

Delirium em cuidados paliativos

Introdução

A insuficiência cognitiva é muito frequente nos doentes com doenças avançadas. Há vários distúrbios associados a insuficiência cognitiva, sendo o delirium o mais frequente na fase final da vida. É uma causa importante de sofrimento para os doentes e famílias e perturbador para os profissionais de saúde e para os outros doentes e visitantes quando os doentes estão internados. Numa revisão sistemática a prevalência do delirium à admissão em unidades de cuidados paliativos agudos variou de 13,3 a 42,3%, durante o internamento ocorreu em 26 a 62% e nos últimos dias a horas de vida foi de 58,8 a 88% [1].

O delirium é um factor de risco para um controlo deficiente de sintomas, como a dor. Por outro lado, a agitação pode ser interpretada como sinal de dor não controlada e tratada com opióides o que, se não for certo, pode levar à exacerbação do delirium.

Definição

A palavra delirium provem do latim, *de* significa afastado de e *lira* significa trilho, significando assim “estar fora do trilho” [2]. O delirium foi também designado por muitos outros termos, entre os quais confusão, estado confusional agudo, demência aguda, síndrome orgânico agudo e encefalopatia metabólica [2], mas actualmente delirium é o termo usado. A definição de delirium tem evoluído ao longo do tempo, reflectindo a evolução na sua compreensão. Daí as várias actualizações dos critérios de diagnóstico incluídas no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* que já vai na sua quinta edição (DSM-V) [3]. O delirium caracteriza-se por uma perturbação da consciência com uma alteração da cognição que não pode ser mais bem explicada por uma doença neurocognitiva preexistente, estabelecida ou em evolução, que se desenvolve num curto espaço de tempo, em geral em horas a dias, com tendência a flutuações no decorrer do dia (tabela 1). Há uma redução da clareza em relação ao ambiente com perturbações da atenção. As perguntas têm de ser repetidas, porque o

doente não concentra a sua atenção ou distrai-se com estímulos irrelevantes (distraibilidade), ou responde repetidamente à pergunta anterior (perseveração), porque não consegue deslocar a sua atenção. A memória está comprometida, sobretudo para factos recentes. Há desorientação para o tempo, espaço e pessoas, podendo a desorientação temporal ser uma das primeiras manifestações de delirium. Há perturbações da linguagem e da escrita. O discurso é dispersivo, irrelevante ou incoerente. Pode haver interpretações erradas, ilusões e alucinação. As ilusões e as alucinações são sobretudo visuais, mas podem afectar outros sentidos.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico (DSM-V)

- A. Perturbação da atenção (i.e., capacidade reduzida de dirigir, focar, manter ou mudar a atenção) e do conhecimento (orientação reduzida para o ambiente).
- B. O distúrbio desenvolve-se num período curto (geralmente horas a alguns dias), representa uma alteração aguda da atenção e conhecimento de base e tende a flutuar em gravidade durante o dia.
- C. Distúrbio adicional na cognição (ex., défice de memória, desorientação, linguagem, capacidade visuoespacial ou percepção).
- D. Os distúrbios dos critérios A e C não são mais bem explicados por uma doença neurocognitiva pré-existente, estabelecida ou em evolução e não no contexto de um nível gravemente reduzido do despertar, como no coma.
- E. Há evidência da história, exame físico ou dados laboratoriais de que o distúrbio é uma consequência fisiológica directa de outra condição médica, intoxicação ou privação de uma substância (i.e., devido a uma droga ou medicação), exposição a uma toxina ou é causada por etiologias múltiplas.

O delirium pode ser reversível mesmo em doentes com doenças avançadas; contudo, pode não ser reversível nas últimas 24 a 48 h de vida. Isto deve-se mais provavelmente ao facto de nas últimas horas de vida estarem em curso processos irreversíveis, como falência múltipla de órgãos.

Sintomas associados

Há outros sintomas frequentemente associados ao delirium, mas que não são essenciais para o diagnóstico. Assim, as alterações do ciclo sono-vigília são muito frequentes. São frequentes também alterações do comportamento psicomotor, com hiperactividade ou hipoactividade, que podem aparecer

em alternância no mesmo indivíduo. O delirium hiperactivo, agitado ou hiperalerta é caracterizado por alucinações, ilusões e agitação; o delirium hipoactivo, letárgico ou hipoalerta, é caracterizado por confusão e sedação, afastamento e lentificação [2]. No delirium misto há transições de um estado para o outro num contínuo de hiperactividade e sonolência [4]. O aparecimento de delirium é em geral um sinal de mau prognóstico e quando hipoactivo associa-se a uma mortalidade superior à do hiperactivo [5]. São frequentes também as alterações emocionais como euforia, ansiedade, depressão, medo, apatia, podendo haver alterações bruscas de um estado para outro.

Fase prodrómica

Em alguns doentes pode haver alterações durante 1 a 3 dias antes do início dos sintomas de diagnóstico. O doente pode parecer irritável, perplexo ou inquieto [6]. Em alguns casos com um início mais gradual, pode haver sintomas ligeiros e temporários, como ansiedade, diminuição da concentração, fadiga e alterações do sono. Em alguns doentes, pode haver algumas alterações cognitivas como confusão ligeira ou dificuldade em recordar e hipersensibilidade à luz e ao som e alterações da percepção. Mas o sinal mais frequente são as perturbações do sono, como sonolência diurna [6]. A intervenção para o diagnóstico e tratamento da causa pode prevenir a evolução para o delirium declarado [6].

Fisiopatologia

A fisiopatologia do delirium não é completamente conhecida. Provavelmente está envolvida a formação reticular com as suas conexões com o hipotálamo, o tálamo e efeitos difusos no córtex cerebral. Entre os neurotransmissores importantes para a consciência e a vigília, a acetilcolina parece ter um papel central na patogénese do delirium. Assim todos os fármacos ou tóxicos que afectem os neurónios colinérgicos do SNC podem causar delirium [4].

Pode ver-se o delirium como uma via final comum, resultante de múltiplos factores que levam a um estado de alteração da função cerebral [7]. A inflamação, a hipoxia e o *stress* oxidativo contribuem para aumentar a exposição cerebral a toxinas e a um estado hipocolinérgico-hiperdopaminérgico. A

inflamação cria um estado fisiológico vulnerável, com alteração da função cerebral e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica [7]. A susceptibilidade a medicação delirogénica, toxinas endógenas e citocinas pro-inflamatórias podem causar ou manter o delirium. Microagregados de fibrina e neutrófilos na vasculatura cerebral podem causar episódios subclínicos de diminuição da perfusão cerebral. Os estados hipóxicos transitórios subclínicos levam à diminuição da síntese de acetilcolina, o neurotransmissor primário do sistema reticular activante [7]. Este sistema está primariamente envolvido na regulação do estado de alerta e na atenção, cuja perturbação é distintiva do delirium. Como o estado de alerta e a atenção são o substrato fundamental de todos os domínios da cognição, os défices cognitivos do delirium são difusos e inespecíficos. O *stress* oxidativo resulta na libertação de dopamina que se pensa ser a causa subjacente às perturbações perceptuais do delirium. Outros neurotransmissores implicados no delirium incluem a deficiência de melatonina, resultando nas alterações do ciclo sono-vigília, e excesso de norepinefrina e de glutamato [7].

Rastreio/diagnóstico

Apesar de frequente, o delirium muitas vezes não é reconhecido. De facto, em 32% a 67% dos doentes com delirium, este não é reconhecido pelo seu médico. Há várias circunstâncias que podem explicar a dificuldade em reconhecer o delirium:

- Não reconhecimento da sua importância clínica. Pode ser a única manifestação de uma patologia como uma pneumonia ou sépsis, sobretudo nos doentes idosos.
- Espera-se que um doente com delirium esteja agitado, mas muitas vezes este está hipoactivo.
- O seu curso flutuante, com períodos lúcidos, que os médicos podem não reconhecer como característicos do delirium.

O diagnóstico de delirium é clínico, baseando-se na observação e conhecimento dos seus factos chave. Existem muitos instrumentos para a avaliação do delirium que podem ser agrupados em várias categorias [2]:

- Instrumentos que medem alterações cognitivas. Estes instrumentos destinam-se, e limitam-se, a avaliar a função cognitiva. Como a disfunção cognitiva é comum a várias doenças para além do delirium, e este tem outros componentes, estes testes não são diagnósticos de delirium. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) [8] tornou-se um dos testes mais frequentemente usados no rastreio do delirium, mas não permite distinguir delirium de demência. No entanto, permite quantificar a intensidade da disfunção cognitiva e, assim, seguir a evolução da situação, embora os défices cognitivos nem sempre reflectam a gravidade do delirium. Portanto, o MEEM é um teste validado e bom como instrumento de rastreio, mas com pouco ou nenhum valor diagnóstico. Em geral, a pontuação, neste teste, que separa um teste normal de um anormal é 24: valores de 23 ou menos indicam disfunção cognitiva e valores de 24 a 30 (valor máximo) indicam normalidade cognitiva. No entanto, há muitos factores demográficos e sociais que podem afectar os valores indicativos de disfunção, como o nível educacional e o estado socio-económico.
- Instrumentos diagnósticos de delirium. Estes instrumentos operacionalizam os critérios de diagnóstico do DSM. Um dos mais usados é o Método da Avaliação da Confusão (MAC) [9]. O MAC existe em duas versões, uma das quais tem apenas quatro questões (quadro 2). É fácil de aplicar e não necessita que o doente realize qualquer acção.
- Escalas numéricas de delirium. Estas escalas podem ser usadas para determinar a probabilidade do diagnóstico ou a intensidade do delirium. Um exemplo deste tipo de escalas é a Escala de Avaliação do Delirium do Memorial [10].

Quadro 2. Método de avaliação da confusão

1. Início agudo e curso flutuante
 - Há evidência de uma alteração aguda do estado mental do doente
 - O comportamento anormal flutua ao longo do dia
(estas informações obtêm-se geralmente de um membro da família ou de outra pessoa)
2. Inatenção
 - O doente tem dificuldade em manter a atenção
3. Pensamento desorganizado
 - O doente tem pensamento desorganizado ou incoerente, tal como conversação irrelevante ou desconexa, fluxo de ideias pouco claro ou ilógico ou muda imprevisivelmente de um assunto para assunto.
4. Alteração do nível de consciência
 - Globalmente o nível de consciência poderia classificar-se como: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (sonolento, acorda facilmente), estupor (acorda dificilmente), coma (não acorda).

O diagnóstico de delirium requer a presença de 1 e 2 e de 3 ou 4

Diagnóstico diferencial

Por vezes é difícil diferenciar delirium de demência porque têm aspectos clínicos comuns como alterações da memória, do pensamento, do julgamento e desorientação. A demência aparece em indivíduos relativamente alerta com pouco ou nenhum embotamento da consciência até à fase terminal. O início dos sintomas na demência é mais subagudo ou cronicamente progressivo, enquanto no delirium é agudo. Na demência são mais proeminentes as dificuldades na memória de curto e longo prazo, alterações de julgamento e pensamento abstracto, e das funções corticais superiores (como afasia e apraxia). Ocasionalmente, o delirium sobrepõe-se numa demência o que torna o diagnóstico particularmente difícil.

Quando ocorre actividade epiléptica com pouca ou nenhuma actividade motora, a apresentação clínica pode simular delirium [11].

A agitação e a confusão podem ocorrer sem as alterações cognitivas difusas e o embotamento da consciência próprios do delirium. A agitação pode dever-se a outras causas como acatísia induzida por neuroléticos, a ataques de pânico ou a mania [5] Os sintomas iniciais de delirium podem ser confundidos com ansiedade, depressão ou psicose. O delirium hipoactivo pode ser confundido com depressão ou as alucinações serem atribuídas a esquizofrenia, embora seja muito improvável que esta se apresente depois dos 40 anos [5].

O delirium associado a medo, ansiedade e sintomas dissociativos, como despersonalização, também devem ser distinguidos de transtorno de *stress* agudo, ansiedade e ataques de pânico. O transtorno de *stress* agudo desenvolve-se dentro do primeiro mês após exposição a um acontecimento intensamente traumático, como violação, abuso ou guerra [6]. Mais frequentemente nos doentes idosos, é a morte de uma pessoa chegada, da família ou amigo. Nestes casos, a perturbação do sono, o comportamento irritável, a hipervigilância, problemas de concentração e respostas exageradas de susto podem ser confundidas com delirium. O mesmo pode acontecer na ansiedade aguda e nos ataques de pânico [6].

No entanto, em qualquer doente com início agudo de agitação, alteração da função cognitiva, alteração da atenção ou flutuações no nível de consciência, deve ser considerado o diagnóstico de delírium. É um erro comum concluir que um sintoma psicológico novo é funcional sem excluir completamente causas orgânicas possíveis.

Etiologia

O DSM-5 reconhece sete categorias de diagnóstico [6]:

1. Delírium por intoxicação de uma substância
2. Delírium por suspensão de uma substância
3. Delírium induzido por medicação
4. Delírium devido a outra situação médica
5. Delírium devido a múltiplas etiologias
6. Outros delírium especificado
7. Delírium inespecífico

As causas específicas possíveis de delírium são múltiplas (quadro 3). No cancro avançado é muitas vezes multifactorial e, nesta circunstância, é a regra e não a excepção. O delírium pode dever-se a efeito directo do cancro no SNC: tumor cerebral primário, metástases cerebrais, convulsões; ou por acção indirecta da doença ou do tratamento: encefalopatia metabólica devida a falência de órgão, alterações electrolíticas, efeitos laterais de agentes quimioterapêuticos (metotrexato, fluorouracilo, vincristina, vinblastina, bleomicina, BCNU, cisplatina, asparaginase, procarbazina), radioterapia, corticosteróides, opióides, anticolinérgicos, antieméticos, antivíricos, anormalidade hematológicas, deficiências nutricionais, síndromes paraneoplásicas. Dado o grande número de fármacos que os doentes muitas vezes requerem e o estado de fragilidade neuropsicológica, mesmo a introdução de fármacos correntes podem induzir delírium. A maioria dos doentes que recebem os agentes quimioterápicos indicados atrás não desenvolve efeito significativos no SNC. No entanto, os efeitos produzidos pelos corticosteróides são relativamente frequentes e o seu espectro inclui labilidade menor

do humor, alterações afectivas (mania ou depressão), alterações cognitivas (demência irreversível) e delirium (psicose dos esteróides); ocorrem com mais frequência com doses altas e geralmente desenvolvem-se dentro das primeiras 2 semanas do tratamento, mas podem ocorrer em qualquer altura e com qualquer dose, mesmo na fase de retirada dos corticosteróides. Doenças psiquiátricas ou perturbações anteriores com os esteróides não são bons indicadores de susceptibilidade. As alterações são rapidamente reversíveis com a redução ou a interrupção das doses [12].

Quadro 3. Causas de delirium

- Hipertensão intracraniana:
 - Tumor - primário ou metastático
 - Traumatismo
 - Hidrocefalia
 - Hipoxia
 - Infecção
 - Fármacos
 - Anticolinérgicos (hot as a hare, red as a beet, dry as a bone, blind as a bat and mad as a hatter)
 - Anti-histamínicos (difenidramina, hidroxizina)
 - Antiespasmódicos (beladona, difenoxilato)
 - Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina)
 - Fenotiazinas (haloperidol, torazina, tioridazina)
 - Antiparkinsonianos (bentropina, trihexifenidril)
 - Antiarrítmicos (quinidina, disopiramina, amiodarona, lidocaína)
 - Sedativos-hipnóticos: Benzodiazepinas (flurazepam, diazepam), Barbitúricos, Hidrato de cloral
 - Anti-hipertensores (propranolol, metildopa, reserpina)
 - Quimioterapia (metotrexato, fluorouracilo, vincristina, vinblastina, bleomicina; BCNU, cisplatina, asparaginase, procarbazona)
 - Antibióticos (aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas)
 - Estimulantes do SNC
 - Bloqueadores H₂ (cimetidina)
 - Opióides
 - Esteróides
 - Antieméticos (metoclopramida)
 - Antivíricos
 - Lítio
 - Levodopa
 - AINE
 - Alterações metabólicas
 - Hipercalcemia, hiponatremia, uremia, insuficiência hepática, hipoglicemia, cetoácidos, hipotiroidismo e outras alterações endócrinas
 - Reacções psicóticas à doença
 - Avitaminose
 - Alterações hematológicas: anemia grave, coagulopatia, elevação extrema dos leucócitos
 - Alterações de eliminação: obstipação, retenção urinária
 - Depressão
 - História de álcool ou outras drogas sugerindo a possibilidade de síndrome de abstinência
 - S. paraneoplásicos
-

Avaliação

O principal objectivo da avaliação dos doentes com delirium é detectar uma causa potencialmente reversível. No entanto, o delirium nos doentes com cancro avançado tem algumas particularidades: a maioria das vezes a etiologia é multifactorial, pelo que, por vezes, quando se descobre uma causa possível a situação clínica não se altera com a sua correcção. Nos doentes com cancro avançado na fase final, descobre-se uma causa em menos de 50% dos doentes com delirium, embora em fases menos avançadas se possa fazer numa percentagem maior de casos [5]. No entanto, deve formular-se sempre um diagnóstico diferencial mesmo nos últimos dias de vida, embora os estudos necessários se devam limitar aos doentes que possam efectivamente vir a beneficiar deles, devendo as decisões ser consistentes com os objectivos globais do tratamento. A história e o exame físico são os passos mais importantes. É importante tentar estabelecer o curso da alteração do estado mental, e a sua relação com possíveis factores causadores como alterações da medicação, procurar sinais de infecção aguda, de abdómen agudo e desidratação, e realizar um exame neurológico cuidadoso. Se o delirium é muito recente é necessário excluir retenção urinária ou de fezes.

O tipo de delirium pode dar algumas pistas sobre a sua causa. O delirium hiperactivo agitado aparece associado, por exemplo, a síndromes de abstinência (benzodiazepinas, álcool) e a anticolinérgicos. Enquanto o delirium hipoactivo se associa, por exemplo, a encefalopatias (hepática, metabólicas), intoxicação por sedativos (ex. benzodiazepinas) ou hipoxia [2].

Pode ser necessário realizar estudo analítico dirigido: hemograma, electrólitos, ureia, creatinina, glicose, cálcio, fósforo, enzimas hepáticas, análise de urina, Rx de tórax e culturas seleccionadas (quadro 4).

Quando, com o estudo indicado, não se detectam causas deve considerar-se ainda em doentes seleccionados: magnésio, função da tireóide, vitamina B12, níveis de fármacos, rastreio toxicológico, amónia, gases do sangue (se houver evidência de processo pulmonar), electrocardiograma (em

doentes com suspeita de doença cardíaca), punção lombar (doentes febris com sinais de meningite ou para excluir carcinomatose meníngea), electroencefalograma (para o diagnóstico de convulsões ocultas e para diferenciar delirium de doenças psiquiátricas funcionais).

Quadro 4. Avaliação do delirium

- História e exame físico: tentar estabelecer o curso da alteração do estado mental, e a sua relação com possíveis factores precipitantes como alterações da medicação, sinais de infecção aguda, sinais de abdómen agudo e exame neurológico cuidadoso.
 - Excluir retenção urinária ou de fezes, principalmente se o delirium teve início muito recentemente
 - Rever a medicação que o doente realiza
 - Estudo analítico dirigido: hemograma, electrólitos, ureia, creatinina, glicose, cálcio, fósforo, enzimas hepáticas
 - Pesquisa de infecções, nomeadamente ocultas: análise de urina, Rx tórax, culturas seleccionadas
- Se a causa permanecer indeterminada considerar em casos seleccionados:
- Análises: Magnésio, função da tireóide, vitamina B12, níveis de fármacos, rastreio toxicológico, amónia
 - Gases do sangue: em doentes com dispneia, taquipneia, processo pulmonar agudo ou história de doença pulmonar significativa
 - ECG: em doentes com dor torácica, dispneia ou história de doença cardíaca
 - Punção lombar: em doentes febris com sinais de meningite
 - TAC ou RM: nos doentes com sinais focais novos ou história ou sinais de traumatismo craniano
 - Electroencefalograma: para o diagnóstico de convulsões ocultas e para diferenciar delirium de doenças psiquiátricas funcionais
-

A TAC e a RM têm importância quando há sinais focais. Há outras opiniões quanto ao papel destas técnicas de imagem cerebral, mas é improvável que doentes sem sinais focais novos tenham alterações clinicamente importantes na TAC ou RM [13].

Prevenção

Para a prevenção do delirium é necessário ter atenção à medicação que pode provocar ou contribuir para a sua ocorrência, como as benzodiazepinas ou os anticolinérgicos. É importante o controlo de outros sintomas, nomeadamente a dor. Igualmente importante é, por outro lado, evitar os sintomas de privação de fármacos ou drogas que os doentes usavam, como as benzodiazepinas e o álcool. É importante manter a orientação para o ambiente, sobretudo nos doentes internados, que se encontram em locais desconhecidos. A atenção à alimentação e à hidratação são aspectos importantes dos cuidados, excepto nos últimos dias de vida, em que a capacidade de ingestão naturalmente se reduz. No caso da hidratação, podem-se aproveitar os momentos da toma da medicação oral, ou por sonda nos doentes que as usam, para administrar líquidos, podendo usar-se 150 a 200 mL em cada momento de administração da medicação, se for possível. Nos doentes com dificuldades de visão ou de audição

os óculos e as próteses auditivas podem ser fundamentais. Outro aspecto importante é a manutenção da mobilidade dentro das possibilidades dos doentes. Para isso, é necessário evitar a contenção dos doentes, mas também, tanto quanto possível, outros dispositivos que limitem a mobilidade, como soros, oxigénio, dispositivos de monitorização, etc. A presença de um familiar com o doente pode ter um efeito benéfico na prevenção do delirium. A atenção aos pródromos (ver atrás), procurando estabelecer a sua causa e corrigi-la, se possível, para evitar a sua progressão.

Não há dados que apoiem o uso de neurolépticos para a prevenção do delirium [14].

Tratamento

O tratamento geral do delirium consiste em procurar as causas subjacentes, em corrigir esses factores e no tratamento dos sintomas. A reversibilidade do delirium depende da causa calculando-se que cerca de 33% dos episódios de delirium sejam reversíveis [15]. Quando se deve a desidratação, hipercalcemia ou a fármacos, é potencialmente mais reversível do que se dever a insuficiência hepática ou a hipoxemia. Nos doentes que desenvolvem delirium relacionado com o uso dos opióides, muitas vezes não é possível suspendê-los ou reduzir a dose sem que haja um descontrolo da dor, mas a mudança para outro opióide pode resolver a situação. No entanto, muitas vezes no cancro avançado não é possível corrigir as causas.

Quadro 5. Medidas não farmacológicas para o controlo do delirium

- Quarto calmo e bem iluminado com objectos familiares, um calendário ou um relógio, fotografias de familiares, e a presença da família.
 - Continuidade do tratamento entre o doente e a equipa com o uso dos mesmos enfermeiros se possível.
 - Rotina diária estruturada com horas regulares para refeições, banho e exercício, e alterações mínimas do quarto. Orientação do doente para tempo, espaço, pessoas e estado físico.
 - As actividades devem ser realizadas cedo e os estímulos reduzidos no final da tarde, usando música suave e desligando a televisão.
 - Não usar cafeína ou medicação que perturbe o ciclo sono-vigília.
 - Controlo dos outros sintomas.
 - Em períodos de ilusões ou alucinações não é realista argumentar. Em vez disso, deve procurar-se tranquilizar o doente, desviar-lhe a atenção e atender ao que está por detrás das alucinações ou das ilusões.
-

Tratamento não farmacológico

As medidas para ajudar a reduzir a ansiedade e a desorientação podem incluir um quarto calmo e bem iluminado com objectos familiares, um calendário ou um relógio, e a presença da família (quadro 5). O

uso de meios de contenção deve ser evitado porque em geral aumentam a ansiedade dos doentes e por ser um factor de risco para a persistência do delirium na altura da alta [5].

Tratamento farmacológico

Uma revisão Cochrane recente não concluiu que os neurolépticos sejam significativamente mais eficazes do que o placebo em doentes terminais dentro de 24 a 48 horas, podendo até agravá-lo ligeiramente. Os estudos existentes e em que se baseou a revisão eram em geral de má qualidade [16]. Outra revisão sistemática, concluiu que os dados recentes não apoiam o uso do haloperidol ou antipsicóticos de segunda geração, por rotina, para tratar o delirium em doentes adultos [17]. Um artigo recente, em que três especialistas responderam independentemente à pergunta sobre se os neurolépticos devem ser usados nos doentes com delirium vistos em cuidados paliativos, todos chegaram à conclusão de que devem ser identificadas possíveis causas reversíveis e tentar as medidas não farmacológicas; também concordaram que os neurolépticos devem ser usados em doentes com delirium hiperativo ou misto, quando as outras medidas falham, e nos doentes com uma sobrevivência esperada de apenas alguns dias, nos quais não há tempo para tentar outras medidas [14]. O tratamento farmacológico é, assim, em grande parte dirigido pela experiência clínica e, não devendo ser usado por rotina, deve-se ter em conta o *distress* que o delirium causa, como a agitação, paranoia e alucinações que possam pôr em risco o doente, os profissionais, familiares, visitantes, e o impedimento que cause à prestação de cuidados.

O haloperidol é um neuroléptico e um bloqueador potente da dopamina; é o fármaco de primeira linha mais frequentemente usado para o tratamento do delirium em doentes com doença avançada devido à sua eficácia, segurança relativa e versatilidade, isto é, tem poucos efeitos anticolinérgicos, tem efeitos cardiovasculares mínimos, não tem metabolitos activos e pode ser administrado por diferentes vias [5]. No entanto, pode prolongar o intervalo QT, constituindo assim um risco para *torsade de pointes*, quando administrado por via IV. Quando há agitação é geralmente necessário utilizar fármacos por via parentérica (quadro 6). Nas outras situações ou depois de controlada a agitação pode usar-se a via

oral, se possível. As doses parentéricas têm aproximadamente o dobro da potência das doses orais. Geralmente não é necessário exceder os 20 mg de haloperidol em 24 horas, mas já têm sido usadas doses muito mais altas.

A clorpromazina tem uma acção mais sedativa do que o haloperidol o que pode ser útil em algumas situações como para controlar a agitação ou para induzir o sono nestes doentes. A clorpromazina produz efeitos anticolinérgicos e hipotensivos. Uma revisão da Cochrane Library da terapêutica farmacológica do delirium identificou apenas um estudo com qualidade suficiente para se poderem tirar algumas conclusões [18]. Nesse estudo, que incluiu 30 doentes com SIDA, concluiu-se que o haloperidol e a clorpromazina são igualmente eficazes no tratamento do delirium, embora a clorpromazina piore a função cognitiva com o tempo, não tendo este dado sido considerado significativo. Portanto, o haloperidol será o fármaco mais adequado, sendo a clorpromazina uma alternativa aceitável. No entanto, estes dados devem ser considerados com prudência visto que o estudo inclui poucos doentes, pelo que os dados são insuficientes.

Outra revisão Cochrane detectou estudos que compararam a eficácia e a incidência de efeitos laterais do haloperidol com os antipsicóticos atípicos risperidona e olanzapina [19]. Concluiu-se que estes antipsicóticos são tão eficazes no controlo do delirium como o haloperidol. Também se concluiu que doses de haloperidol superiores a 4,5 mg por dia tendem, a produzir efeitos extrapiramidais mais frequentemente do que os antipsicóticos atípicos, mas doses inferiores a 3,5 mg por dia não resultaram numa frequência maior desses efeitos.

O valproato mostrou-se promissor no tratamento do delirium. Os presumíveis mecanismos de acção incluem a modulação de vários neurotransmissores, como o GABA, a dopamina, o glutamato e a acetilcolina, e os níveis aumentados de melatonina [7]. Pode proporcionar benefícios secundários aos doentes com delirium com comorbilidades como abstinência de álcool, história de traumatismo cerebral e transtornos do humor. Deve ser evitado em doentes com disfunção significativa das funções hepática

Quadro 6. Controlo farmacológico do delirium

Fármaco	Dose diária	Via	Efeitos indesejados	Interações	Ajustamento de dose
Haloperidol	0,5 a 30 mg; à noite ou divididas de 8 a 12 horas	O, SC, IV, IM	Extrapiramidais, como discinesia tardia, hipotermia, sedação, hipotensão, alterações da função hepática, síndrome maligna dos neurolépticos, agravamento da doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy. Prolongamento do intervalo QT por via IV.	Potenciação dos efeitos sedativos produzidos pelo álcool e outros depressores do SNC. Efeitos extrapiramidais aumentados pelo lítio. A carbamazepina reduz a concentração para cerca de metade	Não são necessários ajustamentos nas insuficiências renal (IR) e hepática (IH).
Olanzapina	2,5 a 20 mg à noite	O	Sonolência e aumento do peso, xerostomia, obstipação, hipotensão ortostática, agitação, nervosismo, tonturas e edemas periféricos.	Potenciação dos efeitos sedativos produzidos pelo álcool e outros depressores do SNC. Diminuição das concentrações plasmáticas pelo omeprazol, carbamazepina, rifampicina e tabaco.	Não são necessários ajustamentos nas IR e IH
Risperidona	0,5 a 10 mg à noite	O	Insónia, agitação, ansiedade, cefaleias, perturbações do movimento, sonolência e aumento de peso, fadiga, tonturas, alterações da concentração, visão turva, dispepsia, náuseas e vômitos, obstipação, disfunção sexual, incluindo priapismo e disfunção erétil. Devido ao aumento da mortalidade e de acidentes cerebrovasculares não deve ser usada como primeira linha em idosos com demência.	A carbamazepina reduz a concentração da risperidona e do seu metabolito activo a 9-hidroxisperidona. A fluoxetina pode aumentar a concentração da risperidona e do seu metabolito.	Evitar IR
Quetiapina	12,5 de 12/12 horas, até 300 mg por dia	O	Sonolência, tonturas, xerostomia, obstipação, leucopenia, taquicardia hipotensão ortostática, edemas periféricos, elevação das transaminases	Concentrações aumentadas pelos inibidores da CYP 3A4, como antifúngicos e macrólidos. Concentradas diminuídas pelos indutores da CYP 3A4, como a carbamazepina e a fenitoína.	Não necessários na IR, aumentar lentamente na IH
Clorpromazina	12,5 a 300 mg cada 4 a 12 horas	O, IM, IV	Visão turva, perturbações do movimento, hipotensão, obstipação, sonolência e xerostomia, discinesia tardia, alterações da micção, retenção urinária, náuseas e vômitos, galactorreia, erupção cutânea.	Potenciação dos efeitos sedativos produzidos pelo álcool e outros depressores do SNC. Intensifica a acção e os efeitos laterais dos hipotensores e anticolinérgicos. Como outros neurolépticos, pode resultar em convulsões com o tramadol. Pode aumentar as necessidades de insulina dos diabéticos. Os inibidores da recaptção da serotonina e os barbitúricos podem reduzir a semivida da clorpromazina.	Dada a escassez de informação deve usar-se com cuidado em doentes com IR ou IH.
Levomepromazina	6,25 a 200 mg O ou 6,25 a 100 SC	O, SC, IV	Sonolência, hipotensão postural, efeitos anticolinérgicos e síndrome maligna dos neurolépticos	Potenciação dos efeitos sedativos produzidos pelo álcool e outros depressores do SNC. Potencia o efeito dos hipotensores.	Reduzir a dose na IR. Na IH iniciar com doses baixas e titular lentamente
Aripiprazol	5 mg 2 x/dia, até 30 mg	O	Acatisia, cefaleias, insónia, ansiedade, náuseas e vômitos, obstipação, fadiga, xerostomia.	Concentrações aumentadas pelos inibidores da CYP 3A4 e da 2D6. Concentradas diminuídas pelos indutores da CYP 3A4.	Não são necessários ajustamentos nas IR e IH
Valproato	150 a 250 mg, 3x/d, até 2500 mg/d	O	Intolerância gástrica, queda de cabelo, sonolência, tremor postural, insuficiência hepática, pancreatite.	Os antibióticos carbapenémicos podem reduzir a concentração do valproato em 85-90% e o aumento de dose não resolve. Devem usar-se outros antibióticos nos doentes a fazerem valproato.	Reduzir a dose na IR. Não administrar na IH

e pancreática e em doentes com hemorragia activa ou trombocitopenia; antes de iniciar o tratamento com ácido valpróico devem avaliar-se o hemograma e a função hepática e depois monitorizar-se. Devem monitorizar-se os níveis de amónia, porque a hiperamonemia pode contribuir para a encefalopatia hepática, confundindo assim os sintomas de delirium [7]. Após o controlo do delirium pode reduzir-se a dose em 250 a 500 mg por dia até à interrupção. Os níveis de ácido valpróico podem ser aumentadas pela aspirina, ibuprofeno, cimetidina e eritromicina.

O aripiprazol é um antipsicótico derivado da quinolona que actua como estabilizador do receptor D2. O grau de bloqueio da dopamina varia em resposta aos níveis de dopamina. A estabilização do receptor leva a um menor potencial para sintomas extrapiramidais, sedação e elevação dos níveis de prolactina sérica em comparação com outros antipsicóticos [20]. O metabolismo do aripiprazol ocorre no fígado por N-desalquilação, hidroxilação e desidrogenação pelas CYP 3A4 e 2D6. Não é necessário ajustar a dose na presença de insuficiência renal ou hepática. Pode usar-se no delirium associado a demência e associado ao cancro, tanto hiper com hipoactivo, embora neste se requeira mais investigação. Em comparação com o haloperidol, no delirium hiperactivo, a sua eficácia é igual, mas com menor incidência de sintomas extrapiramidais. Pode-se considerar o seu uso quando não houver resposta ao haloperidol ou o haloperidol estiver contraindicado ou se os antipsicóticos de 2ª geração não se mostrarem eficazes [20]. A dose deve começar nos 5 mg por dia em dose única e subir gradualmente com base na resposta clínica. As doses publicadas vão até aos 30 mg/dia. Têm sido usadas doses de resgate de outros antipsicóticos como o haloperidol.

O ralmeteom é um agonista do receptor da melatonina pode ser uma alternativa para o tratamento do delirium, mas não há ainda estudo de qualidade que permitam recomendá-lo. Não tem efeitos indesejáveis significativos [7].

A dexmedetomidina é um agonista dos receptores adrenérgicos α_2 pode ter um papel no delirium hiperactivo usado em infusão subcutânea contínua, na dose de 0,3 a 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, arredondada para os 10 μg mais próximos [21,22].

As deficiências nutricionais, em particular das vitaminas B, associam-se a delirium. A deficiência de tiamina pode levar a um espectro de alterações do estado mental, incluindo a encefalopatia de Wernicke (tríade de nistagmo, oftalmoplegia e alterações mentais), a síndrome de Korsakoff (alterações irreversíveis da memória, geralmente como consequência de uma encefalopatia de Wernicke não tratada) e delirium [7]. A causa mais comum da deficiência de tiamina é o alcoolismo, outras patologias que podem causar deficiências nutricionais são os cancros da cabeça e pescoço e cancros digestivos. Se se suspeitar de deficiência de tiamina, os doentes devem ser tratados com 250 mg/dia de tiamina IV por 3 a 5 dias [7]. A suplementação de tiamina deve incluir a repleção de magnésio, porque o magnésio é necessário para a conversão de tiamina na sua forma activa o pirofosfato de tiamina [7].

O metilfenidato tem sido usado no delirium hipoactivo com algum sucesso a avaliar pela melhoria nas pontuações obtidas no MEEM [23]. Num estudo a dose inicial foi de 10 mg/d de manhã, com aumentos de 5 mg tendo como limites a melhoria da situação e a tolerância. As doses foram administradas no início e no fim da manhã. No entanto, os dados sobre o metilfenidato no tratamento do delirium hipoactivo são escassos e pode haver o risco de precipitar agitação ou exacerbar os sintomas psicóticos [5].

As benzodiazepinas podem agravar o delirium. No entanto, podem ser eficazes em situações particulares como quando associadas a neurolépticos (ver abaixo) ou na agitação associada à privação de benzodiazepinas ou do álcool [24]. De entre as benzodiazepinas, o midazolam SC ou IV é o mais usado, embora o lorazepam e o diazepam também se possam usar.

Se se atingir o controlo do delirium, os fármacos devem reduzir-se lentamente e, se possível, suspendê-los

Controlo do sono

A normalização do sono à noite pode ser difícil, porque há uma tendência para a inversão do ciclo sono-vigília com tendência a agravar-se a agitação psicomotora. As benzodiazepinas como já foi

referido podem agravar o delirium pelo que se o sono, por elas induzido, não for profundo e contínuo podem ter um efeito contrário ao desejado.

Para o controlo do sono especificamente podem usar-se neurolépticos mais sedativos do que o haloperidol, como a clorpromazina ou a levomepromazina. A trazodona, um antidepressivo com intensa acção sedativa, pode também ser útil para induzir o sono nestes doentes.

Controlo de urgência da agitação

Os sedativos como as benzodiazepinas podem agravar o delirium. No entanto, podem ser necessários para o controlo da agitação geralmente em conjunto com o haloperidol. Nos últimos dias de vida o delirium é a principal causa de sedação [23]. Um protocolo eficaz e seguro para o controlo de urgência da agitação é descrito no quadro 7. Com este protocolo a maioria dos doentes necessita apenas da primeira dose e mais de 90% não necessita mais do que a segunda.

Outras alternativas existem como a levomepromazina, o fenobarbital e mesmo o propofol. Estas alternativas têm lugar também quando é necessário manter o doente sedado como único meio de manter o doente tranquilo.

Quadro 7. Controlo de urgência da agitação

A. Doente sem acesso venoso

Haloperidol – 5mg IM + Midazolam – 5 mg IM
30 minutos depois se a situação não estiver controlada:
Haloperidol – 2 mg SC + Midazolam – 5 mg SC; até 2 doses
Depois, se a situação ainda não estiver controlada:
Midazolam 5 mg SC de 1/1 hora até ao controlo da situação.

Se após o controlo da situação o doente voltar a ficar agitado, verificar quanto tempo decorreu desde a última dose do protocolo. Se tiverem decorrido mais de 2 horas recomeçar do princípio, se tiverem decorrido menos prosseguir o protocolo a partir do ponto em que se estava.

B. Doente com acesso venoso

Haloperidol 2 mg IV + Midazolam – 2 mg IV, seguido de 1 mg por minuto até ao encerramento das pálpebras.

Referências

1. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med* 2013;27:486-498.

2. Smith MJ, Breitbart WS, Platt MM. A critique of instruments and methods to detect, diagnose and rate delirium. *J Pain Symptom Manage* 1994;10:35-77.
3. European Delirium Association, American Delirium Society. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Medicine* 2014,12:141.
4. Caraceni A, Simonetti F. Palliating delirium in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:164-172.
5. Breitbart W, Alici Y, Agitation and delirium at the end of life. *JAMA* 2008;300:2898-2910.
6. Kirpinar I. Delirium: Clinical Features, Diagnosis and Differential Diagnosis. In: Isik, A., Grossberg, G. (eds) *Delirium in Elderly Patients*. Springer, Cham.2018.
7. Thom RP, Levy-Carrick NC, Phil M, Bui M, Silbersweig D. Delirium. *Am J Psychiatry* 2019;176:786-793.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
9. Inouke SK, van Dick CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Howwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-948.
10. Breitbart W, Rosenfield B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:128-137.
11. Samala RV, Parala-Metz A, Davis MP. Nonconvulsive Status Epilepticus in a Palliative Care Unit: When Delirium Is a Seizure. *Am J Hospice Palliat Med* 2015;32: 243-247.
12. Breitbart W, Passik SD. Psychiatric aspects of palliative care. Em Doyle D, Hanks GWC, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press, 3^a ed. 2004:746-771.
13. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly patients. *Am J Med* 1994; 97:278-88.

14. Hui D, Agar M, Maeda I. Should Neuroleptics Be Used in Patients with Delirium Seen by Palliative Care? *J Pain Symptom Manage* 2023;65:e81–e85.
15. Shuster JL. Delirium, confusion and agitation at the end of life. *J Palliat Med* 1998;1:177-186.
16. Finucane AM, Jones L, Leurent B, Sampson EL, Stone P, Tookman A, Candy B. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD004770.
17. Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, Needham DM. Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2019;171:485-495.
18. Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for delirium in terminally ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.
19. Lonergan E, Britton A, Willer T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2.
20. Prommer E. Aripiprazole: A New Option in Delirium. *Am J Hospice Palliat Med* 2017;34:180-185.
21. Thomas B, Lo WSA, Nangati Z, Barclay G. Dexmedetomidine for hyperactive delirium at the end of life: An open-label single arm pilot study with dose escalation in adult patients admitted to an inpatient palliative care unit. *Palliat Med* 2021;35:729-737.
22. Komasaawa N, Kimura Y, Hato A, Ikegaki J. Three successful cases of continuous dexmedetomidine infusion for the treatment of intractable delirium associated with cancer pain. *Masui* 2013; 62:1450-1452.
23. Gagnon B, Low G, Scheier G. Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. *Rev Psychiatr Neurosci* 2005;30:100-107.
24. Hui D. Benzodiazepines for agitation in patients with delirium: selecting the right patient, right time, and right indication. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018;12:489-494.

