

A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DE DELIRIUM COM PSICOFÁRMACOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

THE EFFICIENCY OF TREATING DELIRIUM WITH PSYCHOTROPIC DRUGS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Laura Evangelista Rocha¹
Martin Bensiman da Silva Fontenelle Pereira²
Luan Tardem Veloso Teixeira³
Dávila Alves Rocha⁴
João Gabriel Pereira Nogueira⁵
Carmine Martuscello Neto⁶

RESUMO: Psicofármacos fazem parte de um grupo de medicamentos empregados no tratamento de condições que afetam a saúde mental transtorno de ansiedade, depressão, insônia, transtornos psicóticos, delirium, receitados de acordo com o diagnóstico, características do paciente, riscos e benefícios e, na maioria dos casos, são prescritos no tratamento em conjunto com a psicoterapia, alterando a conduta, percepção e consciência. Trata-se de delirium o distúrbio agudo, transitório e geralmente reversível, tendo um curso flutuante com alteração cognitiva, bem como distúrbio de atenção e consciência. Objetiva-se com este trabalho diante de uma revisão integrativa de literatura compreender a eficácia do uso dos psicofármacos nos pacientes em delirium, com um grau de fragilidade e comorbidade avançado, diante da cautela que se faz necessária para a utilização dos antipsicóticos, uma vez que eles podem causar efeitos adversos no paciente. Para elaboração deste estudo houve uma busca através das bases de dados National Library of Medicine PubMed e Cochrane por meio dos descritores “antipsychotic”, “delirium”. Esta revisão integrativa se constituiu através das seguintes etapas: delimitação do tema; definição dos critérios de inclusão e exclusão; retirada dos dados dos artigos; estudos obtidos; análise dos estudos bem como a elaboração dos resultados. Usaram-se como critérios para inclusão os artigos publicados nos últimos 10 anos 2013-2023; ensaio clínico; ensaio clínico controlado e artigos gratuitos. Como critérios de exclusão dos artigos tiveram estudos duplicados e sem relação com a temática. Este trabalho teve como resultado uma busca no total de 2.209 artigos. Foram encontrados 2.132 artigos na base de dados PubMed e 77 artigos na base de dados Cochrane. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 22 artigos na base de dados PubMed e 3 artigos na Cochrane, com 10 ensaios clínicos, 12 ensaio clínicos controlados, todos os artigos são textos gratuitos e publicados nos últimos 10 anos. Conclui-se que há eficácia no uso dos psicofármacos em pacientes em delirium, porém existe uma necessidade de cautela neste uso, pois esses psicofármacos causam reações adversas ao paciente.

710

Palavras-chave: Antipsychotic. Delirium. Saúde Mental.

¹Discente Universidade de Vassouras.

²Discente Universidade de Vassouras.

³Discente Universidade de Vassouras.

⁴Discente Universidade de Vassouras.

⁵Discente Universidade de Vassouras.

⁶Docente Universidade de Vassouras. Graduado na Universidade de Vassouras Carmine.

ABSTRACT: Psychotropic drugs are part of a group of medications used in the treatment of conditions that affect mental health anxiety disorder, depression, insomnia, psychotic disorders, delirium, prescribed according to the diagnosis, patient characteristics, risks and benefits and, in most cases, are prescribed in the treatment in conjunction with psychotherapy, changing the conduct, perception and consciousness. Delirium is the acute, transient and usually reversible disorder, having a fluctuating course with cognitive alteration, as well as disturbance of attention and consciousness. The objective of this study is an integrative literature review to understand the efficacy of the use of psychotropic drugs in patients in delirium, with a degree of frailty and advanced comorbidity, given the caution that is necessary for the use of antipsychotics, since they can cause adverse effects in the patient. For the elaboration of this study there was a search through the National Library of Medicine PubMed and Cochrane databases through the descriptors "antipsychotic", "delirium". This integrative review was constituted through the following steps: delimitation of the theme; definition of inclusion and exclusion criteria; removal of data from articles; studies obtained; analysis of the studies as well as the elaboration of the results. Articles published in the last 10 years 2013-2023 were used as inclusion criteria; clinical trial; controlled clinical trial and free articles. As exclusion criteria of the articles had duplicate studies and no relation to the theme. This work resulted in a total search of 2,209 articles. A total of 2,132 articles were found in the PubMed database and 77 articles in the Cochrane database. After applying the inclusion and exclusion criteria, 22 articles were selected in the PubMed database and 3 articles in Cochrane, with 10 clinical trials, 12 controlled clinical trials, all articles are free texts and published in the last 10 years. It is concluded that there is efficacy in the use of psychotropic drugs in patients in delirium, but there is a need for caution in this use, because these psychotropic drugs cause adverse reactions to the patient.

Keywords: Antipsychotic. Delirium. Mental Health.

INTRODUÇÃO

Os psicofármacos são agentes químicos que atuam sobre o sistema nervoso central (SNC) e estão em condições de alterar diversos processos mentais, gerando alterações na conduta, na percepção e na consciência. Trata-se de substâncias químicas, naturais ou sintéticas, elas também excitam, deprimem ou provocam perturbações, podendo causar dependência físico-psíquica e somam para a ocorrência de eventos contrários aos usuários¹.

Faz-se necessário, como parte de uma ação terapêutica no âmbito psicossocial um tratamento através de medicamento, que procura diminuir os sintomas que prejudicam as patologias psiquiátricas com o intuito de se readaptar à realidade, tal tratamento se inicia com a introdução do uso dos neurolépticos². Nem todos os psicofármacos são antipsicóticos, porém, todo antipsicótico é um psicofármaco².

Os psicofármacos, assim como todos os medicamentos, precisam ser usados de maneira racional, sabendo que os mesmos podem produzir diversos efeitos adversos, causar dependência e o seu uso contínuo criar vários problemas à saúde, uma vez que tal uso cresce a cada dia, se

tornando o recurso terapêutico mais usado para o tratamento, como por exemplo, em pacientes com delirium³.

Sendo assim, a psicologia passa a não mais basear-se no tratamento somente da loucura, mas também a cuidar e medicar pessoas com a saúde mental preservada passando apenas por um delirium, que é uma síndrome de início agudo que diminui a consciência e altera as funções cognitivas, associados a uma causa fisiopatológica³. Entende-se então, que tendo qualquer sinal de sofrimento psíquico, trata-se como sendo uma patologia, necessitando então do uso de psicofármaco⁴.

É necessário que tenha cautela no uso desses psicofármacos, permitindo ao paciente a medicação adequada bem como as doses correspondentes aos requisitos de cada paciente. O uso regular dos psicofármacos representa um dos maiores desafios no tratamento de pacientes que apresentam delirium em algum momento de alguma patologia clínica².

Delirium trata-se de uma alteração cognitiva estabelecida por início agudo, curso flutuante, distúrbios da consciência, atenção, orientação, memória, pensamento, percepção e comportamento, o estado se modifica em horas a dias. Pode transcorrer na forma hiperativa, hipoativa ou mista podendo intentar mais de 50% de idosos hospitalizados. Está relacionada a períodos longos de hospitalização, com maiores taxas de mortalidade e com maior taxa de institucionalização².

712

O delirium ocorre em pacientes com maior grau de fragilidade e maior número de comorbidades. O acontecimento aumenta com a idade, déficit cognitivo, fragilidade e seriedade da doença. Os maiores episódios de delirium acontece nos setores de emergência, unidades de cuidados intensivos e setores de pós-operatório⁵.

Ressalta-se que o delirium ocorre em pessoas com doenças médicas graves ou avançadas. Está relacionado às inúmeras consequências adversas, incluindo sofrimento significativo do paciente e da família⁵. É, habitualmente, uma condição multifatorial, da mesma forma das outras síndromes geriátricas, sendo desencadeada, em alguns casos, por um fator isolado, mesmo que tenha uma decorrência à inter-relação predisponente e fatores precipitantes⁶.

O delirium é reversível diante do uso desses psicofármacos que permitem um alívio rápido, eficaz e seguro. A fisiopatologia do delirium ainda não é bem entendida, estudos consideram a hipótese de um fator comum de um estado hiperdopaminérgico e hipocolinérgico perseverante, que pode ter sido desencadeado pelo estresse oxidativo e associado à excitotoxicidade⁶.

O diagnóstico de delirium é altamente clínico, realizado à beira do leito, por meio de avaliação cuidadosa e história clínica do paciente, relatada muitas vezes, por um familiar ou cuidador. O reconhecimento de delirium ainda é falho diante da atuação de alguns médicos¹.

Diante do exposto, nota-se que perante o diagnóstico da síndrome que tem uma relação a um dano, observando o desequilíbrio em curso entre neurotransmissores, torna-se indispensável à intervenção antipsicótica visando à solução rápida³.

Este trabalho justifica-se pela importância de compreender se há uma eficácia no uso dos psicofármacos em pacientes em delirium, diante do processo reversível do distúrbio das funções cognitivas, não sendo uma patologia permanente².

Diante disso, este trabalho objetiva-se, através de uma revisão integrativa de literatura, assimilar se há eficácia no uso dos psicofármacos em pacientes em delirium com um grau de fragilidade e comorbidade avançado, diante da cautela que se faz necessária para a utilização dos psicofármacos, uma vez que eles podem causar efeitos adversos no paciente.

METODOLOGIA

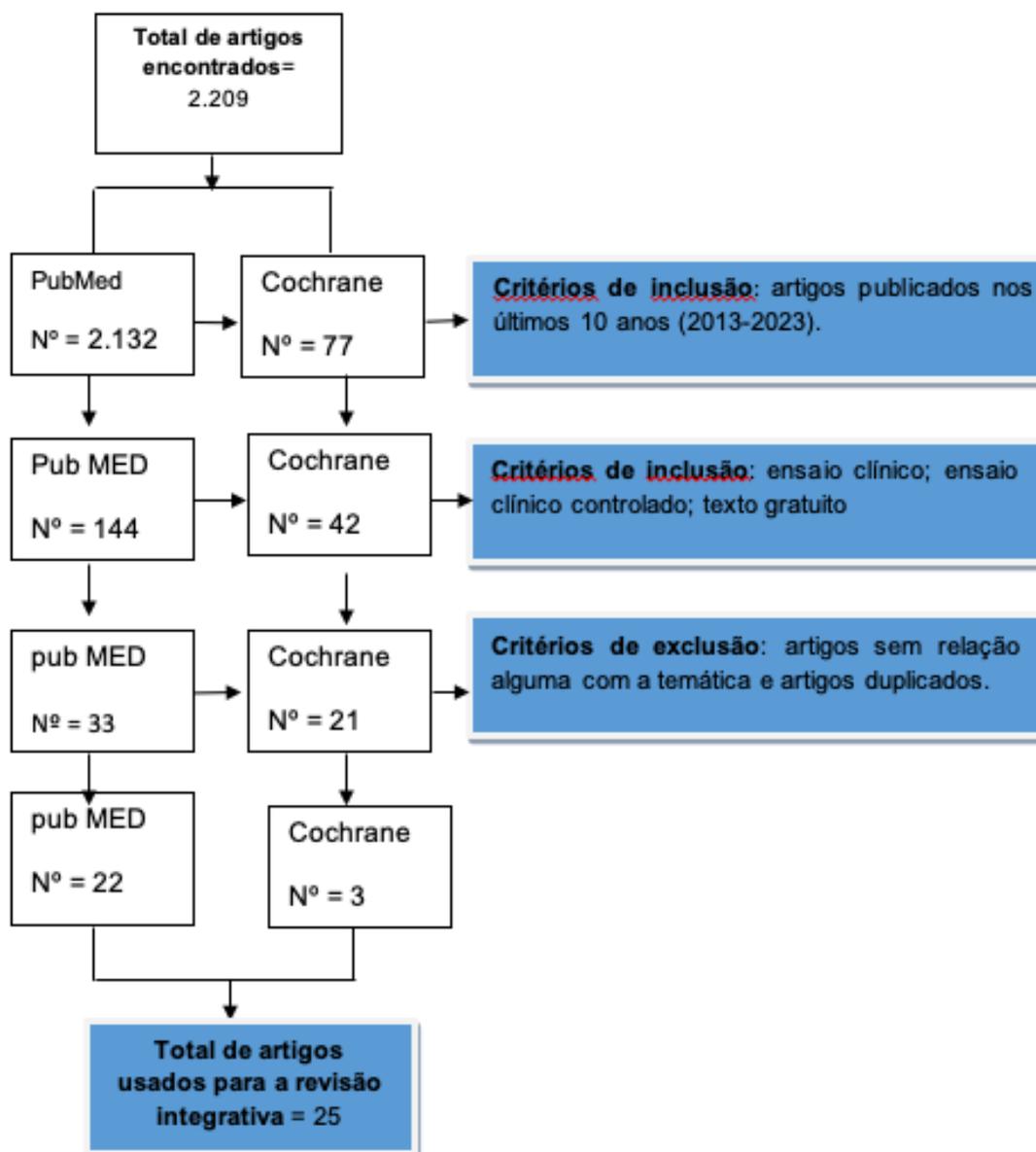
Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, através de uma abordagem qualitativa. Como base de dados foram utilizados o National Library of Medicine (PubMed) e Cochrane, 713 por meio dos descritores “antipsychotic”, “delirium”. Esta revisão integrativa se constituiu através das seguintes etapas: delimitação do tema; definição dos critérios de inclusão e exclusão; retirada dos dados dos artigos; estudos obtidos; análise dos estudos bem como a elaboração dos resultados.

Usaram-se como critérios para inclusão os artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023); ensaio clínico; ensaio clínico controlado e artigos gratuitos. Como critérios de exclusão dos artigos tiveram estudos duplicados e sem relação com a temática.

RESULTADOS

A busca teve um total de 2.209 artigos. Foram encontrados 2.132 artigos na base de dados PubMed e 77 artigos na base de dados Cochrane. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 22 artigos na base de dados PubMed e 3 artigos na Cochrane, conforme mostra a **Figura 1**. Dentre os artigos selecionados são 10 ensaios clínicos, 12 ensaio clínicos controlados, todos os artigos são textos gratuitos e publicados nos últimos 10 anos.

Figura 1: Fluxograma dos resultados dos artigos inclusos e excluídos para a revisão integrativa de literatura.



Fonte: A Autora (2023)

Dos estudos analisados, dezesseis mostraram que o uso dos psicofármacos em pacientes com *delirium* se mostra eficiente diminuindo a duração de tal *delirium*, porém, cinco estudos relataram pouco embasamento, necessitando de mais pesquisas que demonstrem a eficiência do uso de psicofármacos nesses pacientes. Foram analisados quatro artigos em que enfatizavam que o uso dos psicofármacos não tem utilidade, trata-se de alternativas sem eficácia no que diz respeito ao uso dos mesmos em pacientes com *delirium*. Os psicofármacos falados neste trabalho são: haloperidol, quetiapina, olanzapina, lorazepan, ziprazidona, rispripidona, midazolan e aripripazolol.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados deste estudo, por meio dos vinte e cinco artigos analisados, pode ser visto que há um espaço a ser preenchido, na literatura, com estudos e pesquisas que relatem mais sobre a eficácia do uso de psicofármacos em pacientes com delirium. Mas, diante da maioria dos artigos usados para a elaboração deste trabalho, notou-se que o uso dos psicofármacos tem eficácia e traz consigo um resultado positivo, principalmente no que diz respeito à duração do delirium no paciente. Discute-se o resultado, levando em consideração os psicofármacos mais usados que são: halopiredol, quetiapina, olanzapina, lorazepan, ziprazidona, risperidona, midazolam e aripripazolol⁴.

Tabela 1: Relação dos artigos selecionados diante do autor, ano de publicação, título, tipo de estudo e principais conclusões utilizados para a revisão integrativa.

Autor	Ano	Título	Tipo de estudo	Principais conclusões
Karalaplai, D. et al.	2022	Ventilação intraoperatória com baixo volume corrente e o risco de delirium codificado pela CID-10 e o uso de medicamentos antipsicóticos	Estudo clínico	O trabalho não mostrou relação da ventilação intraoperatória e o risco de delirium associado ao antipsicótico.
Lyu, X. J. et al.	2022	Um ensaio clínico aberto de haloperidol oral transmucoso e olanzapina oral transmucosa no tratamento de delirium terminal em casa.	Ensaio clínico.	Uso de haloperidol olanzapina, risperidona, quetiapina, aripripazolol são igualmente eficazes, outros medicamentos não mostraram efeito. Medidas não farmacológicas (comportamentais e educacionais) se mostram importantes para o manejo do delirium.
Hollinger, A. et al.	2021	Cetamina vs. haloperidol para prevenção de disfunção cognitiva e pós-operatório delirium: Um ensaio clínico duplo-cego randomizado multicêntrico controlado por placebo de fase IV	Ensaio clínico.	A maioria dos estudos estão desatualizados.
Thanapluetiwong, S. et al.	2021	Eficácia da quetiapina para prevenção de delirium em pacientes idosos hospitalizados	Ensaio clínico.	A quetiapina da mesma forma que os outros antipsicóticos atípicos, são eficazes.

Van der Vorst, et al.	2020	Olanzapina Versus Haloperidol para Tratamento de Delirium em Pacientes com Câncer Avançado	Ensaio clínico	Haldol é a droga de escolha para delirium apesar da baixa evidência, olanzapina e haldol deve ser usado em pacientes com delirium que estão em estresse e agitação. Sugere que pacientes em uso de haldol e risperidona ao invés de placebo tiveram mais sintomas e foi necessário mais doses de midazolam.
Hui, D. et al.	2020	Estratégias neurolépticas para agitação terminal em pacientes com câncer e delirium em uma unidade de cuidados paliativos agudos: um estudo randomizado de centro único, duplo-cego, grupo paralelo.	Ensaio clínico	Neurolépticos podem reduzir os sintomas de agitação no delirium.
Finucane, A. M. et al.	2020	Terapia medicamentosa para delirium em adultos com doenças terminais.	Ensaio clínico	O tratamento através de medicamentos, faz-se importante, principalmente, em pacientes terminais.
Burry, L. et al.	2019	Intervenções farmacológicas para o tratamento do delirium em adultos criticamente enfermos	Ensaio clínico	As alternativas não farmacológicas não trazem resultados para o tratamento do delirium, mas o autor ressalta que, quando apropriado, essa intervenção não deixa de ser importante.
Khan, B. A. et al.	2019	Manejo Farmacológico do Delirium na Unidade de Terapia Intensiva.	Ensaio clínico	O uso dos psicofármacos auxilia tanto quanto o uso dos fármacos dentro da UTI, em relação aos pacientes com delirium.
Clemmesen, C. G. et al.	2018	Efeito de uma única dose pré-operatória de 125 mg de metilprednisolona no delirium pós-operatório em pacientes com fratura de quadril	Ensaio clínico	Pouco embasamento recente sobre este estudo.
Van den Boogaard, M. et al.	2018	Efeito do haloperidol na sobrevida entre adultos gravemente doentes com alta Risco de Delirium:	Ensaio clínico	O haloperidol mostra tão eficiente quanto os outros, porém seus efeitos são bem diferentes.

Girard, T. D. et al.	2018	Investigadores MIND-EUA. Haloperidol e Ziprasidona para Tratamento de Delirium em Doença Crítica.	Ensaio clínico controlado	Há poucos estudos, porém os que existem relatam que é uma combinação que traz resultados.
Herling, S. F. et al.	2018	Intervenções para prevenir o delirium na unidade de terapia intensiva em adultos.	Ensaio clínico controlado	Os antipsicóticos são os agentes farmacoterapêuticos mais comumente usados para controlar os sintomas, apesar das evidências limitadas que apoiam sua eficácia ou examinam seu perfil de eventos adversos. Muitas vezes, apenas o controle sintomático é indicado. Nos casos com sintomas refratários, pode ser necessária uma sedação mais profunda ou “paliativa”.
Hui, D. et al.	2017	Estratégias neurolépticas para agitação terminal em pacientes com câncer e delirium em uma unidade de cuidados paliativos agudos.	Ensaio clínico	O uso de haloperidol associado a lorazepam é eficaz na agitação do delirium.
Duprey, M. S. et al.	2016	O uso de baixa dose de haloperidol IV não está associado ao prolongamento do QTc	Ensaio clínico	Não se mostra claramente sobre a dose do haloperidol.
McDonnell, D. P. et al.	2014	Segurança e eficácia a longo prazo da injeção de olanzapina de ação prolongada em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo	Ensaio clínico	O uso de olanzapina se faz eficaz quando usado moderadamente.
Mattison, M. L. et al.	2014	Uma abordagem padronizada e agrupada para fornecer cuidados agudos com foco geriátrico.	Ensaio clínico	Falta de entendimento sobre o delirium pela família e pela equipe hospitalar causa falta de atenção às necessidades farmacológicas e não farmacológicas do paciente.
Schrijver, E. J. et al.	2014	Eficácia e segurança da profilaxia com haloperidol para prevenção de delirium em pacientes idosos com risco médico e cirúrgico internados agudamente no hospital através do departamento de emergência	Ensaio clínico	Ainda é investigado se o haloperidol é melhor na prevenção ou no tratamento.
Page, V. J. et al.	2013	Efeito do haloperidol intravenoso na duração do delírio e coma em pacientes criticamente enfermos (Hope-ICU).	Ensaio clínico	Estudo relata que o haloperidol diminui o tempo do delírio.

Van den Boogaard, M. et al.	2013	Prevenção de delirium na UTI e resultado relacionado ao delirium com haloperidol.	Ensaio clínico	Ainda há investigação diante deste assunto.
Maneeton, B. et al.	2013	Quetiapina versus haloperidol no tratamento do delirium:	Teste controlado	Os dois psicofármacos têm a mesma eficácia.
Wang, E. H. et al.	2013	Haloperidol dosing strategies in the treatment of delirium in the critically ill.	Estudo clínico	Artigo não condena o uso de haloperidol, mas adverte em relação ao benefício e riscos da medicação
Meagher, D. J. et al.	2013	What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy.	Estudo clínico	Os medicamentos antipsicóticos não são úteis para reduzir os sintomas de delirium associado a agitação em pacientes que recebem cuidados paliativos.
Page, V. J. et al.	2013	Efeito do haloperidol na duração do delírio e coma em pacientes criticamente enfermos (Hope-ICU)	Teste controlado.	O haloperidol oral tem o mesmo efeito do intravenoso.

Fonte: A Autora (2023).

Para iniciar o trabalho não foi observada relação da ventilação intraoperatória e o risco de delirium associado ao antipsicótico haloperidol¹. Uso de haloperidol (antipsicótico típico) e olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazolol (antipsicótico atípico) são igualmente eficazes para auxiliarem na diminuição da duração do delirium², outros medicamentos não mostraram efeito³.

Em alguns estudos as medidas não farmacológicas (comportamentais e educacionais) se mostram importantes para o manejo do delirium, porém, isso não foi na grande maioria, alguns estudos relataram o contrário, que essas medidas não têm eficácia nenhuma, faz-se necessário o uso dos psicofármacos^{5, 6,7}.

Através das pesquisas para a elaboração deste artigo, ficou claro que ainda há estudos desatualizados⁸.

Todos os antipsicóticos atípicos são eficazes, como exemplo a quetiapina. Mas, o haloperidol é a droga de escolha para tratar o delirium apesar da baixa evidência, bem como o olanzapina, porém o uso deve ser em pacientes com delirium que estão em estresse e agitação^{9,10,11}. Sabe-se que alguns neurolépticos podem reduzir os sintomas de agitação no delirium^{12, 13}.

Pacientes em uso de halopiredol e risperidona, ao invés de placebo tiveram mais sintomas e foi necessário mais doses de midazolan¹⁴.

Entende-se que o tratamento através de medicamentos, faz-se importante, principalmente, em pacientes terminais, porém, as alternativas não farmacológicas não trazem resultados para o tratamento do delirium, já dito anteriormente, mas tem estudo que enfatiza que, quando apropriado, essa intervenção não deixa de ser importante^{15, 16}.

O uso dos psicofármacos auxilia tanto quanto o uso dos fármacos dentro da UTI, em relação aos pacientes com delirium¹⁷. Sendo que o haloperidol mostra ser tão eficiente quanto os outros, porém seus efeitos são bem diferentes^{18, 19}. Há poucos estudos, porém os que existem relatam que o uso dos antipsicóticos é uma combinação que traz bons resultados^{20, 21}. Os antipsicóticos são os agentes farmacoterapêuticos mais comumente usados para controlar os sintomas, apesar das evidências limitadas que apoiam sua eficácia ou examinam seu perfil de eventos adversos²².

Em relação aos sintomas, muitas vezes, apenas o controle sintomático é indicado. Nos casos com sintomas refratários, pode ser necessária uma sedação mais profunda ou “paliativa”²³.

Sobre o uso de alguns psicofármacos associados como, o haloperidol associado a lorazepam trazem eficácia quando o paciente se encontra em agitação do delirium. Não se mostra claramente sobre a dose do haloperidol. O uso de olanzapina se faz eficaz quando usado moderadamente. Falta de entendimento sobre o delirium pela família e pela equipe hospitalar causa falta de atenção às necessidades farmacológicas e não farmacológicas do paciente^{24, 2}. 719

Ainda é investigado se o haloperidol é melhor na prevenção ou no tratamento. Estudo relata que o haloperidol diminui o tempo do delírio, mas em alguns estudos esse assunto ainda está em pesquisa, da mesma forma que existem pesquisas para detectarem se os antipsicóticos são ou não úteis para reduzir os sintomas de delirium associado a agitação em pacientes que recebem cuidados paliativos²⁵.

CONCLUSÃO

Em suma, diante do exposto, entendeu-se que o delirium é uma alteração multifatorial, cada vez mais frequente e constantemente não diagnosticada e dessa forma não tratada adequadamente, até mesmo por haver uma variedade de doenças associadas ao delirium.

No que diz respeito aos psicofármacos usados nos pacientes em delirium, não ficou, totalmente claro que estes são 100% eficazes, uma vez que este estudo se restringiu a apenas alguns psicofármacos. Porém, diante desses, a eficácia se mostrou presente no que tange ao

tempo de duração do delirium em um paciente, bem como os psicofármacos associados, que auxiliam também no tratamento.

Conclui-se então, perante esta revisão integrativa de literatura e em concordância aos objetivos deste trabalho, é eficaz o uso dos psicofármacos em pacientes em delirium. Porém, precisa ser utilizado com cautela, pois esses antipsicóticos podem causar efeitos adversos no paciente.

REFERÊNCIAS

¹ YOON AP. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. 2018. 37: 72-79.

²MEAGHER DJ, McLoughlin L, Leonard M, Hannon N, Dunne C, O'Regan N. What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013. 115-140 (2).

³DUPREY MS, Al-Qadheeb N, Roberts R, Skrobik Y, Schumaker G, Devlin JW. O uso de baixa dose de haloperidol IV não está associado ao prolongamento do QTc: análise post hoc de um estudo randomizado, controlado por placebo. *Medicina Intensiva*. 2016; 36-38 (1)

⁴ PAGE VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al., Efeito do haloperidol intravenoso na duração do delírio e coma em pacientes criticamente enfermos (Hope-ICU): um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Lancet Respir Med*. 2013;24-30 (1).

⁵ MANEETON B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapina versus haloperidol no tratamento do delirium: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado. *Drug Des Devel Ther*. 2013; (7) 144-150.

⁶ HUI D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, et al., Efeito de Lorazepam com Haloperidol versus Haloperidol sozinho no delírio agitado em pacientes com câncer avançado recebendo cuidados paliativos: um ensaio clínico randomizado. *JAMA*. 2017; 66-72.

⁷ KARALAPILLAI D, Weinberg L, Neto AS, Peyton PJ, Ellard L, Hu R, et al., Ventilação intraoperatória com baixo volume corrente e o risco de delirium codificado pela CID-10 e o uso de medicamentos antipsicóticos. *BMC Anesthesiol*. 2022; (1) 82-90.

⁸ LYU XJ, Kan AD, Chong PH, Lin K, Koh YH, Yeo ZZ. Um ensaio clínico aberto de haloperidol oral transmucoso e olanzapina oral transmucosa no tratamento de delirium terminal em casa. *Ensaio*. 2022; 177(1), 34-42

⁹ HOLLINGER A, Rüst CA, Riegger H, Gysi B, Tran F, Brügger J, et al., Cetamina vs. haloperidol para prevenção de disfunção cognitiva e pós-operatório delirium: Um ensaio clínico duplo-cego randomizado multicêntrico controlado por placebo de fase IV. *J Clin Anesth*. 2021; 28-51.

¹⁰ THANAPLUETIWONG S, Ruangritchankul S, Sriwannopas O, Chansirikarnjana S, Ittasakul P, Ngamkala T, et al., Eficácia da quetiapina para prevenção de delirium em pacientes

médicos idosos hospitalizados: um estudo randomizado duplo-cego controlado. *BMC Geriatr.* 2021; (7) 112-123.

¹¹ VAN DER Vorst MJDL, Neeffjes ECW, Boddart MSA, Verdegaal BATT, Beeker A, Teunissen SCC, Beekman ATF, Wilschut JA, Berkhof J, Zuurmond WWA, Verheul HMW. Olanzapina Versus Haloperidol para Tratamento de Delirium em Pacientes com Câncer Avançado: Um Ensaio Clínico Randomizado de Fase III. *Oncologista.* 2020; 86-99.

¹² HUI D, De La Rosa A, Wilson A, Nguyen T, Wu J, Delgado-Guay M, Azhar A, Arthur J, Epner D, Haider A, De La Cruz M, Heung Y, Tanco K, Dalal S, Reddy A, Williams J, Amin S, Armstrong TS, Breitbart W, Bruera E. Estratégias neurolépticas para agitação terminal em pacientes com câncer e delirium em uma unidade de cuidados paliativos agudos: um estudo randomizado de centro único, duplo-cego, grupo paralelo. *Lancet Oncol.* 2020.

¹³ FINUCANE AM Terapia medicamentosa para delirium em adultos com doenças terminais. 2020; 30-37.

¹⁴ BURRY L. Intervenções farmacológicas para o tratamento do delirium em adultos criticamente enfermos. 2019.

¹⁵ KHAN BA, Perkins AJ, Campbell NL, Gao S, Farber MO, Wang S, et al., Manejo Farmacológico do Delirium na Unidade de Terapia Intensiva: Um Ensaio Clínico Pragmático Randomizado. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 20-25.

¹⁶ CLEMMESSEN CG, Lunn TH, Kristensen MT, Palm H, Foss NB. Efeito de uma única dose pré-operatória de 125 mg de metilprednisolona no delirium pós-operatório em pacientes com fratura de quadril; um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Anestesia.* 2018.

¹⁷ VAN DEN Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al., Efeito do haloperidol na sobrevida entre adultos gravemente doentes com alta Risco de Delirium: O ensaio clínico randomizado REDUCE. *JAMA.* 2018; 101-128.

¹⁸ GIRARD TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al., Investigadores MIND-EUA. Haloperidol e Ziprasidona para Tratamento de Delirium em Doença Crítica. *N Engl J Med.* 2018.

¹⁹ HERLING, S. F. et al., Intervenções para prevenir o delirium na unidade de terapia intensiva em adultos. 2018.

²⁰ MCDONNELL DP, Landry J, Detke HC. Segurança e eficácia a longo prazo da injeção de olanzapina de ação prolongada em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo: um estudo aberto de 6 anos, multinacional, de braço único. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014.

²¹ MATTISON ML, Catic A, Davis RB, Olveczky D, Moran J, Yang J, Aronson M, Zeidel M, Lipsitz L, Marcantonio ER. Uma abordagem padronizada e agrupada para fornecer cuidados agudos com foco geriátrico. *J Am Geriatr Soc.* 2014.

²² SCHRIJVER EJ, de Vries OJ, Verburg A, de Graaf K, Bet PM, van de Ven PM, Kamper AM, et al., Eficácia e segurança da profilaxia com haloperidol para prevenção de delirium em pacientes idosos com risco médico e cirúrgico internados agudamente no hospital através do

departamento de emergência: protocolo de estudo de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *BMC Geriatr.* 2014; 38-47.

²³ PAGE VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, Jackson J, Perkins GD, McAuley DF. Efeito do haloperidol intravenoso na duração do delírio e coma em pacientes criticamente enfermos (Hope-ICU): um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Lancet Respir Med.* 2013. 38(1), 51-54

²⁴ VAN DEN Boogaard M, Slooter AJ, Brüggemann RJ, Schoonhoven L, Kuiper MA, van der Voort PH, Hoogendoorn ME, Beishuizen A, Schouten JA, Spronk PE, Houterman S, van der Hoeven JG, Pickkers P. Prevenção de delirium na UTI e resultado relacionado ao delirium com haloperidol: um protocolo de estudo para um estudo controlado randomizado multicêntrico. *Ensaaios.* 2013 131(2), 328-335

²⁵ WANG EH, Mabasa VH, Loh GW, Ensom MH. Haloperidol dosing strategies in the treatment of delirium in the critically ill. *Neurocrit Care.* 2013. 7, 657-667