente aos dias de acompanhamento do protocolo. Foi utilizado uma regressão linear ($p < 0,0001$). | 45 |
| Figura 8: Avaliação da dose média efetiva da Risperidona comparando dose e a gravidade do sintoma frente aos dias de acompanhamento do protocolo. Foi utilizado uma regressão linear simples ($p = 0,0023$). | 46 |
| Figura 9– Prevalência de reações adversas dos pacientes que realizaram o protocolo do estudo. | 47 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| CP | <i>Cuidados Paliativos</i> |
| NT | Neurolépticos típicos |
| NAT | Neurolépticos atípicos |
| PPI | Palliative Prognostic Index |
| PPS | Palliative Performance Scale |
| KPS | Karnofsky Performance Status Scale |
| CAM-UCI | Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| RASS | Richmond Agitation–Sedation Scale |
| OMS | Organização mundial de saúde |
| ABVD | Atividades básicas da vida diária |
| TO | Terapia ocupacional |
| FGA | First - Generation Antipsychotic |
| SGA | Second - Generation Antipsychotic |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 16 |
| 2 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 17 |
| 2.1 | Cuidados Paliativos | 17 |
| 2.2 | Delirium..... | 19 |
| 2.3 | Tratamento do delirium | 22 |
| 2.3.1 | Intervenções não farmacológicas..... | 23 |
| 2.3.2 | Intervenções farmacológicas..... | 24 |
| 2.4 | Os Neurolépticos | 25 |
| 2.4.1 | Neurolépticos Típicos ou de Primeira Geração..... | 25 |
| 2.4.2 | Neurolépticos Atípicos ou de Segunda Geração..... | 29 |
| 3 | OBJETIVOS | 30 |
| 3.1 | Geral..... | 30 |
| 3.2 | Específicos | 30 |
| 4 | METODOLOGIA..... | 31 |
| 4.1 | Desenho do Estudo | 31 |
| 4.1.1 | Mascaramento e Randomização | 32 |
| 4.2 | População do estudo..... | 33 |
| 4.3 | Instrumento de coleta e avaliação dos dados | 34 |
| 4.4 | Grupos de estudo | 35 |
| - | Grupo I (GNF – Grupo de medidas não farmacológicas) | 36 |
| - | Grupo II (GH – Grupo Haloperidol)..... | 36 |
| - | Grupo III (GO – Grupo Olanzapina)..... | 37 |
| - | Grupo IV (GR – Grupo Risperidona)..... | 37 |
| 4.5 | Eficácia de fármacos neurolépticos | 38 |
| 4.6 | Efeitos adversos | 38 |
| 4.7 | Análise Estatística | 39 |

| | |
|---|----|
| 4.8 Aspectos éticos..... | 40 |
| 5 RESULTADOS | 40 |
| 6 DISCUSSÃO | 47 |
| 8 CONCLUSÃO..... | 51 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 52 |
| REFERÊNCIAS..... | 53 |
| APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE) | 64 |
| APÊNDICE B – Fluxograma de avaliação e acompanhamento de pacientes com delirium | 66 |
| APÊNDICE C – Fluxograma de orientação na aplicação do CAM UCI... | 67 |
| APÊNDICE D – Questionário digital sociodemográfico e clínico | 69 |
| APÊNDICE E – Questionário de acompanhamento do protocolo | 70 |
| ANEXO A – Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit– “CAM –UCI”, ou “Método de Avaliação de Confusão para Unidades de Terapia Intensiva”..... | 73 |
| ANEXO B – FORMULARIO INSTITUCIONAL DE PESQUISA DE EVENTO/REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO | 75 |
| ANEXO C – ALGORITMO DE CASUALIDADE DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO DO TIPO NARANJO E COLS..... | 76 |
| ANEXO D – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO PADRÃO ANVISA PARA NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS | 77 |
| ANEXO E – PARECER DE LIBERAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE | 78 |
| ANEXO F – PARECER DE APROVAÇÃO DA PLATAFORMA BRASIL.... | 79 |

1 INTRODUÇÃO

O delirium é definido como uma síndrome orgânica neurológica, geralmente aguda e reversível, ilustrada como um estado mental alterado que vai desde o coma até a agitação. Está amplamente relacionado com o aumento do tempo de internação, aumento da morbimortalidade de curto e longo prazo, com perdas cognitivas e funcionais, gerando um estado de estresse ao paciente e a equipe que cuida do mesmo, incluindo seus familiares ¹.

É altamente prevalente, atingindo 4 em cada 10 pessoas na admissão em unidades de cuidados paliativos, sendo que taxas mais elevadas são observadas no final da vida. O alívio deste sintoma é importante para reduzir o sofrimento, assim, estratégias de tratamento efetivas e baseadas em evidências são necessárias. ²

O manejo do delirium é realizado por meio de métodos farmacológicos e não farmacológicos. A estimulação cognitiva e a terapia ocupacional são métodos eficazes para manejar o delirium, porém, requerem muitas intervenções e se percebem resultados lentos e graduais. Um exemplo de técnica não farmacológica que tem um bom resultado é a musicoterapia ³.

O controle farmacológico é feito com a utilização de medicamentos neurolépticos, pois são mais rápidos no controle dos sintomas. Entretanto tem o prejuízo das reações adversas e de interações medicamentosas com as demais terapias utilizadas pelo paciente. ⁴

Sintomas extrapiramidais e cardiotoxicidade são observados com o uso de neurolépticos típicos como o haloperidol, apesar de serem a primeira escolha nos protocolos e orientações do manejo do delírium. Assim, há necessidade de alternativas terapêuticas que ofereçam melhor segurança e eficácia, principalmente em tratamentos de longa duração. Os neurolépticos atípicos são utilizados

¹ RADA-ORTEGA, Camilo *et al*, Sedacion al final de la vida, **Rev CES Med**, v. 30, n. 1, p. 46–54, 2016.

² AGAR, Meera R. *et al*, Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: A randomized clinical trial, **JAMA Internal Medicine**, v. 177, n. 1, p. 34–42, 2017; PALMA B., M. A. *et al*, Frecuencia y pesquisa de síntomas en pacientes crónicos en fases avanzadas en un hospital clínico. ¿Existe concordancia entre pacientes y médicos?, **Revista Medica de Chile**, 2008.

³ TOBAR, Eduardo; ALVAREZ, Evelyn; GARRIDO, Maricel, Estimulação cognitiva e terapia ocupacional para prevenção de delirium, **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 2017; ALVAREZ, Evelyn *et al*, Terapia ocupacional precoz e intensiva en la prevención del delirium en adultos mayores ingresados a unidades de paciente crítico. ensayo clínico randomizado: resultados preliminares, **Revista Chilena de Terapia Ocupacional**, 2012.

⁴ BREITBART, William; ALICI, Yesne, Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer, **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 11, p. 1206–1214, 2012.

amplamente na prática psiquiátrica e vêm sendo empregues mais recentemente para o tratamento de delirium, como a risperidona e a olanzapina.⁵

A risperidona tem uma ação mais rápida quando comparada a olanzapina, porém tem maior toxicidade, de interações medicamentosas e reações adversas. A olanzapina é um neuroléptico que pode ter utilização ampla em pacientes oncológicos, pois tem atividade pró-cinética/antiemetogênica, além de possuir menor índice de efeitos adversos.⁶

São justificáveis estudos clínicos para avaliar os parâmetros de controle de delirium em pacientes paliativos, pois este é um sintoma que além de prevalente, é de difícil manejo. Este estudo objetiva comparar a eficácia de três neurolépticos, o haloperidol, a olanzapina e a risperidona no controle do delirium, em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos exclusivos. São escassos os estudos relacionando o tratamento de delirium em pacientes paliativos comparando a eficácia destas três medicações.

Este estudo pode ser utilizado como base para a possibilidade de inclusão de um protocolo para o tratamento de delirium no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF, no estado do Maranhão, que é a via de acesso para dispensação de medicamentos especializados para pacientes atendidos em unidades de saúde pública. Atualmente o CEAF não dispõe de um protocolo para o atendimento deste tipo de sintoma específico para pacientes oncológicos ou sob cuidados paliativos exclusivos, exceto, em protocolos de psiquiatria.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Cuidados Paliativos

Essa modalidade de cuidado tem o foco em controlar problemas clínicos, sociais e pessoais que são gerados a partir de enfermidades potencialmente fatais, em especial a dor ou outros sintomas que possam provocar desconforto e angústia ao paciente. As prerrogativas para o sucesso dessa modalidade de cuidado são a sua

⁵ OLIVEIRA, Irismar R., Antipsicóticos atípicos: Farmacologia e uso clínico, **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. SUPPL. 1, p. 38–40, 2000; PAGE, Valerie J.; CASARIN, Annalisa, Uso de antipsicóticos para tratamento do delírio na unidade de terapia intensiva, **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 26, n. 2, p. 86–88, 2014.

⁶ OLIVEIRA, Antipsicóticos atípicos: Farmacologia e uso clínico; PAGE; CASARIN, Uso de antipsicóticos para tratamento do delírio na unidade de terapia intensiva.

execução por meio de uma equipe multidisciplinar treinada, além do envolvimento dos familiares e/ou outras pessoas importantes para melhorarem o bem-estar do paciente em geral.⁷

Os cuidados paliativos têm a filosofia de ratificar a vida e abraçar a finitude como algo natural, sem adiantar ou prolongar o processo, ofertando e sistematizando um fluxo no qual a equipe auxilia os pacientes a viverem mantendo uma performance ativa até o óbito, mediando os problemas decorrentes da doença e do luto dos familiares⁸.

As doenças crônicas e degenerativas são as principais relacionadas com o aumento do número de mortalidade mundial e em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou um total de 58 milhões de mortes por ano, o que é fator preponderante para o aumento exponencial da aplicação dos cuidados paliativos. Nesses levantamentos epidemiológicos, o Brasil aparece com 1 milhão de óbitos/ano e aproximadamente 650 mil desses são em decorrência de complicações de doenças crônicas.⁹

A OMS prediz que somente 14% das pessoas que precisam de cuidados paliativos, conseguem recebê-los. Em média, 80% dos pacientes com quadros oncológicos avançados, necessitam destes cuidados. No ano de 2015, estimou-se que 100 milhões de pessoas no mundo precisaram dos cuidados paliativos e apenas 8% os receberam.¹⁰

São diversos os sintomas prevalentes nos pacientes em fim de vida, sendo que a dor, encontra-se em primeiro lugar na grande maioria dos estudos. Alterações cognitivas também são extremamente frequentes. Existe uma preocupação em especial com o delirium, pois é a causa principal de intenso sofrimento, incapacidade e prejuízos à qualidade de vida.¹¹

⁷ GOMES, Ana Luisa Zaniboni; OTHERO, Marília Bense, Cuidados paliativos, **Estudos Avancados**, v. 30, n. 88, p. 155–166, 2016.

⁸ MARTA, Gustavo Nader; HANNA, Samir Abdallah; SILVA, João Luis Fernandes da, Cuidados paliativos e ortotanásia, **Diagn Tratamento**, v. 15, n. 2, p. 58–60, 2010.

⁹ SILVA, Cinthia Pereira *et al*, Significado dos Cuidados Paliativos para a Qualidade da Sobrevivência do Paciente Oncológico, **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2019.

¹⁰ ATTY, Adriana Tavares de Moraes; TOMAZELLI, Jeane Glaucia, Cuidados paliativos na atenção domiciliar para pacientes oncológicos no Brasil, **Saúde em Debate**, v. 42, n. 116, p. 225–236, 2018; VICTOR, Germana Hunes Grassi Gomes, Cuidados Paliativos no Mundo, **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2016.

¹¹ LIMA, Andrêza; GRADUANDA, Silva; TIRADENTES, Universidade, Escala de Edmonton nos Cuidados Paliativos, *in*: **INTERNATIONAL NURSING CONGRESS**, [s.l.: s.n.], 2017, p. 10–13.

2.2 Delirium

É uma síndrome aguda neurológica na qual há uma mudança neurocomportamental caracterizada por uma alteração do estado mental basal, que adquire um perfil flutuante. Por ser descrito como um sintoma, ele é normalmente ignorado, não há uma correta identificação e triagem dos pacientes, considerando-o como um sintoma evolutivo, associado a doença de base. É extremamente prevalente em adultos idosos internados em unidades de cuidados críticos. Os estudos correlacionam a presença do sintoma como um comprometimento associado a um alto risco de morte.¹²

O sintoma é classificado em três tipos: o hiperativo, o hipoativo e o subsindrômico. No hiperativo, o paciente apresenta agitação, alterações intensas de pensamento e atenção. Normalmente ocupa a posição acima de zero na escala de agitação e sedação de Richmond, onde os piores quadros apresentam a pontuação +4.¹³

O delirium hipoativo é caracterizado por episódios de inatenção e letargia, com redução da atividade psicomotora. Este está localizado na parte inferior da escala, ocupando a posição de -1 a -5. O paciente - 5 encontra-se não contactante, sem responder a estímulos verbais ou físicos, sendo o pior quadro relacionado à classificação hipoativa¹⁴.

A forma subsindrômica ou mista é a mais difícil de se diagnosticar, pois há uma mudança nos padrões neurocomportamentais do indivíduo que o levam a apresentar momentos hiperativos e hipoativos, o que os confunde com as demais classificações. Necessita-se de pelo menos 48 horas de observação do paciente em delirium para confirmação do diagnóstico subsindrômico.¹⁵

São diversos os fatores que originam os sintomas de delirium, e dependendo do fator, há o início de um tipo específico. A utilização de opióides e sedativos, a

¹² LUVIZOTTO, Janayna do Rocio *et al*, MÉTODOS DE CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E DIAGNÓSTICO DO DELIRIUM EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA, **REVISTAINSPIRAR - movimento & saúde**, v. 17, p. 1–7, 2018.

¹³ TORRES-CONTRERAS, C.C. *et al*, Factors associated with delirium in critical patients in a health institution in Bucaramanga, Colombia, **Enfermería Intensiva (English ed.)**, v. 30, n. 1, p. 13–20, 2019.

¹⁴ PRAYCE, Rita; QUARESMA, Filipa; NETO, Isabel Galriça, Delirium: The 7th vital sign?, **Acta Medica Portuguesa**, v. 31, n. 1, p. 51–58, 2018.

¹⁵ SIQUEIRA, Iana de Almeida, Delirium no pós-operatório, **IOSR Journal of Economics and Finance**, v. 3, n. 1, p. 56, 2016.

restrição física, a gravidade da doença, o ambiente, o acolhimento ao paciente e fatores iatrogênicos estão relacionados ao aparecimento do sintoma. A prescrição de opióides como o fentanil, propofol e morfina, geralmente estão ligados com os quadros hiperativos.¹⁶

O emprego de psicofármacos está intimamente associado ao aparecimento de delirium. Os opióides e os benzodiazepínicos são as medicações mais relacionadas, sendo que os benzodiazepínicos são mais comuns em delirium hipoativo, e os opióides em delirium hiperativo.¹⁷

Os sintomas de delirium são incidentes em indivíduos sob cuidados paliativos, principalmente naqueles com doenças oncológicas avançadas. É comum na progressão da doença ocorrerem metástases em região cerebral, além dos tumores primários nessa área. A presença desses tumores torna frequente a ocorrência de delirium, principalmente o do tipo hipoativo.¹⁸

O Índice Prognóstico em Cuidados Paliativos (PPI), é uma escala que estima o prognóstico de pacientes em cuidados paliativos e durante a pesquisa que originou a escala, identificou-se que o delirium está associado ao aumento da mortalidade. Estudos propõem que o aumento da frequência em que o paciente apresenta o delirium está associado com o aumento da pontuação do escore nos demais tópicos da escala¹⁹.

A ferramenta mais comum para diagnosticar o delirium, é o Método de Avaliação de Confusão para Unidades de Terapia Intensiva (CAM-ICU), que é uma escala muito utilizada em pacientes críticos. Já é validada e tem alta sensibilidade e especificidade, além de estar de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV). Um fator primordial é que

¹⁶ MORI, Satomi *et al*, Incidence and factors related to delirium in an Intensive Care Unit, **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 50, n. 4, p. 585–591, 2016.

¹⁷ SALAMONDE, Giselane Lacerda Figueredo *et al*, Análise clínica e terapêutica dos pacientes oncológicos atendidos no Programa de Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho no Ano de 2003, **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2006; AGAR *et al*, Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: A randomized clinical trial.

¹⁸ FARRIOLS DANÉS, Cristina *et al*, Prevalencia del delirium en pacientes con enfermedad oncológica avanzada ingresados en una unidad de cuidados paliativos, **Medicina Paliativa**, v. 23, n. 4, p. 165–171, 2016.

¹⁹ ŞENEL, Gülcin *et al*, Delirium Frequency and Risk Factors Among Patients With Cancer in Palliative Care Unit, **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 34, n. 3, p. 282–286, 2017; SUBRAMANIAM, Sivakumar *et al*, Prognosis prediction with two calculations of Palliative Prognostic Index: Further prospective validation in hospice cancer patients with multicentre study, **BMJ Supportive and Palliative Care**, p. 326–331, 2018.

a escala é adaptada e abrange indivíduos incapazes de verbalizar. Já foi transculturada para o idioma português, sendo permitido a utilização no cotidiano clínico.²⁰

Escalas como o “Mini Exame do Estado Mental”²¹ (Mini- Mental State Examination), tem a capacidade não só de diagnosticar o delirium, como classificá-lo quanto à gravidade. A partir deste pressuposto, quando comparadas as escalas do tipo CAM, elas teriam um desempenho superior para a avaliação deste sintoma. O Mini Exame do Estado Mental é uma ferramenta de triagem para delirium, muito utilizada para pesquisas neuropsiquiátricas, e abrange todos os aspectos funcionais do delírium, porém é mais utilizada para diagnosticar pacientes com sinais de demência do que o delírium. Vale ressaltar que uma das complicações mais comuns do sintoma é o desenvolvimento dos quadros demenciais.²²

Embora limitadas por não mensurarem a gravidade, as escalas do tipo CAM ou MAC (Método de Avaliação de Confusão) ainda são preferencialmente utilizadas na prática clínica cotidiana, pela facilidade de aplicação e rapidez no diagnóstico. Por conta desta limitação, foram criadas escalas complementares como a CAM ICU 7, que baseadas nas descrições encontradas nas escalas do tipo CAM, pode-se avaliar a gravidade do delirium diagnosticado.²³

²⁰ CABRAL, João Victor Batista; ROCHA, Rhaíza Tagliaferre; GOUVEIA, Viviane de Araújo, Diagnóstico De Delirium Pelo Método De Avaliação Da Confusão Em Unidade De Cuidados Intensivos, **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**, v. 18, n. 1, p. 195–201, 2014; BREITBART, William *et al*, A Double-Blind Trial of Haloperidol, Chlorpromazine, and Lorazepam in the Treatment of Delirium in Hospitalized AIDS Patients, **Focus**, v. 3, n. 2, p. 333–340, 2005; BREITBART, William; TREMBLAY, Annie; GIBSON, Christopher, An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients, **Psychosomatics**, v. 43, n. 3, p. 175–182, 2002; ŞENEL *et al*, Delirium Frequency and Risk Factors Among Patients With Cancer in Palliative Care Unit.

²¹ MITCHELL, Alex J. *et al*, The Mini-Mental State Examination as a diagnostic and screening test for delirium: Systematic review and meta-analysis, **General Hospital Psychiatry**, v. 36, n. 6, p. 627–633, 2014.

²² *Ibid.*; CHAGAS, Natália Mota S.; SUZUKI BORGES, Daniel G.; CHAGAS, Marcos Hortes N., Delirium como fator de risco para demência em idosos: Uma atualização, **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 65, n. 1, p. 94–98, 2016.

²³ NEUFELD, K. J. *et al*, Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly, **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 4, p. 612–618, 2013; MARIZ, José *et al*, Delirium diagnostic and screening instruments in the emergency department: An up-to-date systematic review, **Geriatrics (Switzerland)**, v. 1, n. 3, p. 1–14, 2016; SCHUURMANS, Marieke J.; SHORTRIDGE-BAGGETT, Lillie M.; DUURSMA, Sijmen A., The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium., **Research and theory for nursing practice**, v. 17, n. 1, p. 31–50, 2003; KHAN, Babar A. *et al*, The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU, **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 5, p. 851–857, 2017; VAN ROMPAEY, Bart *et al*, A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM confusion scale in intensive care delirium assessment: An observational study in non-intubated patients, **Critical Care**, v. 12, n. 1, p. 1–7, 2008.

As escalas complementares atualmente são muito utilizadas principalmente em estudos clínicos, pois após o rápido diagnóstico realizado pelas CAM' s, aplica-se um escore, baseado na estratificação dos sintomas clínicos do paciente com um somatório de pontos que podem chegar a 7. As duas principais escalas complementares utilizadas na prática clínica são a Método de Avaliação de Confusão para Unidades de Terapia Intensiva – 7 (CAM ICU – 7) e a Escore de Detecção de Delirium (DDS).²⁴

São diversos os estudos que comprovam a aplicação da escala CAM em pacientes paliativos. Já padronizada para rastreamento de delirium nessa população, por ter uma aplicação rápida e precisa, é uma ferramenta importante para diagnosticar delirium nos pacientes em fim de vida.²⁵

2.3 Tratamento do delirium

Os estudos indicam que o delírium tem casuística multifatorial, e que os pacientes quanto mais próximos ao fim da vida, mais propensos estarão a apresentarem esse sintoma. Um dos principais mecanismos neurofisiológicos envolvidos com a origem do sintoma é a redução dos níveis de acetilcolina intracorticais, favorecido pela limitação da movimentação e restrição do paciente a leitos, o que precipita o desenvolvimento do delirium.²⁶

²⁴ CARVALHO, João Pedro Lins Mendes; DE ALMEIDA, Antônio Raimundo Pinto; GUSMAO-FLORES, Dimitri, Delirium rating scales in critically ill patients: A systematic literature review, **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 2, p. 148–154, 2013; WANG, Sophia; KHAN, Babar; CAMPBELL, Noll, Aging and Post-Intensive Care Syndrome (PICS): How Can We Provide Integrated, Innovative Care for Older Adults Suffering From Delirium, Dementia, and Depression?, **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 25, n. 3, p. S8, 2017; PALMA B. *et al*, Frecuencia y pesquisa de síntomas en pacientes crónicos en fases avanzadas en un hospital clínico. ¿Existe concordancia entre pacientes y médicos?

²⁵ RYAN, Karen *et al*, Validation of the confusion assessment method in the palliative care setting, **Palliative Medicine**, 2009; MANSKY, Patrick J.; WALLERSTEDT, Dawn B., Complementary medicine in palliative care and cancer symptom management, **Cancer Journal**, 2006.

²⁶ TANAKA, Lilian Maria Sobreira *et al*, Delirium em pacientes na unidade de terapia intensiva submetidos à ventilação não invasiva: Um inquérito multinacional, **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 27, n. 4, p. 360–368, 2015; SOUSA, Cristina Marta Pinto de; VERÍSSIMO, Manuel Teixeira, **DELIRIUM NO IDOSO**, Universidade de Coimbra, 2012; PINTOR, Luis *et al*, “Delirium en el paciente adulto mayor”, v. 2275400, n. ext 2063, p. 1–15, 2018.

O delírium relacionado a idosos seria provocado por um processo hipotrófico celular natural, pelos neurônios produtores de acetilcolina além da redução do metabolismo oxidativo cortical.²⁷

Um dos neurotransmissores mais envolvidos com o início abrupto dos quadros de delírium é a dopamina, a elevação dos seus níveis força o aumento da taxa de conversão de noradrenalina e o consumo de oxigênio no processo. Caso não haja oxigenação suficiente, ocorre um acúmulo da dopamina, gerando principalmente delírium do tipo hiperativo. Alterações dos níveis serotoninérgicos, também podem desencadear o delírium.²⁸

2.3.1 Intervenções não farmacológicas

Existem terapias não farmacológicas, porém estudos indicam que as mais promissoras são a estimulação multissensorial, cognitiva e motora, o treinamento de atividades básicas de vida diária e o estímulo à participação familiar. Em todas as intervenções, a terapia ocupacional mostra eficácia na redução dos períodos e na incidência dos sintomas.²⁹

A estimulação cognitiva tem sido muito empregada, pois o enfoque dessa intervenção é recuperar o estado cognitivo basal do paciente, além de amenizar e diminuir o tempo do sintoma. Na maior parte dos estudos, o foco da terapia ocupacional na prevenção do delírium e seu tratamento ainda é inconclusivo e o ideal seria associá-lo às medidas farmacológicas.³⁰

²⁷ SAMPAIO, Francisco; SEQUEIRA, Carlos, Tradução e validação do Confusion Assessment Method para a população portuguesa, **Revista de Enfermagem Referência**, v. III Série, n. nº 9, p. 125–134, 2013; SOUSA; VERÍSSIMO, **DELIRIUM NO IDOSO**.

²⁸ LÔBO, Rômulo R *et al*, Simpósio: Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade -Parte 2 Capítulo IV Delirium Delirium, **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 3, p. 249–57, 2010; MORAIS, Sofia *et al*, Melanoma brain metastases presenting as delirium: A case report, **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 44, n. 2, p. 53–54, 2017; PEREIRA, Jorge Miguel *et al*, El delirio en pacientes críticos: factores de riesgo modificables por los enfermeros, **Revista de Enfermagem Referência**, v. serIV, n. 9, p. 29–36, 2016.

²⁹ ÁLVAREZ, Evelyn A. *et al*, Occupational therapy for delirium management in elderly patients without mechanical ventilation in an intensive care unit: A pilot randomized clinical trial, **Journal of Critical Care**, v. 37, p. 85–90, 2017.

³⁰ CHAGAS, Fabriciana Pereira das, **INTERVENÇÕES DA TERAPIA OCUPACIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DELIRIUM: Uma revisão integrativa INTERVENÇÕES DA TERAPIA OCUPACIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DELIRIUM: Uma revisão integrativa**, UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, 2018; LÔBO *et al*, Simpósio: Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade -Parte 2 Capítulo IV Delirium Delirium; LOBO, Talitha Oliveira Carneiro, Intervenções não farmacológicas no Delirium, **Revista Portal de Divulgação**, v. 14, n. Dsm Iv, p. 10–18, 2011; PIERI, Marina *et al*, Trials Focusing on Prevention and Treatment of Delirium After Cardiac Surgery: A systematic Review of Randomized Evidence, **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 000, 2019; TIARE QUIROZ, O.; ESPERANZA ARAYA, O.; PATRICIO

A musicoterapia tem eficácia comprovada na diminuição da incidência do delirium em aproximadamente 78% dos pacientes adultos hospitalizados. É fundamental ratificar que nos estudos houve além da diminuição da prevalência, em caráter preventivo, e redução dos quadros onde os sintomas havia iniciado. O caráter terapêutico é transitório, pois os sintomas normalmente voltam durante o tratamento, porém o tempo em que o paciente passa sendo acometido pelo sintoma é menor, reduzindo a possibilidade de início de quadros demência, principalmente em idosos.

31

2.3.2 Intervenções farmacológicas

Na prática clínica atual, a base do tratamento do delirium é o uso de fármacos da classe neuroléptica ou também chamados de antipsicóticos. São utilizados para tratar várias doenças psiquiátricas, que vão desde uma psicose aguda, até distúrbios crônicos, como a esquizofrenia. Também são eficazes no tratamento dos quadros de agitação e outras condições psiquiátricas emergenciais.³²

Vale chamar a atenção para os benzodiazepínicos, que estão entre os medicamentos com restrições para o tratamento do delirium. Eles são na verdade uma das causas primárias, mais comuns do delirium em pacientes em estado crítico em enfermarias de cuidados intensivos. Podem estar associados a crises de agitação, confusão e sonolência, reações adversas que podem se confundir com os sintomas de delirium, ou até mesmo, intensificar os já presentes. Entretanto, benzodiazepínicos são eficazes na terapêutica do delírium quando associado à abstinência alcoólica.³³

FUENTES, G., Delirium: Actualización en manejo no farmacológico, **Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 4, p. 288–297, 2014.

³¹ BENTO, Marta Sofia Pão-mole; MARQUES, Rita; SOUSA, Patricia Pontífice, Delirium: intervenções de enfermagem dirigidas ao adulto hospitalizado – uma revisão bibliográfica, **Enfermería Global**, n. 52, p. 657–673, 2018; MANSKY; WALLERSTEDT, Complementary medicine in palliative care and cancer symptom management; CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO, **Cuidado Paliativo**, 1. ed. São Paulo: CEMESP, 2008.

³² SOLMI, Marco *et al*, Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review, **Therapeutics and Clinical Risk Management**, 2017.

³³ LONERGAN, Edmund; LUXENBERG, Jay; SASTRE, Almudena Areosa, Benzodiazepines for delirium, **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. 13, 2009; HUI, David *et al*, Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: A randomized clinical trial, **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 318, n. 11, p. 1047–1056, 2017; FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, M. *et al*, Síndrome confusional: échale la culpa a los opioides..., **Revista de la Sociedad Española del Dolor**, v. 22, n. 2, p. 62–68, 2015.

A classe benzodiazepínica está também correlacionada com o delirium em pacientes sob cuidados paliativos, sendo recomendado evitar o uso durante a fase aguda dos sintomas, em especial, quando há crises relacionadas com delirium hipoativo. O Midazolam é o benzodiazepínico mais associado com os quadros hipoativos e observa-se uma alta prevalência quando as doses são feitas em bolus, normalmente utilizado para controlar episódios de agitação.³⁴

2.4 Os Neurolépticos

Estes medicamentos revolucionaram a área da psicofarmacologia, com um elenco de fármacos ativos para tratamento de doenças psiquiátricas graves. No ano de 1952 a síntese da primeira fenotiazina deu o início a tratamento de psicoses graves, até mesmo da síndrome maníaco depressiva. Não são restritos a tratamentos psiquiátricos, pois podem ser utilizados para vertigem, êmese e dor neuropática, dentre outros.³⁵

Os neurolépticos são subdivididos em duas classes, os típicos e os atípicos. Os neurolépticos típicos, são os mais tradicionais, também chamados de primeira geração, têm grande afinidade por receptores dopaminérgicos e agem bloqueando-os, inibindo os efeitos de caráter hiperativos do sintoma de delirium. Os mais recentes são os de segunda geração, também chamados de atípicos, que além de influenciar a ação da dopamina, fazem interferência na ação da serotonina, desta forma impactando também nos sintomas de caráter hipoativo do delirium.³⁶

2.4.1 Neurolépticos Típicos ou de Primeira Geração.

A base do mecanismo dessa subclasse ainda não é bem definida, porém sabe-se que ocorre o bloqueio pós-sináptico dos receptores de dopamina do tipo D2 no sistema nervoso, com forte antagonismo desses receptores principalmente nas áreas cortical e estriatal, que garante a eficácia antipsicótica destes fármacos.³⁷

³⁴ ZAAL, Irene J. *et al*, Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults, **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 12, p. 2130–2137, 2015.

³⁵ BERMEJO, Judit Ceruelo; RODICIO, Sonsoles García, Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos, **FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, v. 14, n. 10, p. 637–647, 2007.

³⁶ GRÜNDER, Gerhard *et al*, Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study, **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 8, p. 717–729, 2016.

³⁷ CHEN, Jiezhong *et al*, Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes, **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. NOV, p. 1–12, 2017.

O que caracteriza as diferentes ações de cada fármaco são suas especificidades pelos diferentes receptores dopaminérgicos, normalmente abrangendo os D₁ ao D₆ ao longo do sistema nervoso central. Há alguns fármacos entre esta classe que possuem discreta afinidade com outros receptores como os serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos, porém com uma ação muito reduzida, quando comparada aos de segunda geração.³⁸

Ainda, neurolépticos típicos são subclassificados de acordo com a sua potência. Como principal representante dos fármacos de alta potência está o haloperidol, que é a referência na classe e primeira escolha nas crises envolvendo sintomas de delírium hiperativo. Outros fármacos como a flufenazina e aloxapina, são amplamente utilizados fora do Brasil, principalmente no manejo do transtorno afetivo bipolar e na esquizofrenia refratária.³⁹

Como exemplos de antipsicóticos de primeira geração de baixa potência temos a clorpromazina e a tioridazina. Ao contrário dos demais, tem sua ação subdividida entre os receptores dopaminérgicos, histaminérgicos e muscarínicos, o que os caracteriza como os de maior prevalência de efeitos sedativos e anticolinérgicos, porém com menor risco de efeitos colaterais extrapiramidais entre os típicos.⁴⁰

A subclasse dos típicos têm potencial expressivo de desencadear sintomas extrapiramidais (quais são esses sintomas? Acho que seria interessante colocar aqui entre parênteses. Lembre-se que as pessoas que irão ler sua dissertação podem não ser da área), também sendo responsável pelo aparecimento precoce de discinesia tardia. A tendência de provocar alterações de movimento é a característica chave para diferenciar os antipsicóticos típicos e atípicos.⁴¹

Os efeitos cardiotóxicos da subclasse típica são os mais preocupantes, pois a utilização de doses altas desses medicamentos, podem induzir efeitos adversos graves como torsade de pointes, prolongamento do intervalo QT, podendo até iniciar

³⁸ JIBSON, Michael D.; MARDER, Stephen; HERMANN, Richard, Medicamentos antipsicóticos de primeira geração : Farmacologia , administração e efeitos colaterais comparativos, p. 1–23, 2019; CHEN *et al*, Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes.

³⁹ SOLMI *et al*, Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review.

⁴⁰ JIBSON; MARDER; HERMANN, Medicamentos antipsicóticos de primeira geração : Farmacologia , administração e efeitos colaterais comparativos.

⁴¹ AMATO, Davide; VERNON, Anthony C.; PAPALEO, Francesco, Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability, **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 85, n. January 2017, p. 146–159, 2018.

outros quadros de arritmias. O efeito maciço no receptor D₂ é o principal fator farmacodinâmico envolvido neste processo e dependendo da dose empregada, a intensidade da reação pode gerar quadros de parada cardíaca.⁴²

O haloperidol é uma butirofenona que faz bloqueio não seletivo pós-sináptico dopaminérgico, porém tem uma ação superior em receptores D₂, no Sistema Nervoso Central. É eficaz, porém possui riscos à saúde, como a indução de alterações eletrolíticas que podem levar a cardiotoxicidade. Este fármaco possui maior índice de reações adversas e interações medicamentosas se comparado aos outros medicamentos da mesma classe, portanto não é recomendado para terapias em longo prazo.⁴³

Apesar do maior índice de reações adversas o haloperidol tem ampla utilização em pacientes sob cuidados paliativos, pelo seu baixo custo e máxima eficácia para o controle do delírium. É o antipsicótico de escolha nas crises de delirium no fim da vida e em pacientes sob cuidados críticos, em conjunto com intervenções não farmacológicas para prevenir e gerenciar o sintoma. Em sua forma endovenosa é adotada uma dose que varia entre de 0,5 a 10 mg, de acordo com a avaliação do grau de agitação. Caso não haja uma resposta terapêutica efetiva, pode-se repetir ou aumentar a dose em bolus a cada 15 a 30 minutos até que seja atingida a resposta necessária. Pelos riscos inerentes ao uso, é necessário monitorar eletrocardiograma.

44

Apenas nos casos considerados emergenciais, o uso é preferencial pela via parenteral, em especial na via intravenosa. Quanto à dose de segurança por esta via há divergências na literatura. O fabricante brasileiro, Janssen Cilag, cita na bula uma

⁴² LIU, Chia Yih *et al*, Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium, **International Clinical Psychopharmacology**, v. 19, n. 3, p. 165–168, 2004; BERMEJO; RODICIO, Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos; BALDAÇARA, Leonardo *et al*, Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone, **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 1, p. 30–39, 2011; JIBSON; MARDER; HERMANN, Medicamentos antipsicóticos de primeira geração: Farmacologia, administração e efeitos colaterais comparativos; PAGE; CASARIN, Uso de antipsicóticos para tratamento do delírio na unidade de terapia intensiva.

⁴³ TIARE QUIROZ; ESPERANZA ARAYA; PATRICIO FUENTES, Delirium: Actualización en manejo no farmacológico.

⁴⁴ CARLTON, Erin F.; MAHOWALD, Madeline K.; MALAS, Nasuh, Management of multifactorial infant delirium with intravenous haloperidol in the setting of over sedation and poor enteral absorption, **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 27, n. 3, p. 289–290, 2017; AL-QADHEEB, Nada S. *et al*, Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium with Low Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo- Controlled Pilot Study Nada, **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2017.

dose segura entre 0,03 a 0,05 por quilograma. Outros autores, citam como seguras, as doses fixas de 0,5 a 2 miligramas por etapa infundida, em adultos acima de 40 quilos, não ultrapassando as administrações de 4 doses por dia. Já a dose 0,3 mg por quilograma é descrita como a referência para o aparecimento dos sintomas cardíacos, principalmente as arritmias derivadas de prolongamento do intervalo QT ⁴⁵

Embora o fabricante brasileiro desta medicação mencione doses seguras relacionadas a via intravenosa, a bula referencia que a via preferencial e mais segura para sua utilização é a intramuscular, por sua absorção ser mais lenta, e por ter menos efeitos adversos, principalmente os cardiotoxicos. A forma intravenosa foi extinta do mercado brasileiro pela Agência Nacional de Vigilância em Saúde (ANVISA), porém a forma tradicional comercializada pela Janssen Cilag era de via intramuscular e intravenosa, sendo mantida a fórmula original, admitindo o uso *off label* intravenoso.

46

No caso do delírium é preconizado o uso da via oral, pelos riscos envolvendo o uso da via parenteral, principalmente relacionado a episódios de cardiotoxicidade por prolongamento do intervalo QT. A utilização do fármaco por esta via é mais segura e há protocolos bem definidos para o tratamento e manutenção dos episódios de delirium. Preconiza-se a dose de 0,5 a 5 mg, administradas entre 2 a 3 vezes ao dia, ajustando conforme a resposta e tolerabilidade do paciente. Na forma oral, é permitido o uso de até 100 mg/dia. A administração no período antes de dormir é a mais aceita e mais fácil de adaptar na rotina da maioria dos pacientes, pois são fármacos passíveis de provocar sedação. ⁴⁷

⁴⁵ PEREIRA, Marcos R., Bula do profissional - Haloperidol; GRÜNDER *et al*, Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study; BREITBART *et al*, A Double-Blind Trial of Haloperidol, Chlorpromazine, and Lorazepam in the Treatment of Delirium in Hospitalized AIDS Patients; SOLMI *et al*, Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review; AL-QADHEEB *et al*, Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium with Low Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo- Controlled Pilot Study Nada.

⁴⁶ CLINTON, Joseph E. *et al*, Haloperidol for sedation of disruptive emergency patients, **Annals of Emergency Medicine**, v. 16, n. 3, p. 319–322, 1987; BALDAÇARA *et al*, Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone.

⁴⁷ AGAR *et al*, Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: A randomized clinical trial; MANEETON, Benchalak *et al*, Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: A double-blind, randomized, controlled trial, **Drug Design, Development and Therapy**, v. 7, p. 657–667, 2013; GRÜNDER *et al*, Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study.

2.4.2 Neurolépticos Atípicos ou de Segunda Geração.

Os neurolépticos ou antipsicóticos de segunda geração, são utilizados com maior frequência, pois apresentam índices menores de probabilidade de efeitos adversos extrapiramidais e discinesia tardia quando comparados com os antipsicóticos de primeira geração. É uma classe mais heterogênea em comparação com os de primeira geração, diferem bastante entre si, tanto nos aspectos farmacológicos, quanto no custo, fatores cruciais na escolha da terapêutica.⁴⁸

O mecanismo está vinculado a ação em diversos receptores dopaminérgicos, porém a maior diferença entre as classes é a presença da forte ligação aos receptores serotoninérgicos 5-HT₂, que transcende a ação antagonista o que está relacionado há um menor risco de efeitos adversos, porém, com potência similar.⁴⁹

Outro aspecto interessante é que há uma ligação menos intensa nos receptores D₂, por consequência, uma rápida dissociação do fármaco com o receptor. A afinidade maior do fármaco é aos receptores das regiões mesolímbicas e mesocorticais, diferente dos fármacos de primeira geração que dão preferência a ligação na via estriatal. Somada a ação desses receptores, ainda existe a atividade agonista parcial ou antagonista em receptores alfa-adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos e histamínicos, o que resulta no aparecimento de outros efeitos adversos como anticolinérgicos, hipotensores e sedativos.⁵⁰

A olanzapina é um dos mais promissores representantes da segunda geração dos antipsicóticos. Faz parte dos fármacos derivados da tienobenzodiazepina e tem como mecanismo de ação o intenso antagonismo dos receptores dopaminérgicos de D₁₋₄, serotoninérgicos do tipo 5-HT_{2a} e 5-HT_{2c}, histaminérgicos H₁ e receptores adrenérgicos do tipo α_1 . O antagonismo desses receptores é o que torna a ação da olanzapina tão eficaz, porém sua ação não se resume apenas a isto, ela também tem afinidade por receptores 5-HT₃, muscarínicos de M₁₋₅ e com uma potência moderada de antagonismo. Como suporte aos demais mecanismos, existe também um fraco agonismo com receptor benzodiazepínico, portanto potencializa a ligação do neurotransmissor GABA. É amplamente utilizado para controle de delirium em

⁴⁸ PRAYCE; QUARESMA; NETO, Delirium: The 7th vital sign?

⁴⁹ JIBSON; MARDER; HERMANN, Medicamentos antipsicóticos de primeira geração: Farmacologia, administração e efeitos colaterais comparativos.

⁵⁰ BREITBART; ALICI, Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer.

especial em pacientes no fim da vida, pois auxilia no controle de outros sintomas como as náuseas refratárias.⁵¹

Derivada da classe química farmacológica dos benizoxazolas, a risperidona também faz parte dos neurolépticos de segunda geração, com intensa afinidade antagonista dos receptores D₂, α₁₋₂, H₁ e do 5-HT₂. O diferencial da risperidona é uma discreta ação em receptores do tipo 5-HT₁ e D₁, pois tem efeitos aditivos em episódios psicóticos agudos e ainda, a ausência de efeitos muscarínicos, o que diminui a intensidade de outros efeitos adversos relacionados aos demais atípicos. Tem uma boa eficácia na maioria dos estudos citados para o tratamento do delirium e tem uma resposta rápida, equiparada ao da olanzapina⁵².

Já é comprovada a ação dos neurolépticos atípicos no controle de todas as classificações do delirium, agindo tanto no tipo hiperativo, quanto no hipoativo e no subsindrômico, devido a quantidade de receptores envolvidos em seu mecanismo de ação. São menos utilizados na prática clínica devido ao alto custo e das menores variedades de formas farmacêuticas disponíveis no mercado⁵³.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Comparar a eficácia entre o haloperidol, olanzapina e risperidona no controle do delirium em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos.

3.2 Específicos

- Verificar a prevalência do delírium e o tipo mais frequente em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos;

⁵¹ BALDAÇARA *et al*, Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone; YOON, Hyung Jun *et al*, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium, **BMC Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 1, 2013; AGAR *et al*, Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: A randomized clinical trial.

⁵² NUNES, B. L.; CHRISTOFF, A. de O.; VALLE, L. L. do, Avaliação dos efeitos da risperidona injetável na esquizofrenia - Revisão bibliográfica, **Cadernos da Escola de Saúde**, 2012; YOON *et al*, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium; SOLMI *et al*, Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review.

⁵³ PRAYCE; QUARESMA; NETO, Delirium: The 7th vital sign?

- Investigar qual tratamento tem o maior impacto positivo na escala de gravidade CAM-UCI 7, durante a aplicação do protocolo;
- Comparar o tempo médio de tratamento para o controle do sintoma de cada medicamento;
- Identificar a dose média efetiva de cada tratamento farmacológico necessária para o controle do sintoma;
- Avaliar se os fatores clínicos que acarretam os quadros de delírium, interferem na eficácia dos tratamentos.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

O estudo foi de natureza analítica, intervencionista, do tipo ensaio clínico randomizado, controlado, duplamente encoberto, com análise dos dados de cunho quantitativo, realizado no período de 01 de julho de 2019 a 01 de fevereiro de 2020. A pesquisa foi realizada no Hospital do Câncer Dr. Tarquínio Lopes Filho, cujo público-alvo foram pacientes oncológicos em cuidados paliativos exclusivos, internados nas enfermarias referentes aos serviços de cuidados paliativos.

Compreendeu-se por pacientes em cuidados paliativos exclusivos, aqueles que não são mais submetidos a nenhum tipo de terapia curativa ou a medidas invasivas, ou ainda, internações prolongadas desnecessárias, com prognóstico documentado pela equipe médica.⁵⁴

Este estudo é reportado de acordo com as linhas de orientação do CONSORT, *Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT*⁵⁵, para validação de cada etapa da realização da pesquisa que são a escolha da elegibilidade dos participantes, aplicação dos critérios de inclusão, aplicação dos critérios de exclusão, randomização

⁵⁴ CASTILLO PADRÓS, Manuel; GONZÁLEZ GUILLERMO, Toribio; BENÍTEZ-ROSARIO, Miguel Ángel, Cuidados paliativos, **FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, v. 19, n. 1, p. 36–37, 2012; ATTY, Adriana Tavares de Moraes; TOMAZELLI, Jeane Glaucia, Cuidados paliativos na atenção domiciliar para pacientes oncológicos no Brasil, **Saúde em Debate**, 2018; UNIT, Economist Intelligence; VICTOR, Germana Hunes Grassi Gomes, The quality of death: ranking end-of-life care across the world. London: Economist Intelligence Unit, **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. Hc Iv, p. 267–270, 2016; CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO, **Cuidado Paliativo**.

⁵⁵ MOHER, David *et al*, CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials., **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 340, 2010; DWAN, Kerry *et al*, CONSORT 2010 statement: Extension to randomised crossover trials, **The BMJ**, v. 366, 2019.

dos grupos/tratamento a ser escolhido, alocação, acompanhamento e análise (Figura 1).

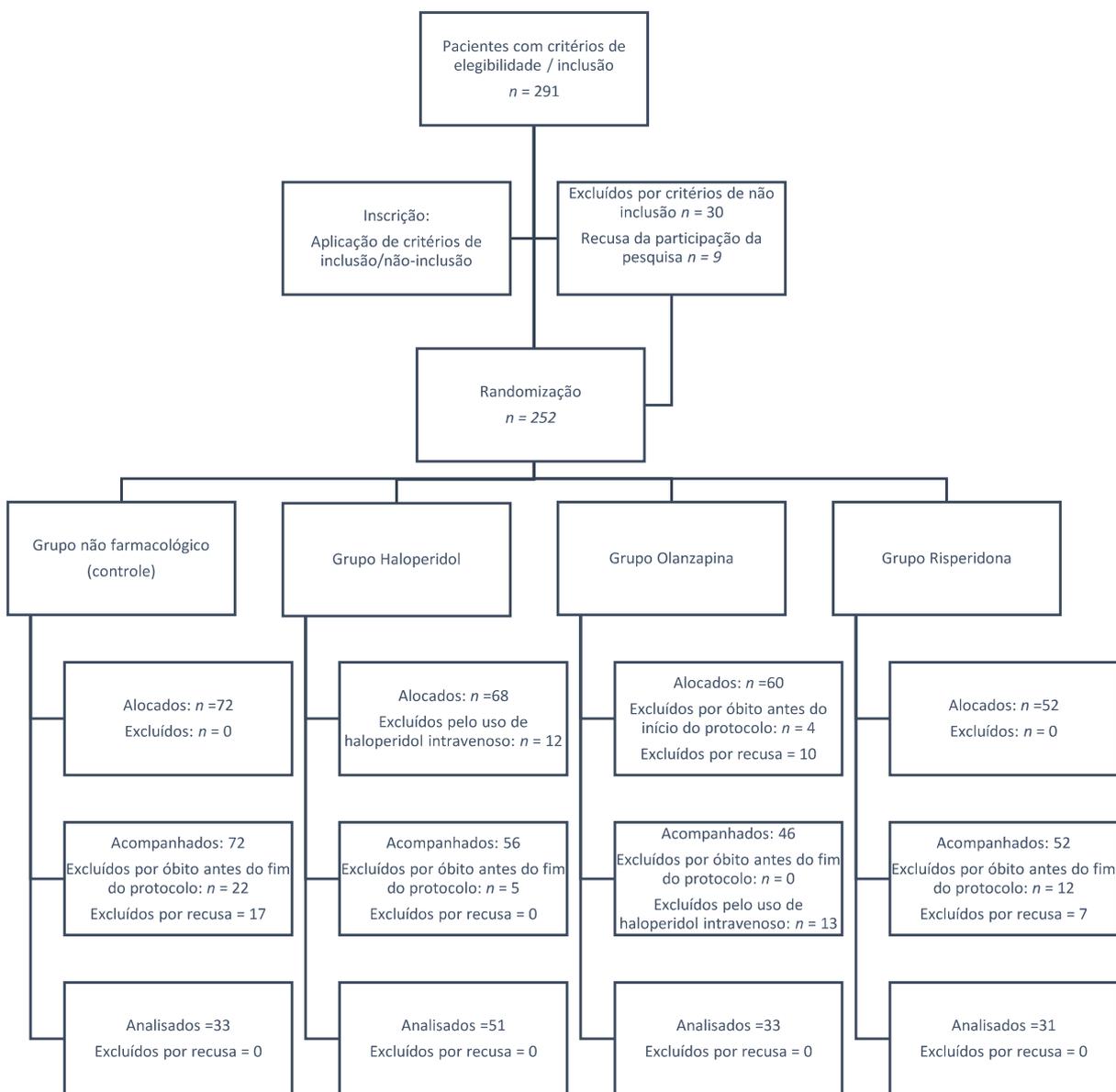


Figura 1: Fluxograma CONSORT do estudo

4.1.1 Mascaramento e Randomização

Através do software *IBM SPSS Statistics versão 20*, foram geradas tabelas numéricas aleatórias em um registro central independente cego. De acordo com a confirmação diagnóstica, os pacientes receberam números registrados na tabela. O médico que iria realizar a prescrição para tratamento do sintoma, por sua vez, sorteava qual das condutas seria a escolhida, e não revelava à equipe executora, apenas após a finalização do protocolo. Os participantes foram randomizados em blocos de 4 de

acordo com o protocolo. A equipe executora do protocolo era a que seria a responsável pelo acompanhamento conjunto com o médico assistente sobre as intervenções e não teriam contato com as medicações que seriam dispensadas, ou nas prescrições que tinham sido realizadas, apenas pelo acompanhamento do protocolo.

A medicação do estudo foi dispensada em copos descartáveis padrões, idênticos em termos de volume, cor e cheiro, sendo diferido apenas a cor e a forma do comprimido ou pela forma farmacêutica como no caso do haloperidol que tem sua apresentação em gotas, administrados pelo técnico de enfermagem responsável pelo paciente.

4.2 População do estudo

Os participantes da pesquisa foram pacientes adultos, recebendo cuidados paliativos exclusivos e que exigissem cuidados hospitalares, em acompanhamento na enfermaria especificada, com via oral competente, devido a modalidade de tratamento estudada. Eles precisavam atender aos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (quinta edição), com diagnóstico de delírium confirmado através da escala padrão empregada no estudo.

O cálculo amostral foi realizado considerando tamanho mínimo de diferença entre grupos que se pretende detectar com o estudo (diferença de 2 pontos na escala de gravidade UCAM-UCI 7), poder do teste de 80% e nível de significância de 5%. Assim, o tamanho mínimo para cada grupo foi de pelo menos 30 indivíduos por grupo, levando em consideração que foram dados com medidas repetidas, com sete aferições contínuas uma vez por dia, durante sete dias. Ao final da coleta, totalizou - se uma população de pesquisa de 148 participantes, excluindo as perdas pelos critérios de exclusão e pela perda de dados fundamentais não encontrados no prontuário.⁵⁶

Foram excluídos os pacientes que rejeitaram a participação na pesquisa em qualquer etapa, os que foram a óbito ou que estiveram impossibilitados de seguir o protocolo de tratamento, ou ainda, que não estivessem com a via oral competente.

⁵⁶ DEAN, AG; SULLIVAN, KM; SOE, MM, OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, **updated 2011/23/06**, 2011; DEAN A. G.; SULLIVAN, Kevin M.; SOE, Minn M., **OpenEpi: Open Source Statistics for Public Health, Version 3.01**, www.OpenEpi.com.

Foram excluídos também os pacientes que utilizaram outras formas de tratamento farmacológico e não farmacológico para delirium ou outros medicamentos que pudessem interferir no tratamento com os neurolépticos da pesquisa durante o processo, exceto os psicofármacos previstos no protocolo.

4.3 Instrumento de coleta e avaliação dos dados

Foi utilizado um questionário sociodemográfico e clínico (APENDICE B) que continha informações sobre idade, peso, gênero, cor / etnia autodeclarada e informações clínicas relevantes para a avaliação do protocolo como o Índice Prognóstico em Cuidados Paliativos (PPI) e a Escala de performance de Karnofsky (KPS) no início do protocolo, classificação do delirium, além da presença de déficit visual ou auditivo, alteração renal e/ou hepática, histórico de depressão, demência ou convulsões, histórico de acidente vascular encefálico ou até mesmo diagnóstico de tumores no sistema nervoso central.

Nesse questionário também foi observado a utilização de psicofármacos, como opioides, benzodiazepínicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes modernos e tradicionais, além de anestésicos, pois os mesmos estão associados a fatores de risco no desenvolvimento de quadros de delírium.

Também foi aplicado um segundo questionário para avaliação do delirium, o Método de Avaliação de Confusão para Unidades de Terapia Intensiva “UCAM-ICU” (ANEXO A), somada a aplicação da Escala de Agitação e Sedação de Richmond (RASS), que faz parte do questionário (Inclusa no ANEXO A). A aplicação da escala foi contínua e com o acompanhamento por meio de um formulário eletrônico (APÊNDICE C).

O questionário CAM-ICU está traduzido e validado para o português, portanto pode ser utilizado em rotina diária para avaliação e acompanhamento de pacientes com delirium. Os estudos envolvendo esta ferramenta citaram valores de sensibilidade e especificidade 80,0% (intervalos de confiança de 95% (CI): 77,1 a 82,6%) e 95,9% (IC 95%: 94,8 a 96,8%), respectivamente, sugerindo excelente precisão.⁵⁷

⁵⁷ DIMITRI GUSMAO-FLORES, JORGE IBRAIN FIGUEIRA SALLUH, RICARDO ÁVILA CHALHUB, Lucas C Quarantini, The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies, *Critical Care*, v. 16, n. 4, p. 2–11, 2012; NETO, Ary Serpa

A escala de RASS é validada por alguns estudos e está incluso no CAM-ICU, para avaliação do nível de sedação ou agitação do paciente. Além do parâmetro agitação-sedação, através dela é feita a classificação do tipo de delírium. Quando o delirium se mantém estável com a escala positiva, o paciente encontra-se em delirium hiperativo, quando a escala se mantém negativa, o paciente se encontra em delirium hipoativo, quando a escala “flutua” entre o positivo e o negativo, o paciente está em delirium subsindrômico.⁵⁸

Além da escala diagnóstica foi utilizada uma escala de intensidade de sintomas para auxiliar na mensuração do grau do delírium dos pacientes, a CAM-ICU-7. Após aplicada a CAM-ICU, esta segunda escala estratifica os resultados e forma um escore que vai de zero a sete, que sobretudo mensura a gravidade/intensidade do sintoma apresentado pelo paciente. O zero representa um estado em que não há sinais de delirium e sete o estado mais grave apresentado pelo paciente.⁵⁹ Sendo assim, o uso das diferentes medicações objetiva o alcance da pontuação zero nessa escala.

4.4 Grupos de estudo

As avaliações foram feitas 24 horas após o início da intervenção e durante sete dias, todos os dias para se realizar as devidas comparações e identificar se houve eficácia da medicação, seguindo os protocolos descritos abaixo de acordo com o fármaco escolhido pelo médico assistente durante o sorteio do tratamento. Foram estudados quatro grupos, sendo um de controle, onde foram aplicadas medidas não farmacológicas (GRUPO NF), e outros três que fizeram uso das medicações isoladamente: risperidona (GR), olanzapina (GO) e haloperidol (GH).

et al, Delirium screening in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis, **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 6, p. 1946–1951, 2012; BARR, Juliana *et al*, Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit, **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 1, p. 263–306, 2013.

⁵⁸ ELY, E Wesley *et al*, Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**, v. 289, n. 22, p. 2983–2991, 2014; SAMPAIO; SEQUEIRA, Tradução e validação do Confusion Assessment Method para a população portuguesa; SESSLER, Curtis N. *et al*, The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 10, p. 1338–1344, 2002.

⁵⁹ KHAN *et al*, The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU.

- Grupo I (GNF – Grupo de medidas não farmacológicas)

Neste grupo foram observadas as intervenções realizadas pelo terapeuta ocupacional durante sete dias, sendo reavaliado todos os dias, e dentre estas foram consideradas musicoterapia, atividades para estimulação multissensorial, cognitiva e motora, o treinamento de atividades básicas de vida diária e o estímulo a participação familiar. (TOBAR, ALVAREZ E GARRIDO, 2017).

- Grupo II (GH – Grupo Haloperidol)

Após confirmado o quadro de delírium, os pacientes desse grupo receberam a primeira dose de haloperidol, que aumentou a cada 24 horas conforme o protocolo preconizado e a melhora do quadro, até que os sintomas de delírium chegassem a zero na escala UCAM-ICU 7, ou até finalizarem os 7 dias. Iniciou-se com 1 miligrama (10 gotas) em dose única diária, posteriormente com o aumento da frequência para duas vezes por dia de 12 em 12 horas. Caso não houvesse melhora, haveria um aumento para 2 miligramas (20 gotas) de 12 em 12, finalizando o protocolo com o acréscimo de uma dose intermediária de 10 gotas entre as doses, aprazadas de 8 em 8 horas, seguindo os padrões instituídos por outros estudos, conforme descrito na Figura 2.⁶⁰

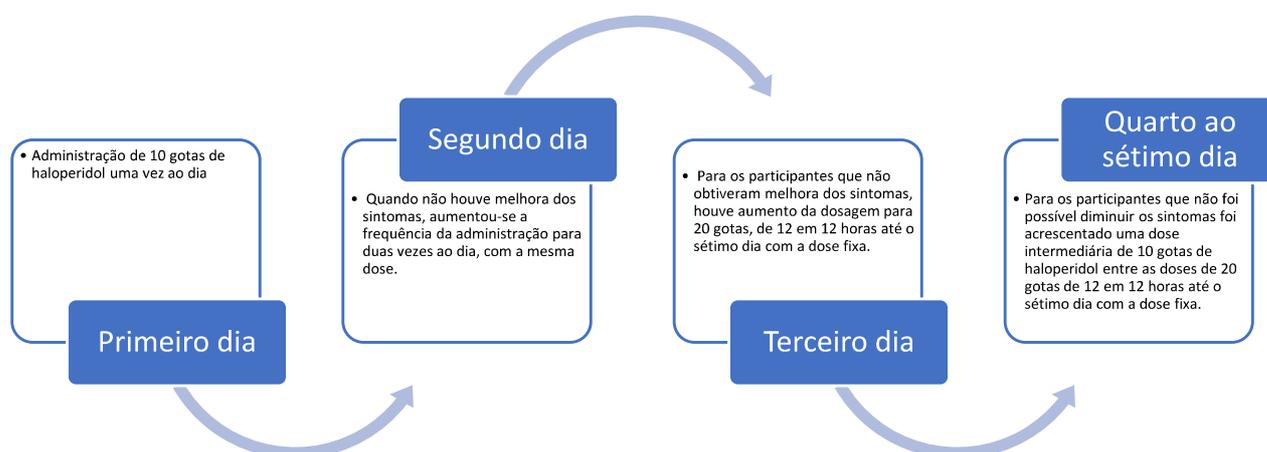


Figura 2: Descrição do Protocolo do Grupo II – haloperidol.

⁶⁰ OLIVEIRA, Antipsicóticos atípicos: Farmacologia e uso clínico; YOON *et al*, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium; AGAR *et al*, Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: A randomized clinical trial; BREITBART; ALICI, Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer.

- Grupo III (GO – Grupo Olanzapina)

Após a confirmação do delírium, houve a administração da primeira dose de olanzapina, que aumentou a cada 24 horas conforme o protocolo, até a melhora do quadro ou até finalizarem os 7 dias. A dose inicial foi de 2,5 miligramas, pela via oral, uma vez ao dia, caso não efetiva, no segundo dia, houve o ajuste da frequência para duas vezes ao dia (mesma dose). No terceiro dia, caso ainda detectado delírium, houve um aumento na dose para 5 miligramas duas vezes ao dia, totalizando 10 miligramas/dia seguindo em dose fixa até o final do protocolo, seguindo os padrões instituídos por outros estudos, conforme descrito na Figura 3 ⁶¹

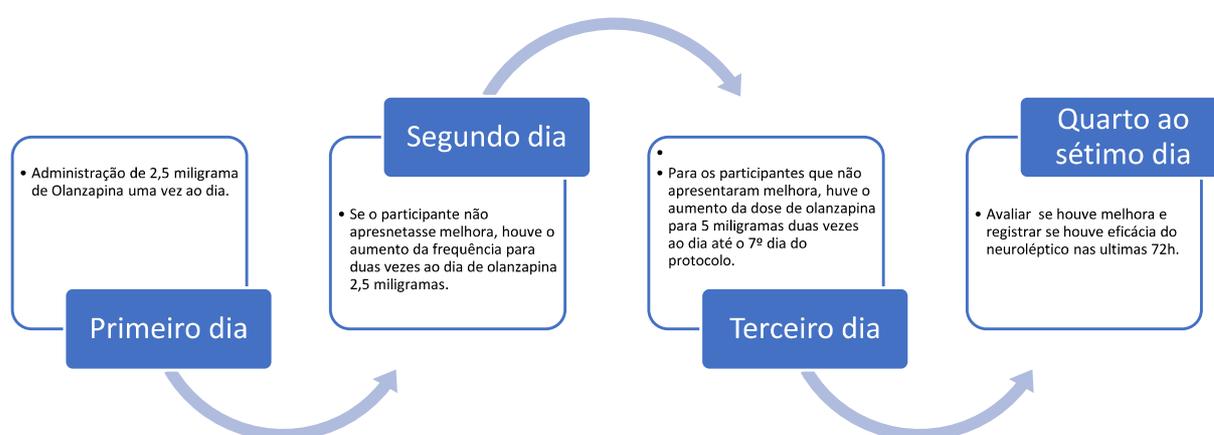


Figura 3: Descrição do Protocolo do Grupo III – olanzapina.

- Grupo IV (GR – Grupo Risperidona)

Após confirmado o delírium, os participantes receberam a dose inicial de Risperidona, que aumentou a cada 24 horas, seguindo o protocolo, até a melhora do sintoma chegando a zero na escala UCAM-ICU 7, ou até finalizarem os 7 dias. Após a detecção do delírium, houve a administração de 0,5 miligramas de 12 em 12 horas de risperidona, pela via oral. Após a avaliação no segundo dia, se não houve melhora, a dose foi aumentada para 1 miligramas de 12 em 12 horas. Se não detectada melhora do quadro, no terceiro dia, houve um aumento para 2 miligramas de 12 em 12 horas,

⁶¹ SOLMI *et al*, Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review; YOON *et al*, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium; GOTTSCHLING, Christine *et al*, First and second generation antipsychotics differentially affect structural and functional properties of rat hippocampal neuron synapses, **Neuroscience**, v. 337, p. 117–130, 2016; BREITBART; ALICI, Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer.

totalizando uma dose diária de 4 miligramas, até o final do protocolo, seguindo os padrões instituídos por outros estudos, conforme descrito na Figura 4.⁶²

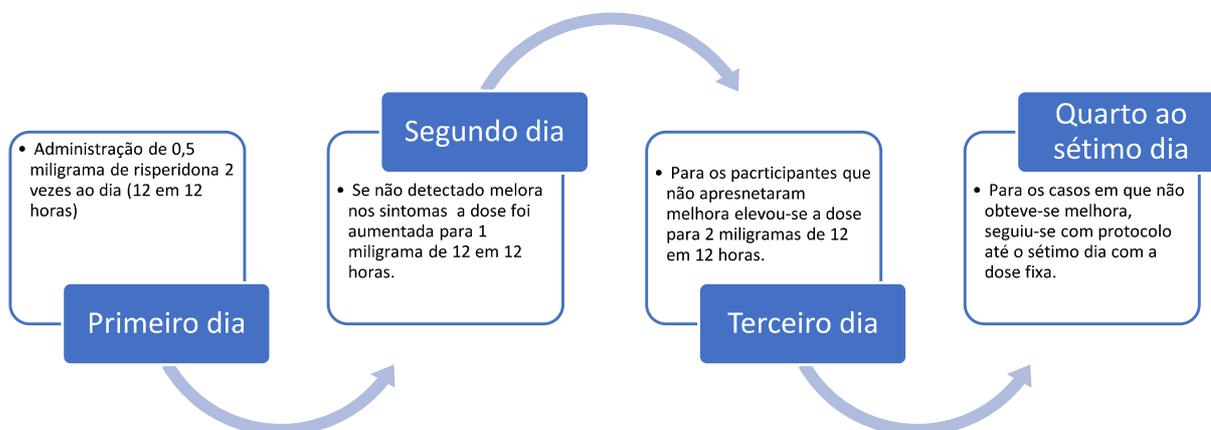


Figura 4: Descrição do Protocolo do Grupo III – risperidona.

4.5 Eficácia de fármacos neurolépticos

O tratamento foi considerado eficaz, quando os pacientes finalizaram as últimas 72 horas do protocolo sem apresentarem sintomas de delirium, utilizando as doses preconizadas no protocolo, atingindo o escore zero na escala de intensidade UCAM-ICU 7 e ainda que foram avaliados pela escala UCAM-ICU como “não há delirium”.⁶³

4.6 Efeitos adversos

Os efeitos adversos foram monitorados pelo serviço de farmacovigilância institucional e como ferramentas, foram utilizados o formulário de investigação interna (ANEXO B), formulário padrão ANVISA de notificação de eventos adversos a medicamentos (ANEXO D) e associado a pesquisa de causalidade pelo algoritmo de Naranjo (ANEXOS C), definindo também a gravidade da interação. Todas as reações adversas detectadas com a aplicação do protocolo foram notificadas e tratadas mediante aplicação do protocolo institucional e registradas em prontuário com parecer

⁶² OLIVEIRA, Antipsicóticos atípicos: Farmacologia e uso clínico; YOON *et al*, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium; AGAR *et al*, Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: A randomized clinical trial; BREITBART; ALICI, Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer.

⁶³ LOBO, Intervenções não farmacológicas no Delirium; SOLMI *et al*, Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review.

de reação adversas, emitido pelo serviço de farmácia clínica e tratado pela comissão de gerenciamento de risco.

4.7 Análise Estatística

Os dados foram organizados e tabulados pelos programas *Sphinx Survey 5.1* versão léxica, e exportados na forma de banco de dados, com o layout do software *Microsoft Excel 2013*. Em seguida, os dados foram importados e analisados pelo programa *IBM SPSS Statistics versão 20*.

Inicialmente, as variáveis quantitativas foram apresentadas por meio de médias e desvio padrão (DP) e as qualitativas por frequências e porcentagens. Posteriormente, foram estratificados os resultados considerando uma variável chave, sendo a primeira a resposta efetiva ou não do tratamento e a segunda mostrando a diferença entre grupos de pesquisa.

Para a avaliação das variáveis sociodemográficas qualitativas nominais que possuíam contagens esperadas iguais ou superiores a cinco, foi aplicado o Teste de Qui-Quadrado, ratificando que em tabelas cruzadas do tipo 2x2, foi utilizado o Índice de Correção de Yates para validar a acurácia e corrigir o resultado do teste. Quando as contagens esperadas foram menores que cinco, houve a aplicação do Teste Exato de Fisher, por conta da limitação do Teste de Qui Quadrado. Também foram utilizados mensuradores de dependência, como o Coeficiente de Phi e V de Cramer para saber o grau de associação entre as variáveis.

Para as variáveis sociodemográficas quantitativas foram aplicados o teste de normalidade Shapiro Wilk. Nas variáveis com distribuição normal, foi aplicado o Teste T ou ANOVA *Oneway*, dependendo do número de grupos independentes da variável analisada, com a finalidade de observar a diferença entre a média dos grupos. Nas variáveis, com distribuição não normal e as ordinais dependentes, optou-se por aplicar o teste U de Mann Whitney ou Kruskal Wallis.

Para a avaliação do protocolo foram realizadas regressões lineares, considerando a média e desvio padrão das variáveis iniciais e a cada 24 horas do protocolo, com enfoque na escala de avaliação de gravidade do delirium, doses administradas e eficácia do tratamento. Além de ser realizada uma avaliação de dose e gravidade considerando os objetivos do estudo, utilizando uma ANOVA com

medidas repetidas estratificada dia a dia. Em todos os testes foi usado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4.8 Aspectos éticos

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão e foi aprovado mediante parecer 2.683.075, registrado com CAAE 88267317.1.0000.5087. Esta pesquisa também foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa da Secretaria Estadual de Saúde, para ratificação dos aspectos éticos e liberação da pesquisa na instituição pretendida, onde recebeu aprovação.

O participante e/ou responsável recebeu todas as explicações necessárias à condução do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). Caso o paciente não estivesse em condições para realizar a assinatura do TCLE, o responsável fez a assinatura do termo.

5 RESULTADOS

Durante o período da pesquisa, foram atendidos 335 pacientes que se encaixavam nos critérios para receber cuidados paliativos exclusivos, internados na enfermaria. Dentre esses pacientes 291 foram diagnosticados com sintomas de delirium, de acordo com a escala CAM-ICU, configurando uma prevalência de 86,5%. O delírium hiperativo, foi o mais comum com 55,4%, seguido do hipoativo com 24,3% e subsindrômico com 20,3%.

O gênero masculino foi o mais prevalente ($n=79$; 53,4%), bem como a cor parda ($n=78$; 52,7%). Cerca de 80 pacientes (54,1%) tiveram PPI acima de seis e 75 (50,7%) tiveram KPS de 40%. Foram observadas alterações renais, hepáticas e sepse, em 68 (45,9%), 64 (43,2%), 18 (12,2%) dos pacientes, respectivamente.

Além disso, 14 pacientes (9,5%) apresentaram déficit auditivo e 26 (17,6%) possuíam histórico de depressão, demência ou convulsões. Ademais, 11 pacientes (7,4%) já tinham também histórico de acidente vascular encefálico (AVE) e 64 (43,2%) tinham diagnóstico prévio de tumores primários ou lesões sugestivas/confirmadas de

metástases em sistema nervoso central. No que diz respeito ao uso de psicofármacos, não-neurolépticos, verificou-se que 134 participantes (90,5%) usavam sob prescrição médica previamente a aplicação do protocolo. Dentre esses, 119 pacientes (80,4%) faziam uso de opióides e 110 (74,3%) uso exclusivo de morfina (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise descritiva das características sociodemográficas e clínicas de pacientes oncológicos em cuidados paliativos exclusivos com delirium.

| | | Frequências | |
|--|---------------|-------------|------|
| | | (n) | (%) |
| Gênero | Masculino | 79 | 53,4 |
| | Feminino | 69 | 46,6 |
| Cor/Etnia | Branco | 36 | 24,3 |
| | Negro | 34 | 23,0 |
| | Pardo | 78 | 52,7 |
| PPI Inicial | <4 | 30 | 20,3 |
| | 4-6 | 38 | 25,7 |
| | >6 | 80 | 54,1 |
| KPS Inicial | 20 | 01 | 0,7 |
| | 30 | 47 | 31,8 |
| | 40 | 75 | 50,7 |
| | 50 | 22 | 14,9 |
| | 60 | 03 | 2,0 |
| Déficit visual ou auditivo | Sim | 14 | 9,5 |
| | Não | 134 | 90,5 |
| Alteração renal | Sim | 68 | 45,9 |
| | Não | 80 | 54,1 |
| Alteração hepática | Sim | 64 | 43,2 |
| | Não | 84 | 56,8 |
| Sepse | Sim | 18 | 12,2 |
| | Não | 130 | 87,8 |
| Histórico de depressão, demência ou convulsões | Sim | 26 | 17,6 |
| | Não | 122 | 82,4 |
| Histórico de AVE | Sim | 11 | 7,4 |
| | Não | 137 | 92,6 |
| Com diagnóstico de tumores no SNC | Sim | 64 | 43,2 |
| | Não | 84 | 56,8 |
| Utilização prévia de psicofármacos | Sim | 134 | 90,5 |
| | Não | 14 | 9,5 |
| Utilização de opióides | Sim | 119 | 80,4 |
| | Não | 29 | 19,6 |
| Utilização de morfina | Sim | 110 | 74,3 |
| | Não | 38 | 25,7 |
| Classificação do delírium | Hiperativo | 82 | 55,4 |
| | Hipoativo | 36 | 24,3 |
| | Subsindrômico | 30 | 20,3 |

Dados apresentados em numeração e porcentagem, frequência absoluta (n) e relativa (%). *SNC – Sistema Nervoso Central; AVE – Acidente Vascular Encefálico; PPI – Palliative Prognostic Index; KPS – Karnofsky Performance Scale.

A média de idade dos participantes foi de aproximadamente 61 anos e observou-se que houve diferença estatística significativa entre as médias das idades dos grupos de tratamento ($p=0,023$), na qual, os participantes do grupo olanzapina eram mais jovens, quando comparados com grupo não farmacológico ($p=0,017$). Também foi identificada diferença significativa dos pacientes tratados com haloperidol e olanzapina na variável PPI ($p=0,042$), que possuem a maior parte dos pacientes com escore acima de 6. Foi evidenciada também diferença estatística significativa na variável KPS ($p=0,022$), no qual, o grupo haloperidol possui predominante performance entre 30 e 40%, e nos grupos Risperidona e Olanzapina, performance de 40% (Tabela 2).

Identificou-se diferença estatística significativa nos grupos Haloperidol, Risperidona e Olanzapina quanto ao histórico de depressão, demência ou convulsões, com um melhor efeito do protocolo medicamentoso nos indivíduos não acometidos por essas doenças. Constatou-se ainda diferença significativa entre os participantes com delírium hiperativo tratados no grupo olanzapina ($p=0,034$). Nas outras variáveis não houve diferença entre os grupos de tratamento (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação do efeito das variáveis sociodemográficas e clínicas de pacientes com delirium em cuidados paliativos sobre a eficácia dos grupos de tratamento.

| Variáveis | Tipo de tratamento | | | | (p) | |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Grupo NF | Grupo Haloperidol | Grupo Olanzapina | Grupo Risperidona | | |
| Idade (anos) | 66,36 (±16,65) | 61,75 (±13,66) | 55,76 (±12,09) | 59,13 (±14,69) | 0,023 * | |
| Peso (kg de peso corpóreo) | 54,73 (±13,33) | 54,06 (±14,94) | 59,12 (±14,11) | 56,87 (±16,51) | 0,442 | |
| Gênero | Masculino | 16 (10,8%) | 24 (16,2%) | 19 (12,8%) | 20 (13,5%) | 0,416 |
| | Feminino | 17 (11,5%) | 27 (18,2%) | 14 (9,5%) | 11 (7,4%) | |
| Cor da Pele | Branco | 7 (4,7%) | 13 (8,8%) | 8 (5,4%) | 8 (5,4%) | 0,127 |
| | Negro | 9 (6,1%) | 10 (6,8%) | 3 (2,0%) | 12 (8,1%) | |
| | Pardo | 17 (11,5%) | 28 (18,3%) | 22 (15,0%) | 11 (7,5%) | |
| PPI Inicial | < 4 | 10 (6,8%) | 6 (4,1%) | 6 (4,1%) | 8 (5,4%) | 0,042 * |
| | 4 – 6 | 6 (4,1%) | 9 (6,1%) | 13 (8,8%) | 10 (6,8%) | |
| | > 6 | 17 (11,5%) | 36 (34,5%) | 14 (24,3%) | 13 (8,8%) | |
| KPS Inicial | 20 | 0 (0,0%) | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0,022 * |
| | 30 | 12 (8,1%) | 23 (15,5%) | 5 (3,4%) | 7 (4,7%) | |
| | 40 | 12 (8,1%) | 22 (14,9%) | 23 (15,5%) | 18 (12,2%) | |
| | 50 | 8 (5,4%) | 5 (3,4%) | 5 (3,4%) | 4 (2,7%) | |
| | 60 | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (1,4%) | |
| Possui déficit visual ou auditivo | Sim | 7 (4,7%) | 3 (2,0%) | 2 (1,4%) | 2 (1,4%) | 0,131 |
| | Não | 26 (17,6%) | 48 (32,4%) | 31 (20,9%) | 29 (19,6%) | |

| | | | | | | |
|--|---------------|------------|------------|------------|------------|-------------------|
| Possui alteração renal | Sim | 17 (11,5%) | 24 (16,2%) | 10 (6,8%) | 17 (11,5%) | 0,202 |
| | Não | 16 (10,8%) | 27 (18,2%) | 23 (15,5%) | 14 (9,5%) | |
| Possui alteração hepática | Sim | 11 (7,4%) | 24 (16,2%) | 15 (10,1%) | 14 (9,5%) | 0,625 |
| | Não | 22 (14,9%) | 27 (18,2%) | 18 (12,2%) | 17 (11,5%) | |
| Sepse | Sim | 5 (3,4%) | 4 (2,7%) | 6 (4,1%) | 3 (2,0%) | 0,457 |
| | Não | 28 (18,9%) | 47 (31,8%) | 27 (18,2%) | 28 (18,9%) | |
| Histórico de depressão, demência ou convulsões | Sim | 10 (6,8%) | 11 (7,4%) | 4 (2,7%) | 1 (0,7%) | 0,023 * |
| | Não | 23 (15,5%) | 40 (27,0%) | 29 (19,6%) | 30 (20,3%) | |
| Histórico de AVE | Sim | 4 (2,7%) | 3 (2,0%) | 2 (1,4%) | 2 (1,4%) | 0,784 |
| | Não | 29 (19,6%) | 48 (32,4%) | 31 (20,9%) | 29 (19,6%) | |
| Diagnóstico de tumores no SNC | Sim | 12 (8,1%) | 22 (14,9%) | 19 (12,8%) | 11 (7,4%) | 0,247 |
| | Não | 21 (14,2%) | 29 (19,6%) | 14 (9,5%) | 20 (13,5%) | |
| Utilização de psicofármacos | Sim | 28 (18,9%) | 46 (31,1%) | 30 (20,3%) | 30 (20,3%) | 0,473 |
| | Não | 5 (3,4%) | 5 (3,4%) | 3 (2,0%) | 1 (0,7%) | |
| Utilização de opióides | Sim | 25 (16,9%) | 42 (28,4%) | 25 (16,9%) | 27 (18,2%) | 0,591 |
| | Não | 8 (5,4%) | 9 (6,1%) | 8 (5,4%) | 4 (2,7%) | |
| Utilização de morfina | Sim | 20 (13,5%) | 43 (29,1%) | 24 (16,2%) | 23 (15,5%) | 0,119 |
| | Não | 13 (8,8%) | 8 (5,4%) | 9 (6,1%) | 8 (5,4%) | |
| Classificação do delirium | Hiperativo | 16 (10,8%) | 24 (16,2%) | 26 (17,6%) | 16 (10,8%) | 0,034 * |
| | Hipoativo | 10 (6,8%) | 12 (8,1%) | 3 (2,0%) | 11 (7,4%) | |
| | Subsindrômico | 7 (4,7%) | 15 (10,1%) | 4 (2,7%) | 4 (2,7%) | |

Legenda: Para as análises foram aplicados o teste de Qui-quadrado, Exato de Fisher e ANOVA Oneway, como pós teste do ANOVA, foi realizado o Sidak.

No que concerne a gravidade do delirium observou-se diferença estatística significativa entre os grupos de tratamentos ($p=0,007$). O haloperidol, mostrou discreta melhora do sintoma, porém, não foi significativa quando comparado com o grupo não farmacológico. As modalidades que obtiveram a melhor resposta foram a Olanzapina ($p= 0,017$) e a Risperidona ($p= 0,033$), reduzindo a gravidade do sintoma a zero. Já o grupo não farmacológico não reduziu o sintoma, mantendo a média da gravidade no final do protocolo por volta de 5,6 na escala. (Figura 1).

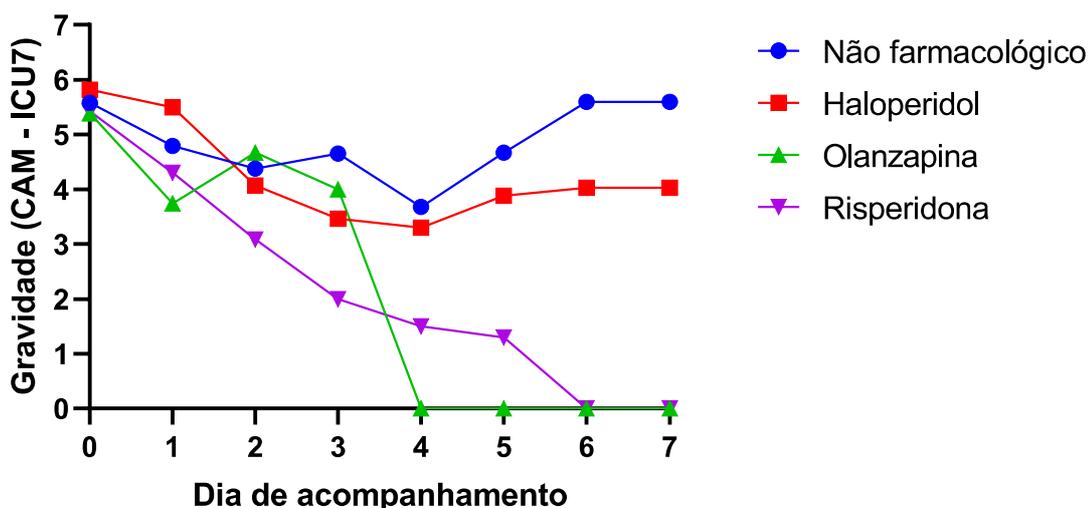


Figura 5: Correlação entre a gravidade do delírium e o acompanhamento do protocolo. Foi utilizado o teste ANOVA Oneway ($p < 0,007$) e como post-hoc Sidak.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando comparadas a dose média e a escala de gravidade durante a execução do protocolo com haloperidol. O que pode-se observar é que há um aumento exponencial da dose do medicamento e uma redução mínima na gravidade do sintoma, e que houve um maior impacto na regressão do sintoma por volta do quarto dia, quando foi administrada a dose média de 4 mg.

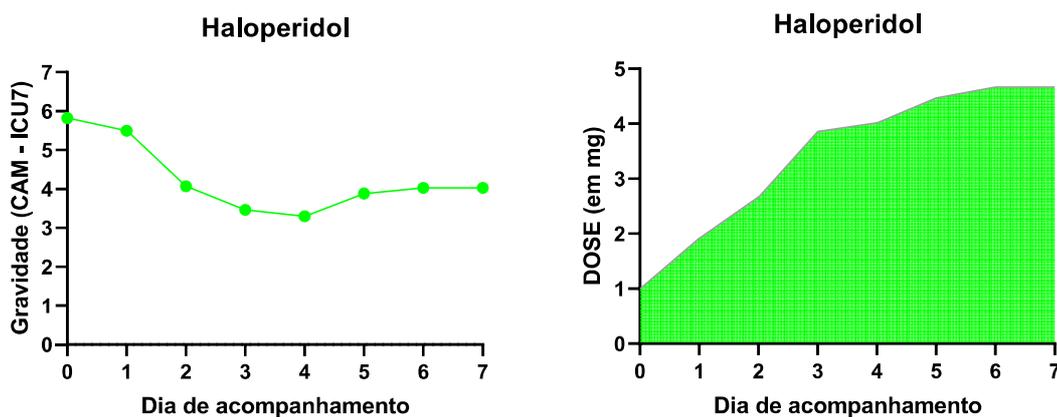


Figura 6: Avaliação da dose média efetiva do Haloperidol comparando dose e a gravidade do sintoma frente aos dias de acompanhamento do protocolo. Foi utilizado uma regressão linear ($p = 0,311$).

Evidenciou-se diferença estatística significativa entre a dose média e a escala de gravidade durante a execução do protocolo com a utilização da Olanzapina. Consta-se que ocorreu a redução da intensidade do sintoma a zero logo no quarto dia, 24 horas após o platô da dose da medicação, atingindo 4,60 mg.

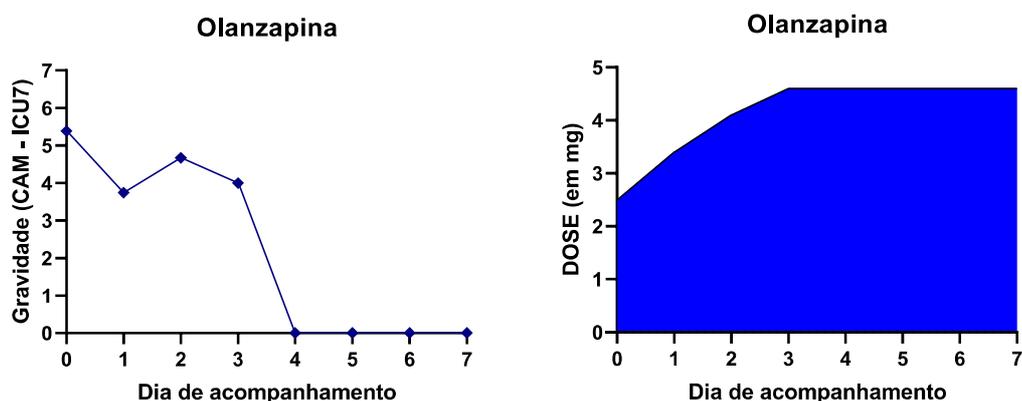


Figura 7: Avaliação da dose média efetiva da Olanzapina comparando dose e a gravidade do sintoma frente aos dias de acompanhamento do protocolo. Foi utilizado uma regressão linear ($p = <0,0001$).

Foi observada diferença estatística significativa ao comparar-se a dose média e a escala de gravidade com a Risperidona. Pode-se identificar, que o platô da dose do medicamento foi atingido no sexto dia de tratamento, com 3,52 mg, alcançando também a gravidade zero na escala, ou seja, a medida em que houve a progressão da dose, houve também a regressão do sintoma.

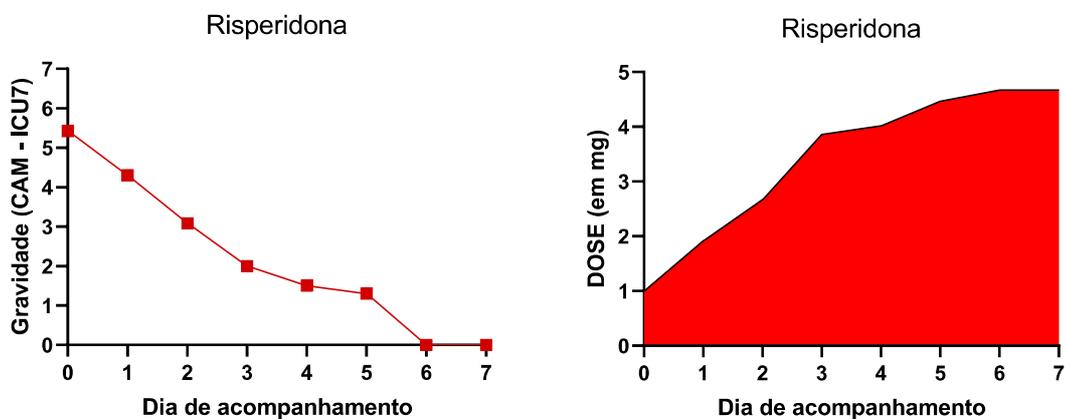


Figura 8: Avaliação da dose média efetiva da Risperidona comparando dose e a gravidade do sintoma frente aos dias de acompanhamento do protocolo. Foi utilizado uma regressão linear simples ($p= 0,0023$).

Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias da escala de gravidade (UCAM-ICU 7) antes da aplicação do protocolo e ao final da aplicação do protocolo, principalmente nos grupos haloperidol, olanzapina e risperidona. Os grupos que apresentaram a maior redução, foram o olanzapina e risperidona. O grupo Haloperidol reduziu apenas 2,8 pontos. O único grupo onde não foi observado alteração na gravidade dos sintomas foi o não farmacológico.

Tabela 3 – Avaliação da eficácia dos tratamentos comparando a escala de gravidade CAM-ICU 7 antes e após a aplicação do protocolo.

| | | CAM ICU7 INICIAL | CAM ICU7 PÓS PROTOCOLO | <i>p</i> |
|------------------|-------------------|---------------------|------------------------|----------|
| Grupos de estudo | Não Farmacológico | 5,58 ($\pm 1,27$) | 5,60 ($\pm 2,04$) | 0,956 |
| | Haloperidol | 5,82 ($\pm 1,34$) | 4,03 ($\pm 2,50$) | <0,0010 |
| | Olanzapina | 5,39 ($\pm 1,27$) | 0,00 (0,00) | <0,0001 |
| | Risperidona | 5,42 ($\pm 1,27$) | 0,00 (0,00) | <0,0001 |

Foi utilizado o teste de Wilcoxon.

Durante o período de estudo, nos 148 pacientes dos quais foram aplicados os protocolos, houve 43 reações adversas suspeitas em 14 pacientes, sendo que destas reações, apenas 31 foram classificadas como prováveis pelo algoritmo de Naranjo e nenhuma foi classificada como comprovada. Observou-se ainda que a maior parte das reações foram possivelmente causadas pelo haloperidol, onde a sonolência foi a mais prevalente, representando 7,4% do total dessas reações.

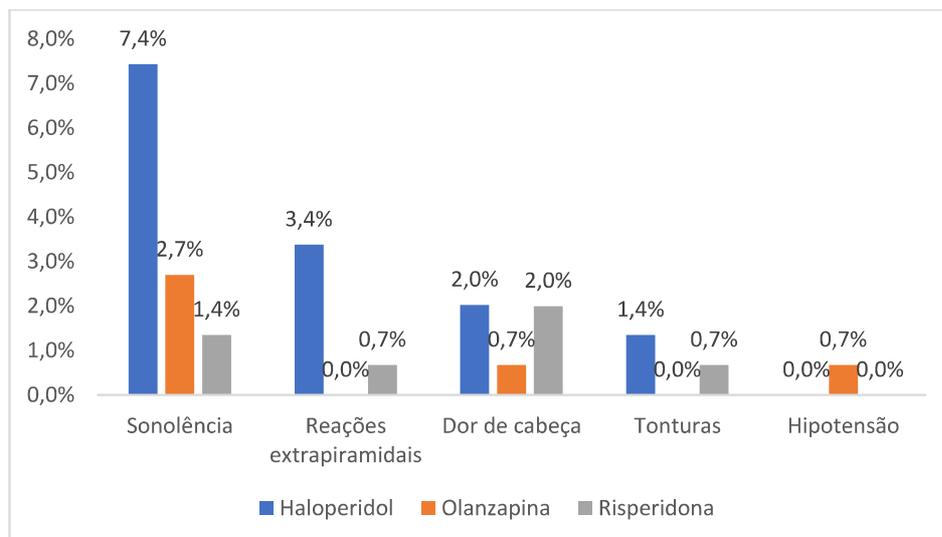


Figura 9– Prevalência de reações adversas dos pacientes que realizaram o protocolo do estudo.

6 DISCUSSÃO

Estudos de delirium em pacientes sob cuidados paliativos afirmam que esse sintoma acomete entre 20% a 44% dos indivíduos paliados sem critérios de criticidade e pode atingir 90% quando os pacientes se encontram próximos do fim da vida, corroborando com o resultado do presente estudo, em que a maioria da população tinha doença avançada, com critérios prognósticos ruins, o que justifica a alta prevalência do delírium (86,5%).⁶⁴

O delírium hiperativo, foi o mais comum, consoante a outros estudos, e isso é atribuído principalmente a utilização de medicamentos opioides que, num contexto geral, é um dos principais fatores associados a esse quadro. Ressalta-se que mais de 90% da população do presente estudo, fazia utilização de opioides, principalmente, a morfina.⁶⁵

⁶⁴ FARRIOLS DANÉS *et al*, Prevalencia del delirium en pacientes con enfermedad oncológica avanzada ingresados en una unidad de cuidados paliativos; SOUZA, Rafaela Alexandre de *et al*, Caracterização de pacientes com Delirium internados em Unidades de Terapia Intensiva Adulto / Characterization of patients with Delirium hospitalized in Adults Intensive Care Units, **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 64, n. 1, p. 47, 2019; SALAMONDE *et al*, Análise clínica e terapêutica dos pacientes oncológicos atendidos no Programa de Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho no Ano de 2003; PALMA B., M. A. *et al*, Frecuencia y pesquisa de síntomas en pacientes crónicos en fases avanzadas en un hospital clínico. ¿Existe concordancia entre pacientes y médicos?, **Revista Medica de Chile**, v. 136, n. 5, p. 561–569, 2008.

⁶⁵ ŞENEL *et al*, Delirium Frequency and Risk Factors Among Patients With Cancer in Palliative Care Unit; FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ *et al*, Síndrome confusional: échale la culpa a los opioides..;

Nos participantes desse protocolo, pode-se observar que a melhor resposta foi ao uso da olanzapina, seguida da risperidona, que foram os únicos medicamentos capazes de reduzir a intensidade do sintoma a zero, contrapondo outras pesquisas, que relatam não haver diferença entre a resposta de neurolépticos típicos e atípicos. Todavia, os estudos que comparam as subclasses, foram realizados em pacientes em cuidados intensivos ou condições psiquiátricas, e não em cuidados paliativos exclusivos. Há poucos estudos que comparam a eficácia entre subclasses nos pacientes sob cuidados paliativos exclusivos.⁶⁶

No presente estudo, a idade influenciou no efeito da olanzapina, se comparada ao grupo não farmacológico. Essa diferença também encontra-se em outros estudos, onde as medidas não farmacológicas são adotadas em pacientes mais senis, por conta da fragilidade e da quantidade de fármacos utilizados, havendo assim grande probabilidade de reações adversas graves e/ou interações medicamentosas maiores. A idade é um fator precipitante dos quadros de delírium, em sua maioria, contribuindo para os casos hipoativos. Também observa-se nesses estudos que há ineficácia nas medidas não farmacológicas para o tratamento do sintoma, em concordância com o presente estudo. Porém, constata-se que esse tipo de tratamento é a melhor medida profilática, adotada como referência nos serviços de cuidados paliativos em todo o mundo.⁶⁷

CID JEFFS, María Loreto, Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO), **Revista de la Sociedad Espanola del Dolor**, v. 15, n. 8, p. 521–526, 2008; SALAMONDE *et al*, Análise clínica e terapêutica dos pacientes oncológicos atendidos no Programa de Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho no Ano de 2003.

⁶⁶ PEREIRA *et al*, El delirio en pacientes críticos: factores de riesgo modificables por los enfermeros; CID JEFFS, Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO); PALMA B. *et al*, Frecuencia y pesquisa de síntomas en pacientes crónicos en fases avanzadas en un hospital clínico. ¿Existe concordancia entre pacientes y médicos?; MANEETON *et al*, Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: A double-blind, randomized, controlled trial; NUNES; CHRISTOFF; VALLE, Avaliação dos efeitos da risperidona injetável na esquizofrenia - Revisão bibliográfica; FERREIRA, Rafaela, Antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia.

⁶⁷ CHAGAS, **INTERVENÇÕES DA TERAPIA OCUPACIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DELIRIUM: Uma revisão integrativa INTERVENÇÕES DA TERAPIA OCUPACIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DELIRIUM: Uma revisão integrativa**; LÔBO *et al*, Simpósio: Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade -Parte 2 Capítulo IV Delirium Delirium; TOBAR, Eduardo; ALVAREZ, Evelyn; GARRIDO, Maricel, Cognitive stimulation and occupational therapy for delirium prevention, **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, n. 2, p. 248–252, 2017; HUF, Gisele; COUTINHO, Evandro Silva Freire; ADAMS, Clive Elliot, Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados - Uma revisão sistemática, **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, n. 3, p. 265–270, 2009; GOTTSCHLING *et al*, First and second generation antipsychotics differentially affect structural and functional properties of rat hippocampal neuron synapses; YOON *et al*, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium.

O PPI utiliza o delirium como um fator que pode piorar o prognóstico de pacientes sob palição exclusiva. Ao se mensurar o PPI da população desse estudo, pode-se constatar que houve uma influência no efeito da olanzapina quando comparada ao haloperidol. O grupo haloperidol possui o maior percentual de pacientes com escore acima de 6, ou seja, com o pior prognóstico se comparado à olanzapina. Estudos comprovam a eficácia da utilização do haloperidol nos pacientes no fim da vida, principalmente pela via endovenosa e subcutânea, discordando do presente estudo, que mostrou um melhor efeito nos fármacos atípicos.⁶⁸

A maioria dos pacientes avaliados pelo presente estudo, tinha o KPS de 40%, porém os do grupo haloperidol, possuíam uma performance menor, se comparados aos da olanzapina, com a maior parte dos seus pacientes com KPS de 30%, concordando com diversos outros estudos, que afirmam que o haloperidol é o neuroléptico de escolha no manejo do delírium em pacientes com critérios de criticidade, ou mesmo no fim da vida.⁶⁹

A presença do histórico de depressão, demência e convulsões, influenciou negativamente no tratamento de ambos os grupos, concordando com outros estudos que evidenciam que, pacientes acometidos previamente por essas doenças, apresentam uma gravidade maior do sintoma, além de torná-lo mais prevalente e de difícil manejo.⁷⁰

⁶⁸ LIU *et al*, Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium; GOTTSCHLING *et al*, First and second generation antipsychotics differentially affect structural and functional properties of rat hippocampal neuron synapses; SUBRAMANIAM, Sivakumar *et al*, Prognosis prediction with two calculations of Palliative Prognostic Index: Further prospective validation in hospice cancer patients with multicentre study, **BMJ Supportive and Palliative Care**, 2018; ŞENEL *et al*, Delirium Frequency and Risk Factors Among Patients With Cancer in Palliative Care Unit; GRÜNDER *et al*, Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study.

⁶⁹ YOON *et al*, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium; HUF; COUTINHO; ADAMS, Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados - Uma revisão sistemática; GOTTSCHLING *et al*, First and second generation antipsychotics differentially affect structural and functional properties of rat hippocampal neuron synapses; BREITBART; TREMBLAY; GIBSON, An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients.

⁷⁰ BREITBART, William *et al*, Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer, **Journal of Pain and Symptom Management**, 1995; CID JEFFS, Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO); WU, Chi-Shin *et al*, Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders, **The Journal of clinical psychiatry**, v. 77, n. 5, p. e573—9, 2016; TAHIR, Tayyeb A. *et al*, A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium, **Journal of Psychosomatic Research**, v. 69, n. 5, p. 485—490, 2010; BERMEJO; RODICIO, Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos; AL-QADHEEB *et al*, Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium with Low Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo- Controlled Pilot Study Nada;

Um fato importante deste estudo é que, embora seja a primeira linha de tratamento, o haloperidol pela via oral não conseguiu tratar com eficácia o delirium, reduzindo pouco o escore da escala de gravidade, discordando dos demais estudos, onde o haloperidol é a linha de frente no tratamento desse sintoma, apesar de predispor a um maior risco de reações adversas, a eficácia seria superior, principalmente em pacientes no fim da vida. Vale ressaltar que são escassos os estudos que comparam esse medicamento, utilizado na forma oral, com outros da mesma classe, e que na rotina é mais comum o uso pela via endovenosa e intramuscular.⁷¹

As doses médias efetivas dos medicamentos utilizados no estudo foram de 4,60 mg para a olanzapina, 3,52 mg para a risperidona, reduzindo a zero a intensidade do sintoma. Estas doses estão muito próximas aos demais estudos, que relatam que a dose média efetiva da olanzapina é de 5 mg e da risperidona seria 4 mg, para o manejo do delirium. O haloperidol não teve efetividade com a dose máxima aplicada no protocolo de 5 mg, porém, em outros estudos, considera-se o uso do haloperidol pela via oral com doses entre 2 e 20 mg, e a dose máxima de 5 mg apenas em administração pela via endovenosa, por conta dos efeitos adversos cardiotoxicos.⁷²

JOHNSEN, Anna Thit *et al*, Symptoms and problems in a nationally representative sample of advanced cancer patients, **Palliative Medicine**, 2009.

⁷¹ LIU *et al*, Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium; GOTTSCHLING *et al*, First and second generation antipsychotics differentially affect structural and functional properties of rat hippocampal neuron synapses; GRÜNDER *et al*, Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study; CARLTON; MAHOWALD; MALAS, Management of multifactorial infant delirium with intravenous haloperidol in the setting of over sedation and poor enteral absorption; COHEN-MANSFIELD, Jiska *et al*, Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: A controlled, double-blind study, **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 15, p. 1733–1740, 1999; FRANKEN, L. G. *et al*, Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol, **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 12, n. 6, p. 669–680, 2016.

⁷² FALCI, Denise Mourão *et al*, Use of psychoactive drugs predicts functional disability among older adults, **Revista de Saude Publica**, v. 53, n. 1, p. 1–12, 2019; LIU *et al*, Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium; HUF; COUTINHO; ADAMS, Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados - Uma revisão sistemática; GOTTSCHLING *et al*, First and second generation antipsychotics differentially affect structural and functional properties of rat hippocampal neuron synapses; SOLMI *et al*, Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review; FONTELES, Marta Maria De França *et al*, Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: Análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil, **Revista de Psiquiatria Clinica**, v. 36, n. 4, p. 137–144, 2009; GRÜNDER *et al*, Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study; BERMEJO; RODICIO, Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos; YOON *et al*, Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium.

O haloperidol apresentou um pequeno percentual de reações adversas e em sua maioria, sonolência, discordando de outros autores, porém, se comparada aos neurolépticos atípicos, a sua incidência de reações foi maior, como previsto em diversos outros estudos. Também houve um baixo percentual de reações extrapiramidais, e não houve relatos de reações cardiotoxícas associados ao uso do haloperidol, ratificando sua segurança pela via oral.⁷³

Como limitações deste estudo é importante citar que por se tratar de um sintoma de gravidade, precisa de um monitoramento constante, com uma frequência de acompanhamento diária, outros estudos indicam o acompanhamento a cada seis horas ou no mínimo a cada oito horas, o que não diminui o impacto dos resultados, pois todas as medicações, são de via oral e tem meia vida e equilíbrio plasmático apenas após as 24 horas. Seria também interessante a utilização de outros neurolépticos típicos para a comparação como a clorpromazina e a levomepromazina.

8 CONCLUSÃO

Pode-se constatar que os medicamentos que obtiveram melhor resposta no tratamento do delirium foram a olanzapina e risperidona e que o tratamento com haloperidol reduziu, contudo, essa redução não foi suficientemente satisfatória. O tratamento não farmacológico não impactou na escala de gravidade, mostrando que não houve efeito dessa modalidade de tratamento nos pacientes pesquisados.

A olanzapina e a risperidona foram capazes de reduzir o sintoma a zero, no quarto e no sexto dia, respectivamente, ratificando o impacto da utilização dos fármacos na escala de gravidade. A dose média efetiva da risperidona foi de 3,52 mg e da olanzapina 4,60 mg. O haloperidol mesmo chegando à dose de 5 mg (dose máxima do protocolo), ao final, foi capaz de reduzir em apenas 2 pontos o escore da escala de gravidade.

Dentre os fatores clínicos que originam os sintomas de delírium pode – se observar que a idade, o PPI, o KPS e principalmente pacientes com histórico de depressão, demência e convulsões, sofrem influência na eficácia dos tratamentos.

⁷³ FONTELES *et al*, Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: Análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil; BERMEJO; RODICIO, Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos; PIERI *et al*, Trials Focusing on Prevention and Treatment of Delirium After Cardiac Surgery: A systematic Review of Randomized Evidence; BREITBART *et al*, A Double-Blind Trial of Haloperidol, Chlorpromazine, and Lorazepam in the Treatment of Delirium in Hospitalized AIDS Patients.

Observou – se que quanto pior o prognóstico e a performance desse paciente, maior a intensidade do sintoma e principalmente, mais difícil o tratamento com o fármaco haloperidol. Os pacientes sem histórico de convulsões, demência e depressão, tiveram melhor resposta ao tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir deste estudo, pode-se identificar um melhor tipo de tratamento para o manejo do delírium que é um sintoma extremamente difícil de controlar no cotidiano clínico das equipes de cuidados paliativos. Também foi possível verificar a importância do envolvimento do profissional farmacêutico nas equipes de cuidados paliativos, que em conjunto com outros profissionais colaboram na definição de protocolos e diretrizes terapêuticas medicamentosas úteis para manejo de sintomas clínicos como o delírium. Através desse cenário, pode-se construir uma nova realidade que impacte na melhoria da qualidade de vida dos pacientes em cuidados paliativos e o oferecimento de um cuidado em saúde de excelência, principalmente para pacientes no fim da vida.

REFERÊNCIAS

AGAR, Meera R.; LAWLOR, Peter G.; QUINN, Stephen; *et al.* Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: A randomized clinical trial. **JAMA Internal Medicine**, v. 177, n. 1, p. 34–42, 2017.

AL-QADHEEB, Nada S.; SKROBIK, Yoanna; SCHUMAKER, Greg; *et al.* Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium with Low Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo- Controlled Pilot Study Nada. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2017.

ÁLVAREZ, Evelyn A.; GARRIDO, Maricel A.; TOBAR, Eduardo A.; *et al.* Occupational therapy for delirium management in elderly patients without mechanical ventilation in an intensive care unit: A pilot randomized clinical trial. **Journal of Critical Care**, v. 37, p. 85–90, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.002>>.

ALVAREZ, Evelyn; GARRIDO, Maricel; GONZÁLEZ, Francisco; *et al.* Terapia ocupacional precoz e intensiva en la prevención del delirium en adultos mayores ingresados a unidades de paciente crítico. ensayo clínico randomizado: resultados preliminares. **Revista Chilena de Terapia Ocupacional**, 2012.

AMATO, Davide; VERNON, Anthony C.; PAPALEO, Francesco. Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 85, n. January 2017, p. 146–159, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.027>>.

ATTY, Adriana Tavares de Moraes; TOMAZELLI, Jeane Glaucia. Cuidados paliativos na atenção domiciliar para pacientes oncológicos no Brasil. **Saúde em Debate**, v. 42, n. 116, p. 225–236, 2018.

ATTY, Adriana Tavares de Moraes; TOMAZELLI, Jeane Glaucia. Cuidados paliativos na atenção domiciliar para pacientes oncológicos no Brasil. **Saúde em Debate**, 2018.

BALDAÇARA, Leonardo; SANCHES, Marsal; CORDEIRO, Daniel Cruz; *et al.* Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine,

haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 1, p. 30–39, 2011.

BARR, Juliana; FRASER, Gilles L.; PUNTILLO, Kathleen; *et al.* Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 1, p. 263–306, 2013.

BENTO, Marta Sofia Pão-mole; MARQUES, Rita; SOUSA, Patricia Pontífice. Delirium: intervenções de enfermagem dirigidas ao adulto hospitalizado – uma revisão bibliográfica. **Enfermería Global**, n. 52, p. 657–673, 2018. Disponível em: <<https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/63899>>. Acesso em: 5 fev. 2020.

BERMEJO, Judit Ceruelo; RODICIO, Sonsoles García. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. **FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, v. 14, n. 10, p. 637–647, 2007.

BREITBART, William; ALICI, Yesne. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 11, p. 1206–1214, 2012.

BREITBART, William; BRUERA, Eduardo; CHOCHINOV, Harvey; *et al.* Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. **Journal of Pain and Symptom Management**, 1995.

BREITBART, William; MAROTTA, Rocco; PLATT, Meredith M.; *et al.* A Double-Blind Trial of Haloperidol, Chlorpromazine, and Lorazepam in the Treatment of Delirium in Hospitalized AIDS Patients. **Focus**, v. 3, n. 2, p. 333–340, 2005.

BREITBART, William; TREMBLAY, Annie; GIBSON, Christopher. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. **Psychosomatics**, v. 43, n. 3, p. 175–182, 2002.

CABRAL, João Victor Batista; ROCHA, Rhaíza Tagliaferre; GOUVEIA, Viviane de Araújo. Diagnóstico De Delirium Pelo Método De Avaliação Da Confusão Em Unidade De Cuidados Intensivos. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**, v. 18, n. 1, p. 195–201, 2014.

CARLTON, Erin F.; MAHOWALD, Madeline K.; MALAS, Nasuh. Management of multifactorial infant delirium with intravenous haloperidol in the setting of over sedation and poor enteral absorption. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 27, n. 3, p. 289–290, 2017.

CARVALHO, João Pedro Lins Mendes; DE ALMEIDA, Antônio Raimundo Pinto; GUSMAO-FLORES, Dimitri. Delirium rating scales in critically ill patients: A

systematic literature review. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 2, p. 148–154, 2013.

CASTILLO PADRÓS, Manuel; GONZÁLEZ GUILLERMO, Toribio; BENÍTEZ-ROSARIO, Miguel Ángel. Cuidados paliativos. **FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, v. 19, n. 1, p. 36–37, 2012. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1134-2072\(12\)70283-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-2072(12)70283-9)>.

CHAGAS, Fabriciana Pereira das. **INTERVENÇÕES DA TERAPIA OCUPACIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DELIRIUM: Uma revisão integrativa INTERVENÇÕES DA TERAPIA OCUPACIONAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DELIRIUM: Uma revisão integrativa**. UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, 2018. Disponível em: <http://bdm.unb.br/bitstream/10483/20706/1/2018_FabricianaPereiraDasChagas_tcc.pdf>.

CHAGAS, Natália Mota S.; SUZUKI BORGES, Daniel G.; CHAGAS, Marcos Hortes N. Delirium como fator de risco para demência em idosos: Uma atualização. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 65, n. 1, p. 94–98, 2016.

CHEN, Jiezhong; HUANG, Xu Feng; SHAO, Renfu; *et al.* Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. NOV, p. 1–12, 2017.

CID JEFFS, María Loreto. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). **Revista de la Sociedad Espanola del Dolor**, v. 15, n. 8, p. 521–526, 2008.

CLINTON, Joseph E.; STERNER, Steven; STELMACHERS, Zigfrid; *et al.* Haloperidol for sedation of disruptive emergency patients. **Annals of Emergency Medicine**, v. 16, n. 3, p. 319–322, 1987.

COHEN-MANSFIELD, Jiska; LIPSON, Steven; WERNER, Perla; *et al.* Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: A controlled, double-blind study. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 15, p. 1733–1740, 1999.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Cuidado Paliativo**. 1. ed. São Paulo: CEMESP, 2008. Disponível em: <www.cremesp.org.br>.

DEAN A. G.; SULLIVAN, Kevin M.; SOE, Minn M. **OpenEpi: Open Source Statistics for Public Health, Version 3.01**. www.OpenEpi.com.

DEAN, AG; SULLIVAN, KM; SOE, MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. **updated 2011/23/06**, 2011.

DIMITRI GUSMAO-FLORES, JORGE IBRAIN FIGUEIRA SALLUH, RICARDO ÁVILA CHALHUB, Lucas C Quarantini. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. **Critical Care**, v. 16, n. 4, p. 2–11, 2012. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52097515%5Cnhttp://ccforum.com/content/16/4/R115%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/cc11407>>.

DWAN, Kerry; LI, Tianjing; ALTMAN, Douglas G.; *et al.* CONSORT 2010 statement: Extension to randomised crossover trials. **The BMJ**, v. 366, 2019.

ELY, E Wesley; TRUMAN, Brenda; THOMASON, Jason W W; *et al.* Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**, v. 289, n. 22, p. 2983–2991, 2014. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/>>.

FALCI, Denise Mourão; MAMBRINI, Juliana Vaz de Melo; CASTRO-COSTA, Érico; *et al.* Use of psychoactive drugs predicts functional disability among older adults. **Revista de Saude Publica**, v. 53, n. 1, p. 1–12, 2019.

FARRIOLS DANÉS, Cristina; LANDA TERAN, Cinthya Pamela; RUIZ RIPOLL, Ada I.; *et al.* Prevalencia del delirium en pacientes con enfermedad oncológica avanzada ingresados en una unidad de cuidados paliativos. **Medicina Paliativa**, v. 23, n. 4, p. 165–171, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2014.03.002>>.

FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, M.; SANTILLÁN FERNÁNDEZ, R. M.; RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, E.; *et al.* Síndrome confusional: échale la culpa a los opioides.. **Revista de la Sociedad Espanola del Dolor**, v. 22, n. 2, p. 62–68, 2015.

FERREIRA, Rafaela. Antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia.

FONTELES, Marta Maria De França; FRANCELINO, Eudiana Vale; DOS SANTOS, Luciana Kelly Ximenes; *et al.* Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: Análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Revista de Psiquiatria Clinica**, v. 36, n. 4, p. 137–144, 2009.

FRANKEN, L. G.; DE WINTER, B. C.M.; VAN ESCH, H. J.; *et al.* Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 12, n. 6, p. 669–680, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1179281>>.

GOMES, Ana Luisa Zaniboni; OTHERO, Marília Bense. Cuidados paliativos. **Estudos Avancados**, v. 30, n. 88, p. 155–166, 2016.

GOTTSCHLING, Christine; GEISSLER, Maren; SPRINGER, Gianna; *et al.* First and second generation antipsychotics differentially affect structural and functional properties of rat hippocampal neuron synapses. **Neuroscience**, v. 337, p. 117–130, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.055>>.

GRÜNDER, Gerhard; HEINZE, Martin; CORDES, Joachim; *et al.* Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 8, p. 717–729, 2016.

HUF, Gisele; COUTINHO, Evandro Silva Freire; ADAMS, Clive Elliot. Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados - Uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, n. 3, p. 265–270, 2009.

HUI, David; FRISBEE-HUME, Susan; WILSON, Annie; *et al.* Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: A randomized clinical trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 318, n. 11, p. 1047–1056, 2017.

JIBSON, Michael D.; MARDER, Stephen; HERMANN, Richard. Medicamentos antipsicóticos de primeira geração : Farmacologia , administração e efeitos colaterais comparativos. p. 1–23, 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects/>>.

JOHNSEN, Anna Thit; PETERSEN, M. A.; PEDERSEN, L.; *et al.* Symptoms and problems in a nationally representative sample of advanced cancer patients. **Palliative Medicine**, 2009.

KHAN, Babar A.; PERKINS, Anthony J.; GAO, Sujuan; *et al.* The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 5, p. 851–857, 2017.

LIMA, Andrêza; GRADUANDA, Silva; TIRADENTES, Universidade. Escala de Edmonton nos Cuidados Paliativos. *In: INTERNATIONAL NURSING CONGRESS*. [s.l.: s.n.], 2017, p. 10–13.

LIU, Chia Yih; JUANG, Yeong Yu; LIANG, Hsin Yi; *et al.* Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 19, n. 3, p. 165–168, 2004.

LÔBO, Rômulo R; DA, Silvio R B; FILHO, Silva; *et al.* Simpósio: Conduas em enfermaria de clínica médica de hospital de média complexidade -Parte 2 Capítulo IV Delirium Delirium. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 3, p. 249–57, 2010. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2010/vol43n3/Simp4_Delirium.pdf>.

LOBO, Talitha Oliveira Carneiro. Intervenções não farmacológicas no Delirium. **Revista Portal de Divulgação**, v. 14, n. Dsm Iv, p. 10–18, 2011. Disponível em: <<http://www.portaldoenvelhecimento.org.br/revista/index.php>>.

LONERGAN, Edmund; LUXENBERG, Jay; SASTRE, Almudena Areosa. Benzodiazepines for delirium. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. 13, 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006379.pub3>>. Acesso em: 5 fev. 2020.

LUVIZOTTO, Janayna do Rocio; NETO, Vicente Machado; JUNIOR, Bertoldo Schneider; *et al.* MÉTODOS DE CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E DIAGNÓSTICO DO DELIRIUM EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA. **REVISTAINSPIRAR - movimento & saúde**, v. 17, p. 1–7, 2018. Disponível em: <<https://www.inspirar.com.br/wp-content/uploads/2018/12/659-MÉTODOS-DE-CLASSIFICAÇÃO-DE-RISCO-E-DIAGNÓSTICO-1.pdf>>.

MANEETON, Benchalak; MANEETON, Narong; SRISURAPANONT, Manit; *et al.* Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: A double-blind, randomized, controlled trial. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 7, p. 657–667, 2013.

MANSKY, Patrick J.; WALLERSTEDT, Dawn B. Complementary medicine in palliative care and cancer symptom management. **Cancer Journal**, 2006.

MARIZ, José; CASTANHO, Teresa Costa; TEIXEIRA, Jorge; *et al.* Delirium diagnostic and screening instruments in the emergency department: An up-to-date systematic review. **Geriatrics (Switzerland)**, v. 1, n. 3, p. 1–14, 2016.

MARTA, Gustavo Nader; HANNA, Samir Abdallah; SILVA, João Luis

Fernandes da. Cuidados paliativos e ortotanásia. **Diagn Tratamento**, v. 15, n. 2, p. 58–60, 2010. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2010/v15n2/a58-60.pdf>>.

MITCHELL, Alex J.; SHUKLA, Deepak; AJUMAL, Hafsa A.; *et al.* The Mini-Mental State Examination as a diagnostic and screening test for delirium: Systematic review and meta-analysis. **General Hospital Psychiatry**, v. 36, n. 6, p. 627–633, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.09.003>>.

MOHER, David; HOPEWELL, Sally; SCHULZ, Kenneth F.; *et al.* CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 340, 2010.

MORAIS, Sofia; CABRAL, Ana; SANTOS, Graça; *et al.* Melanoma brain metastases presenting as delirium: A case report. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 44, n. 2, p. 53–54, 2017.

MORI, Satomi; TAKEDA, Juliana Romy Tsuchihashi; CARRARA, Fernanda Souza Angotti; *et al.* Incidence and factors related to delirium in an Intensive Care Unit. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 50, n. 4, p. 585–591, 2016.

NETO, Ary Serpa; NASSAR, Antônio P.; CARDOSO, Sérgio O.; *et al.* Delirium screening in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 6, p. 1946–1951, 2012. Disponível em: <<https://link-springer-com.ez14.periodicos.capes.gov.br/article/10.1186/cc10944>>. Acesso em: 28 jan. 2020.

NEUFELD, K. J.; LEOUTSAKOS, J. S.; SIEBER, F. E.; *et al.* Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 4, p. 612–618, 2013.

NUNES, B. L.; CHRISTOFF, A. de O.; VALLE, L. L. do. Avaliação dos efeitos da risperidona injetável na esquizofrenia - Revisão bibliográfica. **Cadernos da Escola de Saúde**, 2012.

OLIVEIRA, Irismar R. Antipsicóticos atípicos: Farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. SUPPL. 1, p. 38–40, 2000.

PAGE, Valerie J.; CASARIN, Annalisa. Uso de antipsicóticos para tratamento do delírio na unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 26, n. 2, p. 86–88, 2014.

PALMA B., M. A.; DEL RÍO, Ignacia; BONATI, Pilar; *et al.* Frecuencia y

pesquisa de sintomas em pacientes crônicos em fases avançadas em um hospital clínico. ¿Existe concordancia entre pacientes y médicos? **Revista Medica de Chile**, 2008.

PALMA B., M. A.; DEL RÍO, Ignacia; BONATI, Pilar; *et al.* Frecuencia y pesquisa de sintomas em pacientes crônicos em fases avançadas em um hospital clínico. ¿Existe concordancia entre pacientes y médicos? **Revista Medica de Chile**, v. 136, n. 5, p. 561–569, 2008.

PEREIRA, Jorge Miguel; BARRADAS, Francisco José Dos Reis; SEQUEIRA, Rodrigo Miguel Caetano; *et al.* El delirio en pacientes críticos: factores de riesgo modificables por los enfermeros. **Revista de Enfermagem Referência**, v. serIV, n. 9, p. 29–36, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0874-02832016000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=>>.

PEREIRA, Marcos R. Bula do profissional - Haloperidol.

PIERI, Marina; DE SIMONE, Alessia; ROSE, Silvia; *et al.* Trials Focusing on Prevention and Treatment of Delirium After Cardiac Surgery: A systematic Review of Randomized Evidence. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 000, 2019.

PINTOR, Luis; HOSPITALARIA, Enlace; CL, Hospital; *et al.* “Delirium en el paciente adulto mayor”. v. 2275400, n. ext 2063, p. 1–15, 2018.

PRAYCE, Rita; QUARESMA, Filipa; NETO, Isabel Galriça. Delirium: The 7th vital sign? **Acta Medica Portuguesa**, v. 31, n. 1, p. 51–58, 2018.

RADA-ORTEGA, Camilo; PÉREZ-TORO, Lina María; ECHEVERRI-SALDARRIAGA, Sara; *et al.* Sedacion al final de la vida. **Rev CES Med**, v. 30, n. 1, p. 46–54, 2016.

RYAN, Karen; LEONARD, M.; GUERIN, S.; *et al.* Validation of the confusion assessment method in the palliative care setting. **Palliative Medicine**, 2009.

SALAMONDE, Giselane Lacerda Figueredo; VERÇOSA, Nubia; BARRUCAND, Louis; *et al.* Análise clínica e terapêutica dos pacientes oncológicos atendidos no Programa de Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho no Ano de 2003. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2006.

SAMPAIO, Francisco; SEQUEIRA, Carlos. Tradução e validação do

Confusion Assessment Method para a população portuguesa. **Revista de Enfermagem Referência**, v. III Série, n. nº 9, p. 125–134, 2013.

SCHUURMANS, Marieke J.; SHORTRIDGE-BAGGETT, Lillie M.; DUURSMA, Sijmen A. The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium. **Research and theory for nursing practice**, v. 17, n. 1, p. 31–50, 2003.

ŞENEL, Gülcin; UYSAL, Neşe; OGUZ, Gonca; *et al.* Delirium Frequency and Risk Factors Among Patients With Cancer in Palliative Care Unit. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 34, n. 3, p. 282–286, 2017.

SESSLER, Curtis N.; GOSNELL, Mark S.; GRAP, Mary Jo; *et al.* The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 10, p. 1338–1344, 2002.

SILVA, Cinthia Pereira; DOS SANTOS, Antonio Tadeu Cheriff; DA SILVA, Rildo Pereira; *et al.* Significado dos Cuidados Paliativos para a Qualidade da Sobrevivência do Paciente Oncológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2019.

SIQUEIRA, Iana de Almeida. Delirium no pós-operatório. **IOSR Journal of Economics and Finance**, v. 3, n. 1, p. 56, 2016. Disponível em: <https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT_Globalization_Report_2018.pdf><http://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India_globalisation%2C_society_and_inequalities%28Isero%29.pdf><<https://www.quora.com/What-is-the>>.

SOLMI, Marco; MURRU, Andrea; PACCHIAROTTI, Isabella; *et al.* Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, 2017.

SOUSA, Cristina Marta Pinto de; VERÍSSIMO, Manuel Teixeira. **DELIRIUM NO IDOSO**. Universidade de Coimbra, 2012. Disponível em: <[https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/37396/1/Delirium no idoso.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/37396/1/Delirium%20no%20idoso.pdf)>.

SOUZA, Rafaela Alexandre de; SANTOS, Luciana Soares Costa; DEVEZAS, Acácia Maria Lima de Oliveira; *et al.* Caracterização de pacientes com Delirium internados em Unidades de Terapia Intensiva Adulto / Characterization of patients with Delirium hospitalized in Adults Intensive Care Units. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 64, n. 1, p. 47, 2019.

SUBRAMANIAM, Sivakumar; DAND, Pauline; RIDOUT, Martin; *et al.* Prognosis prediction with two calculations of Palliative Prognostic Index: Further prospective validation in hospice cancer patients with multicentre study. **BMJ Supportive and Palliative Care**, p. 326–331, 2018.

SUBRAMANIAM, Sivakumar; DAND, Pauline; RIDOUT, Martin; *et al.* Prognosis prediction with two calculations of Palliative Prognostic Index: Further prospective validation in hospice cancer patients with multicentre study. **BMJ Supportive and Palliative Care**, 2018.

TAHIR, Tayyeb A.; EELES, Eamonn; KARAPAREDDY, Venugopal; *et al.* A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 69, n. 5, p. 485–490, 2010.

TANAKA, Lilian Maria Sobreira; SALLUH, Jorge Ibrain Figueira; DAL-PIZZOL, Felipe; *et al.* Delirium em pacientes na unidade de terapia intensiva submetidos à ventilação não invasiva: Um inquérito multinacional. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 27, n. 4, p. 360–368, 2015.

TIARE QUIROZ, O.; ESPERANZA ARAYA, O.; PATRICIO FUENTES, G. Delirium: Actualización en manejo no farmacológico. **Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 4, p. 288–297, 2014.

TOBAR, Eduardo; ALVAREZ, Evelyn; GARRIDO, Maricel. Cognitive stimulation and occupational therapy for delirium prevention. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, n. 2, p. 248–252, 2017.

TOBAR, Eduardo; ALVAREZ, Evelyn; GARRIDO, Maricel. Estimulação cognitiva e terapia ocupacional para prevenção de delirium. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 2017.

TORRES-CONTRERAS, C.C.; PÁEZ-ESTEBAN, A.N.; HINESTROSA-DÍAZ DEL CASTILLO, A.; *et al.* Factors associated with delirium in critical patients in a health institution in Bucaramanga, Colombia. **Enfermería Intensiva (English ed.)**, v. 30, n. 1, p. 13–20, 2019.

UNIT, Economist Intelligence; VICTOR, Germana Hunes Grassi Gomes. The quality of death: ranking end-of-life care across the world. London: Economist Intelligence Unit. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. Hc Iv, p. 267–270, 2016.

VAN ROMPAEY, Bart; SCHUURMANS, Marieke J.; SHORTRIDGE-

BAGGETT, Lillie M.; *et al.* A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM confusion scale in intensive care delirium assessment: An observational study in non-intubated patients. **Critical Care**, v. 12, n. 1, p. 1–7, 2008.

VICTOR, Germana Hunes Grassi Gomes. Cuidados Paliativos no Mundo. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2016.

WANG, Sophia; KHAN, Babar; CAMPBELL, Noll. Aging and Post-Intensive Care Syndrome (PICS): How Can We Provide Integrated, Innovative Care for Older Adults Suffering From Delirium, Dementia, and Depression? **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 25, n. 3, p. S8, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2017.01.027>>.

WU, Chi-Shin; WANG, Sheng-Chang; YEH, I-Jin; *et al.* Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 77, n. 5, p. e573—9, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.4088/JCP.15m09898>>.

YOON, Hyung Jun; PARK, Kyoung Min; CHOI, Won Jung; *et al.* Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. **BMC Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <BMC Psychiatry>.

ZAAL, Irene J.; DEVLIN, John W.; HAZELBAG, Marijn; *et al.* Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 12, p. 2130–2137, 2015.



APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DO ADULTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Venho por meio deste convidar o(a) senhor (a) para participar, como voluntário(a), em uma pesquisa sob a responsabilidade do pesquisador JOÃO BATISTA SANTOS GARCIA e de seu aluno de mestrado FELIPE SILVA RIBEIRO, que pretendem comparar a eficácia de fármacos neurolépticos no controle do delirium em pacientes oncológicos em cuidados paliativos.

Após ser esclarecido (a) sobre algumas informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma.

Sua participação é voluntária e ocorrerá por meio de avaliações que acontecerão durante um período de sete dias. Será feita uma avaliação clínica do paciente, com a aplicação de dois questionários, contendo perguntas abertas e fechadas utilizadas para mensurar a eficácia das medicações mediante o controle do sintoma em questão.

O primeiro questionário que dispõe de uma pesquisa social e clínica, correlacionando os principais fatores relacionados ao sintoma de delirium. Esse questionário será aplicado individualmente a cada paciente, onde serão identificados os principais fatores envolvidos com a evolução clínica do sintoma. Também serão solicitadas informações contidas em seu prontuário, a fim de identificar mais informações sobre o efeito da medicação em questão.

Os benefícios de sua participação nesta pesquisa consistem na identificação de qual o melhor medicamento para ser utilizado em manejo farmacológico de um sintoma muito frequente em pacientes paliativos, especialmente nesta instituição, o delirium. Além da inclusão de um novo protocolo ao componente especializado de assistência farmacêutica do Maranhão, que é o protocolo de controle de delirium em pacientes oncológicos.

Não há malefícios envolvidos em sua participação, pois não há procedimentos invasivos. Você será indenizado (a) por qualquer despesa que venha a ter com sua participação nesse estudo e também, por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que, para essas despesas estão garantidos os recursos. Depois de consentir sua participação na pesquisa, o (a) senhor(a) tem o direito de se retirar da em qualquer momento do estudo, independente do motivo, sem nenhum prejuízo a sua pessoa e sem precisar se justificar.

O (a) senhor (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Todos os resultados dos dados coletados serão divulgados em revistas científicas, contudo sua identidade será mantida em sigilo. Para qualquer outra informação, o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis por esse projeto no Programa de Pós-Graduação Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária do Bacanga, pelo telefone (98) 3272-8100 ou pelos contatos:

| |
|--|
| Telefone para contato dos pesquisadores: Felipe: (98) 8177 – 3564 (98) 9972 – 5597 E-mail para contato: felipe.fgeneralista@hotmail.com |
|--|

Consentimento Pós-Informação

Eu,

estando ciente de todas as etapas do estudo e consciente dos meus direitos e deveres, dos riscos e benefícios que a minha participação acarretará. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

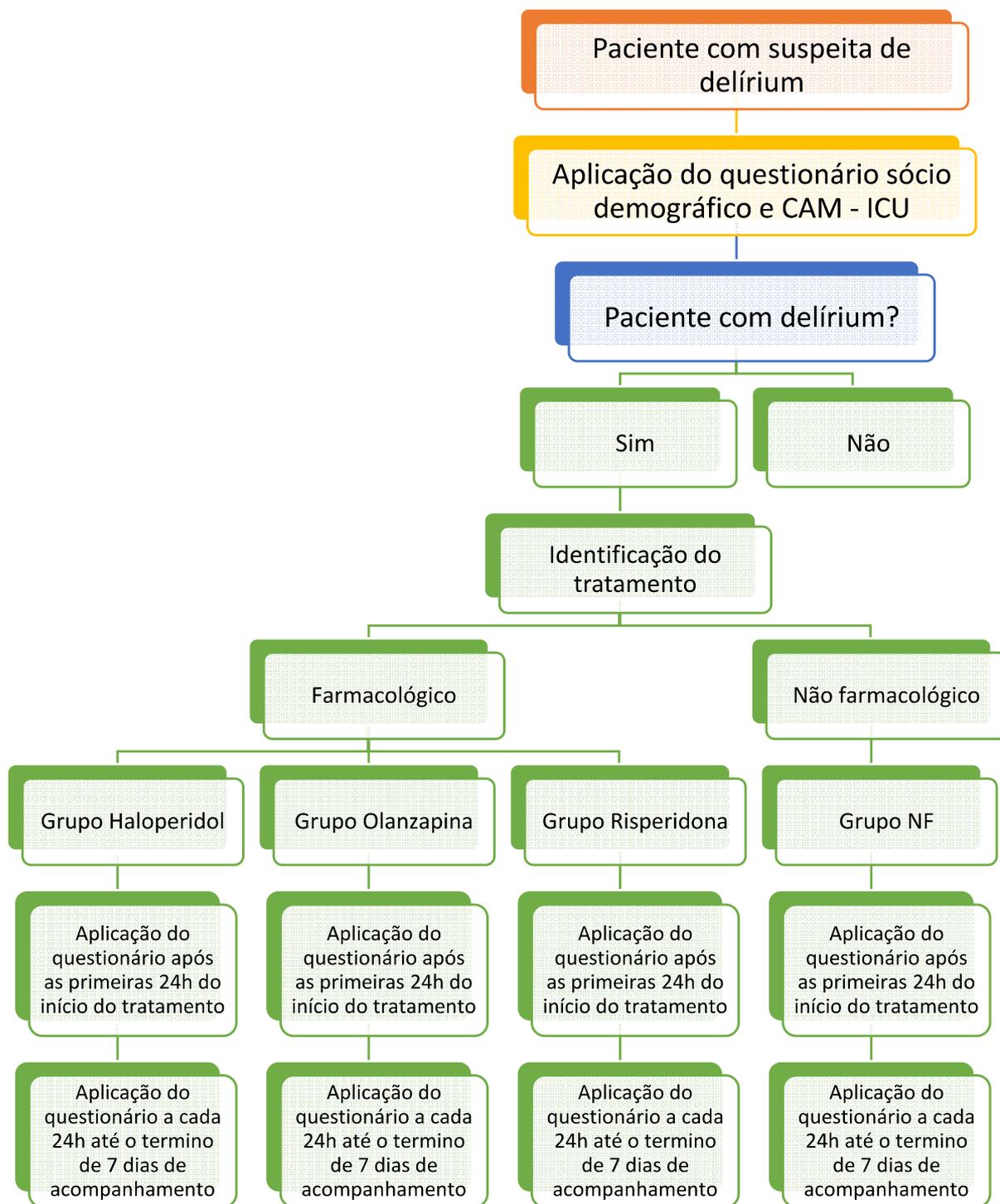
Assinatura do participante

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

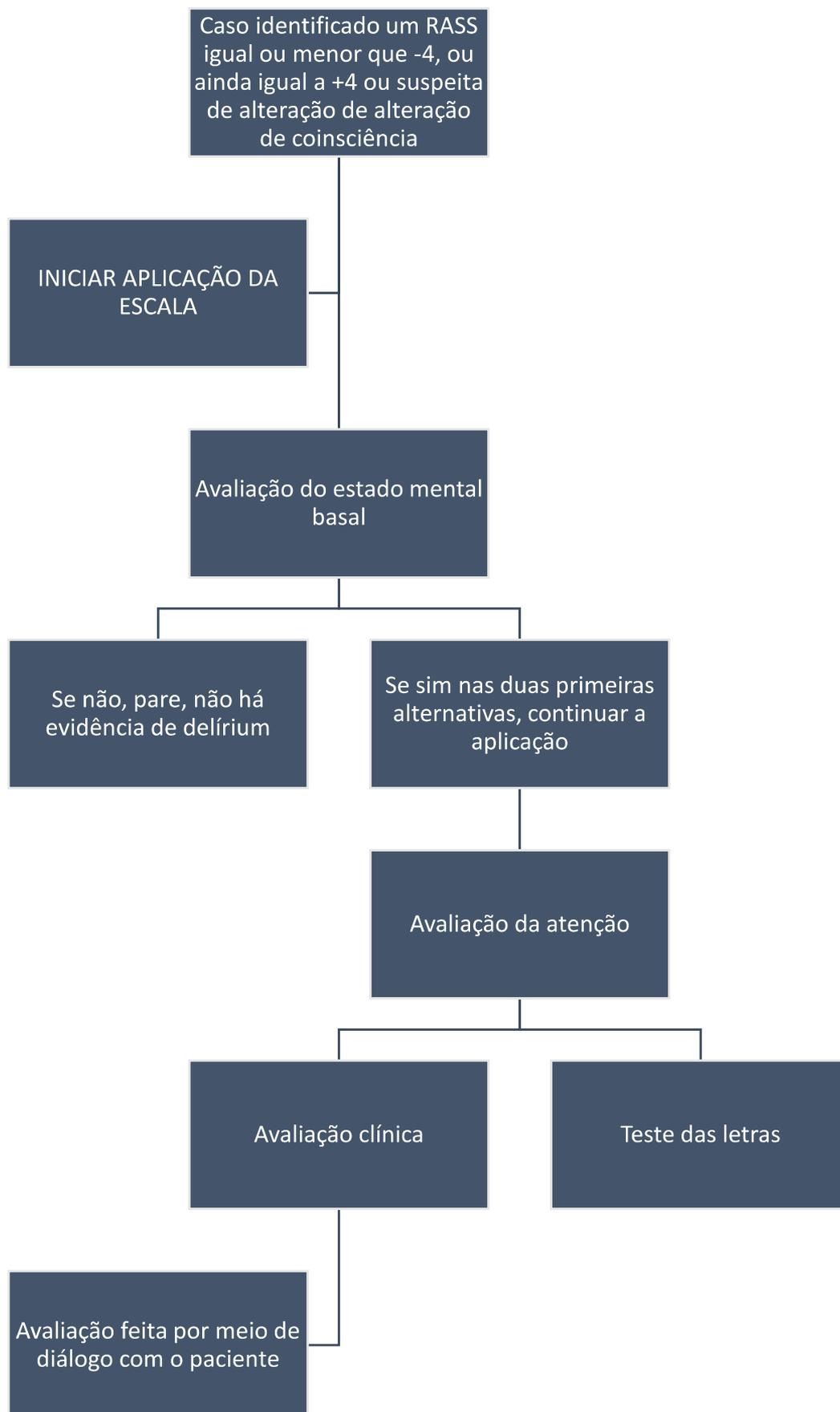
Assinatura do Pesquisador Responsável

_____/_____/_____

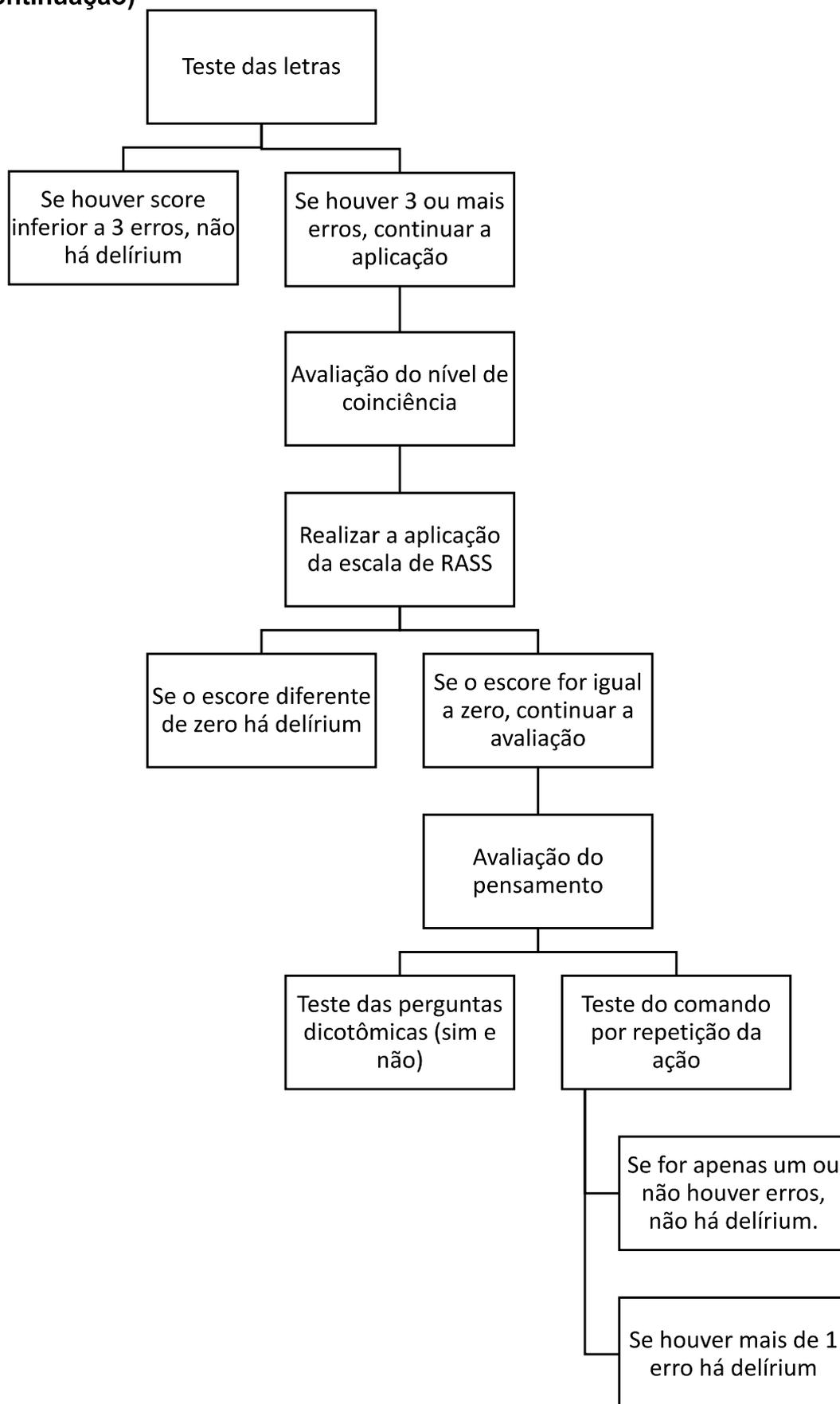
APÊNDICE B – Fluxograma de avaliação e acompanhamento de pacientes com delírium



APÊNDICE C – Fluxograma de orientação na aplicação do CAM UCI



APÊNDICE C– Fluxograma de orientação na aplicação do CAM UCI (continuação)



APÊNDICE D – Questionário digital sociodemográfico e clínico

DADOS PESSOAIS/SOCIAIS

1. Nome do paciente

2. Data

3. Prontuário/Cartão do SUS

4. Cor/Etnia

1. Branco 2. Negro 3. Pardo
 4. Amarelo 5. Vermelho

5. Peso

6. Gênero

1. Masculino 2. Feminino

7. Idade (em anos)

Análise preliminar

Questões que servem para definição do seguimento da pesquisa

8. Delírium Confirmado?

1. Sim 2. Não

9. Grupo geral

1. Farmacológico 2. Não Farmacológico

10. Grupo Específico

1. Não Farmacológico 2. Grupo Haloperidol
 3. Grupo Olanzapina 4. Grupo Risperidona

11. KPS no início do protocolo (em %)

12. PPI no início do protocolo (pontuação no Score)

Características/aspectos clínicos

Fatores que podem influenciar no início dos quadros de delirium

13. Possui déficit visual ou auditivo

1. Sim 2. Não

14. Possui alteração renal?

1. Sim 2. Não

15. Possui alteração hepática?

1. Sim 2. Não

16. Histórico de depressão, Demência, Convulsões ou Epilepsia?

1. Sim 2. Não

17. Histórico de ICC

1. Sim 2. Não

18. Histórico de AVE

1. Sim 2. Não

19. Histórico de HIV

1. Sim 2. Não

20. Fez consumo de álcool nos últimos 30 dias

1. Sim 2. Não

21. Utilização de psicofármacos não opióides e não neurolépticos

1. Sim 2. Não

22. Qual classe foi utilizada

Descreva a classe farmacológica que foi utilizada

23. Utilização de opióides

1. Sim 2. Não

24. Utilização de morfina

1. Sim 2. Não

25. Alterações metabólicas

1. Sim 2. Não

26. Paciente com déficit nutricional grave

1. Sim 2. Não

27. Sepsis

1. Sim 2. Não

28. Alterações de temperatura

1. Sim 2. Não

29. Paciente com tumores no SNC

1. Sim 2. Não

APÊNDICE E – Questionário de acompanhamento do protocolo

DADOS PESSOAIS/SOCIAIS

1. Nome do paciente

3. Prontuário/Cartão do SUS

2. Data

Análise preliminar

Questões que servem para definição do seguimento da pesquisa

4. Grupo geral

1. Farmacológico 2. Não Farmacológico

5. Grupo Específico

1. Não Farmacológico 2. Grupo Haloperidol
 3. Grupo Olanzapina 4. Grupo Risperidona

Dia 1 do acompanhamento

6. Paciente com delírium do primeiro dia do protocolo

1. Sim 2. Não

Pergunta chave

7. Resultado do teste das letras

1. Menos que três erros
 2. Igual ou superior a três erros

*<3 erros, não há delírium; 3 ou mais, continuar a aplicação da escala;
Distúrbio de atenção*

8. Paciente com consciência alterada?

1. Sim 2. Não

Se RASS diferente de zero, há delírium; Se RASS igual a zero, continuar a aplicação da escala;

9. Paciente com pensamento desorganizado?

1. Menos que dois erros 2. Dois ou mais erros

Menos que 2 erros, não há delírium; Dois ou mais erros, há delírium.

10. Classificação do delírium

1. Hiperativo 2. Hipoativo
 3. Subsindrômico 4. Paciente sem delírium

A resposta é obrigatória.

11. KPS atual

Dia 2 do acompanhamento

12. Paciente com delírium do segundo dia do protocolo

1. Sim 2. Não

Pergunta chave

13. Resultado do teste das letras

1. Menos que três erros
 2. Igual ou superior a três erros

*<3 erros, não há delírium; 3 ou mais, continuar a aplicação da escala;
Distúrbio de atenção*

14. Paciente com consciência alterada?

1. Sim 2. Não

Se RASS diferente de zero, há delírium; Se RASS igual a zero, continuar a aplicação da escala;

15. Paciente com pensamento desorganizado?

1. Menos que dois erros 2. Dois ou mais erros

Menos que 2 erros, não há delírium; Dois ou mais erros, há delírium.

16. KPS atual 1

Dia 3 do acompanhamento

17. Paciente com delírium do terceiro dia do protocolo

1. Sim 2. Não

Pergunta chave

18. Resultado do teste das letras

1. Menos que três erros
 2. Igual ou superior a três erros

*<3 erros, não há delírium; 3 ou mais, continuar a aplicação da escala;
Distúrbio de atenção*

APÊNDICE E – Questionário digital de acompanhamento do protocolo (continuação).

19. Paciente com coincidência alterada?

1. Sim 2. Não

Se RASS diferente de zero, há delirium; Se RASS igual a zero, continuar a aplicação da escala;

20. Paciente com pensamento desorganizado?

1. Menos que dois erros 2. Dois ou mais erros

Menos que 2 erros, não há delirium; Dois ou mais erros, há delirium.

21. KPS atual2

Dia 4 do acompanhamento

22. Paciente com delírium do quarto dia do protocolo

1. Sim 2. Não

Pergunta chave

23. Resultado do teste das letras

1. Menos que três erros
 2. Igual ou superior a três erros

<3 erros, não há delirium; 3 ou mais, continuar a aplicação da escala; Distúrbio de atenção

24. Paciente com coincidência alterada?

1. Sim 2. Não

Se RASS diferente de zero, há delirium; Se RASS igual a zero, continuar a aplicação da escala;

25. Paciente com pensamento desorganizado?

1. Menos que dois erros 2. Dois ou mais erros

Menos que 2 erros, não há delirium; Dois ou mais erros, há delirium.

26. KPS atual3

Dia 5 do acompanhamento

27. Paciente com delírium do quinto dia do protocolo

1. Sim 2. Não

Pergunta chave

28. Resultado do teste das letras

1. Menos que três erros
 2. Igual ou superior a três erros

<3 erros, não há delirium; 3 ou mais, continuar a aplicação da escala; Distúrbio de atenção

29. Paciente com coincidência alterada?

1. Sim 2. Não

Se RASS diferente de zero, há delirium; Se RASS igual a zero, continuar a aplicação da escala;

30. Paciente com pensamento desorganizado?

1. Menos que dois erros 2. Dois ou mais erros

Menos que 2 erros, não há delirium; Dois ou mais erros, há delirium.

31. KPS atual4

Dia 6 do acompanhamento

32. Paciente com delírium do sexto dia do protocolo

1. Sim 2. Não

Pergunta chave

33. Resultado do teste das letras

1. Menos que três erros
 2. Igual ou superior a três erros

<3 erros, não há delirium; 3 ou mais, continuar a aplicação da escala; Distúrbio de atenção

34. Paciente com coincidência alterada?

1. Sim 2. Não

Se RASS diferente de zero, há delirium; Se RASS igual a zero, continuar a aplicação da escala;

35. Paciente com pensamento desorganizado?

1. Menos que dois erros 2. Dois ou mais erros

Menos que 2 erros, não há delirium; Dois ou mais erros, há delirium.

36. KPS atual5

APÊNDICE E – Questionário digital de acompanhamento do protocolo (continuação).

Dia 7 do acompanhamento

37. Paciente com delírium do sétimo dia do protocolo

1. Sim 2. Não

Pergunta chave

38. Resultado do teste das letras

1. Menos que três erros
 2. Igual ou superior a três erros

*<3 erros, não há delírium; 3 ou mais, continuar a aplicação da escala;
Distúrbio de atenção*

39. Paciente com consciência alterada?

1. Sim 2. Não

Se RASS diferente de zero, há delírium; Se RASS igual a zero, continuar a aplicação da escala;

40. Paciente com pensamento desorganizado?

1. Menos que dois erros 2. Dois ou mais erros

Menos que 2 erros, não há delírium; Dois ou mais erros, há delírium.

41. KPS atual

**ANEXO A – Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit– “CAM –UCI”,
ou “Método de Avaliação de Confusão para Unidades de Terapia Intensiva”.**

Avaliação do delirium

1.Flutuação do estado mental basal

1. Sim

2. Não

2.Há evidência de mudança no estado mental basal

1. Sim

2. Não

3.Essa mudança tem caráter flutuante nas últimas 24h

1. Sim

2. Não

Inatenção

4.O paciente tem dificuldade para manter atenção?

1. Sim

2. Não

5.Teste das letras

1. Menos que três erros

2. Igual ou superior a três erros

Diga ao paciente que irá falar dez letras e que ao ouvir a letra A, ele deverá apertar sua mão. Leia a seguinte sequência com intervalo de 3s para cada letra:

S A V E H A A R T

Alteração do nível de consciência

6.Paciente sonolento, em coma ou com agitação

+4

+3

+2

+1

0

-1

-2

-3

-4

-5

| <i>Pontos</i> | <i>Termo</i> | <i>Descrição</i> |
|---------------|------------------|--|
| +4 | Combativo | Claramente combativo, violento, representando risco para a equipe. |
| +3 | Muito agitado | Puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente. |
| +2 | Agitado | Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador. |
| +1 | Inquieto | Apresenta movimentos, mas não agressivos ou vigorosos. |
| 0 | Alerta e Calmo | |
| -1 | Sonolento | Adormecido, mas acorda ao ser chamado (estímulo verbal) e mantém os olhos abertos por mais de 10s. |
| -2 | Sedação leve | Desperta ao estímulo verbal e mantém olhos abertos por menos de 10s. |
| -3 | Sedação moderada | Movimentação ou abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contato visual. |
| -4 | Sedação intensa | Sem resposta ao ser chamado pelo nome, mas apresenta movimentação ou abertura ocular ao toque (estímulo físico). |
| -5 | Não desperto | Sem resposta ao estímulo verbal ou físico. |

Perguntas avaliativas

7. Uma pedra flutua na água

1. Sim
 2. Não

8. Há peixes no mar?

1. Sim
 2. Não

9. Um quilo pesa mais que dois quilos?

1. Sim
 2. Não

10. Você pode bater um prego com um martelo?

1. Sim
 2. Não

11. Teste do Comando 1

1. Sim
 2. Não

12. Teste do Comando 2

1. Sim
 2. Não

Pensamento desorganizado (relacionado ao tópico anterior)

13. Paciente com discurso incoerente

1. Menos que dois erros
 2. Igual ou mais que dois erros

ANEXO B – FORMULARIO INSTITUCIONAL DE PESQUISA DE EVENTO/REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO

| ANAMNESE |
|---|
| 1. Notificação está completa? Sim () Não () |
| 2. Informações / Reação: A. Possui imagem da reação? Sim () Não () B. Consta em bula ou literatura: Sim () Não () • Se sim, frequência: i. () Muito comum >10% ii. () Comum > 1% e < 10% iii. () Incomum 0.1% e < 1% iv. () Rara > 0.01% e < 0.1% v. () Muito rara <0.01% C. Condições predisponentes: |
| 3. Informações / Medicamento: Classe Farmacológica: Interações ou Incompatibilidades q/ podem produzir reação: |
| 4. Informações / Paciente História Clínica: Exames de diagnóstico/laboratoriais: |
| ANAMNESE DE PROCEDIMENTOS INSTITUCIONAIS |
| 1. Posologia prescrita está adequada? |
| 2. Prescrição possui alguma interação medicamento - medicamento, alimento ou fitoterápico? |
| 3. Fracionamento foi feito em condições adequadas? |
| 4. Preparo e/ou diluição foram feitos corretamente? |
| 5. Risco de uso duplo? |
| 6. Medicamento preparado foi acondicionado em embalagem compatível? |
| 7. A técnica de administração do medicamento foi feita corretamente? |
| 8. O medicamento administrado estava dentro do prazo de validade? |
| 9. As condições de armazenamento e transporte estavam dentro dos padrões estabelecidos? |
| 9. Sabe qual incidência do evento na Instituição? *(n°. Paciente que tiveram evento / n° total de pacientes que usaram o medicamentos). |
| 9.1. > Sim ? É maior que a prevista em bula ou literatura? > Se sim -> Grave ações corretivas e preventivas. Não grave aguardar novas notificações. > Se não -> Fazer levantamento da incidência. |

ANEXO C – ALGORITMO DE CASUALIDADE DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO DO TIPO NARANJO E COLS

| ALGORITMO DE NARANJO & COLS | | | |
|--|------------|------------|-----------------|
| PERGUNTAS | SIM | NÃO | NÃO SABE |
| Há informações prévias concludentes sobre a RAM? | () +1 | () 0 | () 0 |
| A RAM apareceu quando se administrou o medicamento suspeito? | () +2 | () -1 | () 0 |
| Houve melhora com suspensão do mesmo? | () +1 | () 0 | () 0 |
| A RAM reapareceu quando se readministrado o mesmo medicamento? | () +2 | () -1 | () 0 |
| Há outras causas que podem ter ocasionado a RAM? | () -1 | () +2 | () 0 |
| A reação reaparece ao se administrar um placebo? | () -1 | () +2 | () 0 |
| O medicamento foi detectado em concentrações tóxicas no sangue? | () +1 | () 0 | () 0 |
| A reação foi mais severa quando se aumentou a dose, ou menos severa quando se diminuiu? | () +1 | () 0 | () 0 |
| O paciente já apresentou alguma reação semelhante com o mesmo medicamento ou similares? | () +1 | () 0 | () 0 |
| A RAM foi confirmada por meio de evidência objetiva? | () +1 | () 0 | () 0 |
| SCORE: () Comprovada >= 9 () Provável 5-8 () Possível 1-4 () Duvidosa =0 | | | |
| INTENSIDADE: () Leve () Moderada () Grave () Óbito | | | |

ANEXO D – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO PADRÃO ANVISA PARA NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
Formulário para Profissionais da Saúde

Notificação nº (Para uso da Anvisa)

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO OU DE DESVIO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTO

Preencha o maior número de informações possível, principalmente os campos com *. Notifique, ainda que desconheça parte da informação.

CONFIDENCIAL

I Suspeita de reação adversa

A. Dados do paciente

Nome ou iniciais* Idade ou data de nascimento*
 Sexo* Masculino Feminino Peso (em kg) Nº do prontuário, se internado
 Nome da instituição, se internado
 Em caso de gravidez, indique o tempo de gestação no momento da reação adversa.

B. Medicamentos* Cite o nome dos medicamentos de que o paciente faz uso, prescritos ou não. Inclua: automedicação, fitoterápicos, chás e outros. Cite os suspeitos em 1º lugar. Não mencione os usados para tratamento da reação.

| Nome comercial ou genérico ¹ | Dose diária | Via de administração | Data início de uso | Data fim de uso | Motivo do uso | Lote | Fabricante |
|---|-------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------|------|------------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

(1) Se o medicamento for manipulado, informe a fórmula completa, e, se genérico, é indispensável informar o fabricante.

C. Descrição da reação adversa. Se o paciente ainda não se recuperou, assinale o campo "Data do fim" com um traço.

| Reação | Data de início da reação | Data do fim da reação | Seqüelas (se houver) |
|--------|--------------------------|-----------------------|----------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Breve relato das reações, com dados laboratoriais relevantes.

D. Doenças concomitantes Hipertensão Diabetes Cardiopatia Nefropatia Hepatopatia Etilismo Tabagismo

Desconhecidas Outras. Cite

Alergia ou outras reações prévias ao medicamento? Não Sim

E. Informações adicionais

1. Óbito? Não Sim Causa mortis
 2. Necessitou de internação? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
 3. Prolongou a internação? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
 4. Ameaçou a vida? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
 5. A reação desapareceu ou melhorou após a retirada ou diminuição da dose do medicamento?
 Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
 6. O evento reapareceu após reintrodução do medicamento? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido
 7. Você notificou anteriormente este caso? Não Sim
 A Anvisa. Quando ____/____/____
 A outro Centro de Vigilância Sanitária. Quando ____/____/____
 À indústria. Quando ____/____/____

Dados do notificador

1. Nome
 2. Categoria profissional Médico Dentista Farmacêutico Enfermeiro Outra. Cite
 3. N.º de inscrição no Conselho UF
 4. Telefone* DDD () 5. E-mail

II Suspeita de desvio da qualidade

Nome do medicamento (comercial ou genérico)*
 Nome do fabricante*
 Endereço completo (vide embalagem)
 N.º do lote* Data limite de validade do produto Forma farmacêutica

Descrição detalhada do desvio*

CNMM / Gerência de Farmacovigilância / Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa Endereço: SIA Trecho 5, Área Especial 57 - Lote 200 - 1º Andar - Bloco D CEP: 71205-050. Brasília, DF. Brasil. Fax: (61) 3462-5458

► Incluir páginas adicionais, se necessário.

ANEXO E – PARECER DE LIBERAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE



**GOVERNO DO ESTADO DO MARANHÃO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ESTÁGIO E PESQUISA**

Casa do Trabalhador – Bairro: Calhau/São Luis – Ma
Contatos: (98) 3236-9394, estagioeses@yahoo.com.br

Ofício nº 027444/2017

Ao Comitê de Ética

São Luís, 16 de novembro de 2017

Prezado Presidente,

O (A) pesquisador (a) responsável JOÃO BATISTA SANTOS GARCIA do curso de Mestrado em Saúde do Adulto (a) da Universidade Federal do Maranhão através da equipe executora formada por FELIPE SILVA RIBEIRO, deu entrada nessa Coordenação solicitando autorização para realizar o estudo intitulado "EFICÁCIA DE NEUROLÉPTICOS NO CONTROLE DO DELÍRIUM EM PACIENTES SOB CUIDADOS PALIATIVOS" através do Processo SES nº 027444/2017, tendo como financiamento: Recursos Próprios do Pesquisador

Desta forma, a **AUTORIZAÇÃO PARA O INÍCIO DA PESQUISA** nessa unidade de saúde ficará na dependência da **COMPROVAÇÃO DO PARECER CONSUBSTANCIADO COM APROVAÇÃO** emitido por esse CEP contendo respectivamente o número do CAAE, o número do parecer e data da aprovação.

TERMO DE COMPROMISSO

Declaramos para os devidos fins que a coleta de dados da pesquisa intitulada acima, somente será realizada no (a) Hospital Tarquínio Lopes Filho, APÓS APROVAÇÃO do Comitê de Ética em Pesquisa no qual será julgado e liberação da Coordenação de Estágio e Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão.

Código na base de dados de gerenciamento das pesquisas da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão: 539

São Luís, 16 de novembro de 2017

Felipe Silva Ribeiro 047.612.123-06
Nome completo e CPF

Atenciosamente,

Cynthia Griselda Castro Viégas

Matrícula: 2594179

Cynthia Griselda Castro Viégas
MATRÍCULA 2594174

Coordenação de Estágio e Pesquisa da SES

ANEXO F – PARECER DE APROVAÇÃO DA PLATAFORMA BRASIL

UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA DE NEUROLÉPTICOS NO CONTROLE DO DELIRIUM EM PACIENTES SOB CUIDADOS PALIATIVOS

Pesquisador: João Batista Santos Garcia

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88267317.1.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.683.075

Apresentação do Projeto:

O delírium é definido como uma síndrome orgânica neurológica, geralmente aguda e reversível, ilustrada como um estado mental alterado que vai desde o coma até a agitação. O delírium é altamente prevalente em pacientes que recebem cuidados paliativos, com até 4 em cada 10 pessoas apresentando delírium na admissão em unidades de cuidados paliativos e taxas mais elevadas são observadas no final da vida. O alívio dos sintomas é importante para reduzir o sofrimento associado ao delírium; São justificáveis estudos clínicos para avaliar os parâmetros de controle de delírium em pacientes paliativos, pois este é um sintoma de difícil manejo na maioria dos casos e muito prevalente em pacientes no fim da vida. O uso constante do haloperidol, com o foco apenas em seu efeito rápido sobre os sintomas de delírium, retira a visão dos riscos envolvendo seu uso. É importante a busca por opções terapêuticas mais seguras para controle desse sintoma, observando seus impactos em longo prazo além da preservação do bem estar do paciente. Este estudo será utilizado como base para a inclusão de outras opções terapêuticas na Relação Estadual de Medicamentos que não tem a olanzapina e a risperidona como padrão e nos protocolos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Estado do Maranhão, que não possui muitas opções terapêuticas no elenco de neurolépticos para controle deste tipo de sintoma específico em pacientes oncológicos, apenas em protocolos de psiquiatria. Também são escassos os estudos relacionando o tratamento de delírium em pacientes paliativos comparando a eficácia das três medicações. O objetivo geral desta pesquisa será comparar a eficácia entre o

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UFMA

PPGSAD *Programa de Pós-Graduação*

Saúde do Adulto

Mestrado em
Saúde do Adulto