

Tratamento farmacológico e não farmacológico do *delirium* em serviço hospitalar de oncologia: revisão integrativa

Pharmacological and non-pharmacological treatment of delirium in an oncological hospital service: an integrative review
Tratamiento farmacológico y no farmacológico del delirium en servicio hospitalario de oncología: revisión integrativa

Luciana Aparecida Vieira Louro^I

ORCID: 0000-0002-7551-8985

João Francisco Possari^I

ORCID: 0000-0002-8896-5602

Antônio Fernandes Costa Lima^{II}

ORCID: 0000-0002-3582-2640

^IInstituto do Câncer do Estado de São Paulo -
Octávio Frias de Oliveira. São Paulo, São Paulo, Brasil.

^{II}Universidade de São Paulo. São Paulo, São Paulo, Brasil.

Como citar este artigo:

Louro LAV, Possari JF, Lima AFC. Pharmacological and non-pharmacological treatment of delirium in an oncological hospital service: an integrative review. Rev Bras Enferm. 2021;74(1):e20200200. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0200>

Autor Correspondente:

Luciana Aparecida Vieira Louro
E-mail: luciana.louro@hc.fm.usp.br



EDITOR CHEFE: Antonio José de Almeida Filho
EDITOR ASSOCIADO: Fátima Helena Espírito Santo

Submissão: 10-06-2020 **Aprovação:** 18-08-2020

RESUMO

Objetivos: analisar a produção de artigos científicos sobre o manejo farmacológico e não farmacológico do *delirium* em pacientes oncológicos adultos hospitalizados. **Métodos:** revisão integrativa cuja amostra foi obtida nas bases de dados Scopus, *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*, EMBASE, *Web of Science* e nos portais Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed. **Resultados:** dentre os dez estudos analisados, 80% descreveram exclusivamente o manejo farmacológico, predominando o uso do fármaco haloperidol; 20% citaram, superficialmente, intervenções/ações não farmacológicas (ações educativas) associadas ao manejo farmacológico cuja adequação poderia resultar em redução e controle da agitação psicomotora, contribuindo para segurança e conforto do paciente. **Conclusões:** há escassez de estudos abordando intervenções/ações de manejo farmacológico e não farmacológico do *delirium*. Torna-se imprescindível o desenvolvimento de estudos com foco na ampliação e progressão do conhecimento científico relacionado à temática em questão, notadamente no contexto nacional.

Descritores: Oncologia; Serviço Hospitalar de Oncologia; Delírio; Tratamento Farmacológico; Equipe de Assistência ao Paciente.

ABSTRACT

Objectives: to analyze the production of scientific articles about the pharmacological and non-pharmacological management of delirium in adult hospitalized cancer patients. **Methods:** integrative review whose sample was obtained from the databases Scopus, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*, EMBASE, *Web of Science*, and from the portals *Biblioteca Virtual em Saúde*, and PubMed. **Results:** among the ten studies analyzed, 80% described exclusively the pharmacological management, especially with regard to the use of haloperidol; 20% mentioned, superficially, non-pharmacological interventions/actions (educational actions) associated to pharmacological management, and adjusting them could result in the diminution and control of psychomotor agitation, contributing for the safety and comfort of the patient. **Conclusions:** there are few studies addressing pharmacological and non-pharmacological interventions/actions to manage *delirium*. As a result, it is essential to develop studies focused on increasing and advancing scientific knowledge with regard to the theme, especially in the national context.

Descriptors: Medical Oncology; Oncology Service, Hospital; Delirium; Drug Therapy; Patient Care Team.

RESUMEN

Objetivos: analizar la producción de artículos científicos sobre el manejo farmacológico y no farmacológico del *delirium* en pacientes oncológicos adultos hospitalizados. **Métodos:** revisión integrativa cuya muestra ha sido obtenida en las bases de datos Scopus, *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*, EMBASE, *Web of Science* y en los portales Biblioteca Virtual en Salud y PubMed. **Resultados:** entre los diez estudios analizados, 80% describieron exclusivamente el manejo farmacológico, predominando el uso del fármaco haloperidol; 20% citaron, superficialmente, intervenciones/acciones no farmacológicas (acciones educativas) relacionadas al manejo farmacológico cuya adecuación podría resultar en reducción y control de la agitación psicomotora, contribuyendo para seguridad y comodidad del paciente. **Conclusiones:** hay escasez de estudios abordando intervenciones/acciones de manejo farmacológico y no farmacológico del *delirium*. Se vuelve imprescindible el desarrollo de estudios con enfoque en la ampliación y progresión del conocimiento científico relacionado a la temática en cuestión, especialmente en el contexto nacional.

Descriptorios: Oncología; Servicio Hospitalario de Oncología; Delirio; Tratamiento Farmacológico; Equipo de Asistencia al Paciente.

INTRODUÇÃO

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), da *World Health Organization* (WHO), houve, em todo o mundo, a prevalência de 17 milhões de novos casos de câncer, totalizando 9,42 milhões de mortes em 2018⁽¹⁾. No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), para cada ano do triênio 2020-2022, indica que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil)⁽²⁾.

A maioria dos pacientes oncológicos em estágios avançados apresenta múltiplos sintomas, físicos e psicológicos, que produzem deterioração significativa da sua qualidade de vida. Observa-se, nesses pacientes, uma diversidade de sintomas relacionados à gravidade e as complicações decorrentes da progressão da doença e da terapia antineoplásica. Alterações agudas nas funções cognitivas, em particular o aparecimento de *delirium*, são prognósticos de morte iminente em pacientes oncológicos⁽³⁾.

O *delirium* consiste em uma alteração cognitiva de início agudo, caracterizada por distúrbios da consciência, atenção, orientação, memória, pensamento, percepção e comportamento⁽⁴⁾. É classificado como hiperativo (inquietação, agitação e labilidade emocional), hipoativo (apatia e redução da capacidade de respostas) ou misto (alternância entre os tipos hipoativo e hiperativo), e pode acometer mais de 50% de adultos hospitalizados⁽⁵⁾.

A incidência do *delirium* aumenta com a idade avançada, presença de déficit cognitivo, gravidade da doença e comorbidades. No entanto, apesar de comum, é uma condição subdiagnosticada nas organizações de saúde; autores afirmam que a incidência dessa síndrome em unidades de terapia intensiva (UTI) varia entre 5% e 92%⁽⁶⁾. Estudo indica que a incidência desses casos em pacientes com câncer é elevada, podendo chegar a 80% em fases mais avançadas da doença, sendo relacionada com pior controle da dor e diminuição da sobrevida⁽⁷⁾. Nos pacientes oncológicos, vários estudos relatam a associação entre *delirium*, mortalidade hospitalar e mortalidade pós-alta; nos últimos meses de vida, uma menor sobrevida associa-se com os subtipos hipoativo e misto⁽⁸⁾.

O tratamento e desfechos do *delirium* podem diferir substancialmente dependendo da trajetória da doença (fase inicial, fase avançada ou processo ativo de morte). Correlaciona-se a reversão dessa alteração com anos de sobrevida: os pacientes submetidos a cirurgias, normalmente, são considerados os de melhor prognóstico e sobrevida (de meses a anos). Essa doença é transitória, reversível e seu tratamento é de curto prazo. Em pacientes com doença avançada, com sobrevida de semanas a meses, é possivelmente reversível com tratamento da condição clínica e controle dos sintomas; já em pacientes em fase final de vida, com sobrevida de horas a dias, tal condição é muitas vezes irreversível⁽⁹⁾.

O paciente em *delirium* pode sentir-se ansioso, ameaçado e apresentar-se agressivo, causando sofrimento significativo para si e familiares, principalmente os que observam episódios de agitação e de alucinação, com quem torna-se difícil se comunicar. Cuidar de um paciente nesse estado também pode trazer

sofrimento para a equipe de saúde: em estudo realizado com enfermeiros no Japão, foi demonstrado que os enfermeiros podem sentir-se preocupados sobre como avaliar e cuidar de pacientes nessa condição, tendo necessidade de melhorar o seu conhecimento sobre isso⁽⁸⁾.

Deve-se atentar ao impacto profissional decorrente da prestação de cuidados a pacientes com câncer e intervir precocemente para evitar fadiga por compaixão e desgaste⁽¹⁰⁾. Em relação aos riscos assistenciais, o *delirium* aumenta o tempo de internação e suas complicações (quedas, lesões por pressão, infecções), a mortalidade hospitalar e pós-alta⁽¹¹⁾.

Reconhecer e tratar precocemente essa alteração, por meio do manejo farmacológico e não farmacológico, é fundamental para o alcance de desfechos favoráveis para o paciente, família e equipe multiprofissional, repercutindo inclusive na diminuição de custos hospitalares.

Intervenções não farmacológicas visando aos fatores de risco de *delirium* têm sido recomendadas para prevenir e gerenciar a condição em várias diretrizes da prática clínica, incluindo orientação para o atendimento de pacientes internados em hospitais, moradores de instituições de longa permanência, pacientes em *hospices* e em unidades de cuidados paliativos. Contudo, a eficácia e o custo-efetividade dessas estratégias não farmacológicas, como intervenções simples e com multicomponentes na prevenção e no tratamento de pacientes adultos com câncer, não são claros. O uso de intervenções farmacológicas no manejo do *delirium* em adultos deve ser limitado a pacientes com distúrbios de percepção, ou àqueles que configurem riscos à sua própria segurança ou para terceiros. Para alcançar o equilíbrio apropriado entre benefício e dano potencial, os medicamentos devem ser utilizados na menor dose eficaz e por um curto período⁽⁸⁾.

Conforme constatado na prática clínica dos autores do presente estudo, que atuam em uma instituição hospitalar pública especializada em ensino, pesquisa e tratamento humanizado de pacientes oncológicos adultos, a ocorrência do *delirium* tem sido verificada em pacientes com estado avançado do câncer, sendo associada com altas taxas de mortalidade e com o aumento dos custos hospitalares. Dessa forma, considerando que tal complicação requer o manejo adequado para assegurar os melhores resultados aos pacientes e à instituição de saúde, realizou-se esta revisão integrativa.

OBJETIVOS

Analisar a produção de artigos científicos sobre o manejo farmacológico e não farmacológico do *delirium* em pacientes oncológicos adultos hospitalizados.

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa, método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática⁽¹²⁾. Foi conduzida com base na seguinte questão norteadora: "Quais são as intervenções/ações, evidenciadas na literatura, para o manejo farmacológico e não farmacológico do *delirium* em pacientes oncológicos adultos hospitalizados?".

Utilizou-se a estratégia PICO, acróstico de População, Intervenção, Comparação e *Outcomes* ou desfecho⁽¹³⁾, tendo sido empregadas as letras e seus termos equivalentes: "P" - pacientes oncológicos adultos hospitalizados em *delirium*, "I" - intervenções/ações realizadas, "C" - não se estabeleceu intervenção para comparação; e "O" - manejo do *delirium*.

A fim de assegurar o rigor da revisão, percorreram-se as etapas⁽¹³⁾: estabelecimento do objetivo; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão (seleção da amostra); definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; apresentação e discussão dos resultados⁽¹³⁾.

Para a seleção dos artigos, foram usadas bases de dados que propiciassem a ampliação do âmbito da pesquisa⁽¹⁴⁾. Assim, realizaram-se buscas, no período de 16 a 22/04/2019, nas bases Scopus, *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), EMBASE, *Web of Science*; ainda, no portal Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que reúne 14 bases de dados bibliográficas em ciências da saúde, tendo sido consultadas as bases Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Base de Dados de Enfermagem (BEDENF), e no portal PubMed, que engloba o MEDLINE - Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica.

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos primários publicados em português, inglês e espanhol, com os textos disponíveis e na íntegra, nas bases de dados e portais supracitados, no período entre 2014-2019, cuja metodologia evidenciasse intervenções para o manejo farmacológico e não farmacológico do *delirium* em pacientes adultos clínicos com tumores sólidos. Excluíram-se: artigos que descreviam intervenções em pacientes oncológicos pediátricos, cirúrgicos e com doença onco-hematológica.

Os descritores e palavras-chave utilizados foram: *delirium AND Neoplasms OR Oncology OR Cancer*, *Neoplasias AND Câncer*, *Delirio AND Câncer OR Neoplasia OR Oncología*, com ativação dos qualificadores *prevention and control*, *drug therapy* e *therapy*. As buscas ocorreram de forma independente por dois pesquisadores, sendo o consenso estabelecido por meio dos critérios de inclusão e exclusão. As estratégias de busca adotadas estão exemplificadas a seguir:

Termos: *delirium/th*, *Neoplasms/CO*

Portal BVS=*tw:((instance:"regional") AND (mh:("Delírio/DT" OR "Delírio/PC" OR "Delírio/TH" AND "Neoplasias")))) AND (instance:"regional") AND (year cluster:("2015" OR "2014" OR "2016" OR "2017"))=8*

Portal PubMed=*("delirium/drug therapy"[Mesh] OR "delirium/prevention and control"[Mesh] OR "delirium/therapy"[Mesh]) AND ("Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasms"[tw]) AND ("2014/04/18"[PDat]: "2019/04/16"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "aged"[MeSH Terms] OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]) OR "middle aged"[MeSH Terms]))=37*

Optou-se pela delimitação temporal de cinco anos (2014-2019) a fim de serem selecionados os artigos mais atualizados sobre a temática do estudo.

Obteve-se a composição da amostra com dez artigos, conforme Figura 1:

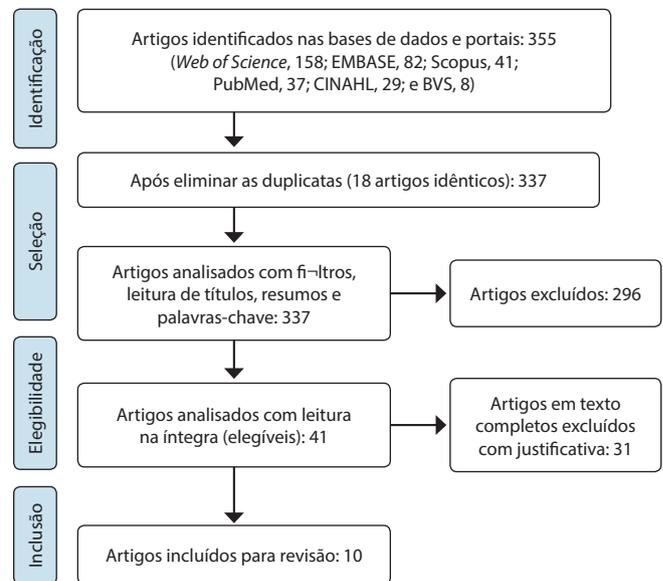


Figura 1 - Fluxograma de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos seguindo as recomendações PRISMA⁽¹⁵⁾, São Paulo, São Paulo, Brasil, 2019

Em síntese, as estratégias de busca recuperaram 355 artigos. Durante o processo de seleção, foram eliminados 18 artigos duplicados (idênticos) e 296 que não contemplavam os critérios de inclusão após a leitura do título, resumo e palavras-chave (primeira etapa). A leitura dos textos completos dos 41 artigos elegíveis (segunda etapa) resultou na exclusão de 31 (justificadas por se tratar de estudos versando sobre: pacientes portadores de doenças não oncológicas; avaliação e manejo da dor; pacientes cirúrgicos de doenças não oncológicas; manejo de dispneia, anorexia, fadiga e constipação; pacientes pediátricos), restando 10 artigos.

A coleta de dados dos artigos⁽¹⁶⁻²⁵⁾ incluídos na revisão integrativa foi viabilizada por intermédio de um instrumento contendo: identificação; instituição sede do estudo; características metodológicas do estudo e avaliação do rigor metodológico⁽¹²⁾.

Para a análise e síntese desses artigos, utilizaram-se quadros sinópticos⁽¹³⁾: um contendo título, autor, ano, nome do periódico; e outro abrangendo tipo de pesquisa, manejo/amostra, síntese dos desfechos e das conclusões/limitações.

RESULTADOS

Nesta revisão integrativa, obteve-se uma amostra de dez artigos⁽¹⁶⁻²⁵⁾ que atenderam aos critérios de inclusão, todos conduzidos em hospitais, sendo quatro nos Estados Unidos da América, três no Japão, um na Arábia Saudita, um na Inglaterra e um na Suíça.

Verifica-se, no Quadro Sinóptico 1, que eles foram publicados em periódicos variados: *American Journal of Hospice & Palliative Medicine* (um), *Cancer Research And Treatment* (um), *German Journal of Psychiatry* (um), *Journal Pain Symptom Management* (um), *JAMA* (um), *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* (um), *Journal Of Palliative Medicine* (um), *Palliative and Supportive Care* (um) e *The Oncologist* (dois); em relação ao quantitativo, destaca-se a publicação de quatro artigos no ano de 2015.

Quadro 1 - Caracterização dos dez artigos primários incluídos na revisão integrativa segundo codificação/título, periódico/ano, autoria e local de busca, São Paulo, São Paulo, Brasil, 2019

Codificação/Título	Periódico/Ano	Autoria	Local de busca
A1 - <i>Delirium management in patients with cancer: dosing of antipsychotics in the delirium subtypes and response to psychopharmacological management</i> ⁽¹⁶⁾	<i>German Journal of Psychiatry</i> / 2014	Boettger S, Jenewein J, Breitbart W.	EMBASE
A2 - <i>Delirium in palliative care: detection, documentation and management in three settings</i> ⁽¹⁷⁾	<i>Palliative and Supportive Care</i> / 2015	Hey J, Hosker C, Ward J, et al.	CINAHL
A3 - <i>The frequency, characteristics, and outcomes among cancer patients with delirium admitted to an acute palliative care unit</i> ⁽¹⁸⁾	<i>The Oncologist</i> / 2015	Cruz M, Ransing V, Yennu S, et al.	PubMed
A4 - <i>Frequency and outcome of neuroleptic rotation in the management of delirium in patients with advanced cancer</i> ⁽¹⁹⁾	<i>Cancer Research And Treatment</i> / 2015	Shin SH, Hui D, Chisholm G, et al.	EMBASE
A5 - <i>Using neuroleptics to treat delirium in dying cancer patients at a cancer center in Saudi Arabia</i> ⁽²⁰⁾	<i>Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy</i> / 2015	Al-Shahri MZ, Sroor MY, Ghareeb WA, et al.	PubMed
A6 - <i>Novel therapeutic strategies for delirium in patients with cancer: a preliminary study</i> ⁽²¹⁾	<i>American Journal of Hospice & Palliative Medicine</i> / 2016	Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, et al.	PubMed
A7 - <i>Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial</i> ⁽²²⁾	JAMA / 2017	Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al.	Web of Science
A8 - <i>Factors associated with the effectiveness of intravenous administration of chlorpromazine for delirium in patients with terminal cancer</i> ⁽²³⁾	<i>Journal of Palliative Medicine</i> / 2018	Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, et al.	EMBASE
A9 - <i>Off-label medication use in the inpatient palliative care unit</i> ⁽²⁴⁾	<i>Journal Pain Symptom Management</i> / 2018	Kwon JH, Kim MJ, Bruera S, et al.	EMBASE
A10 - <i>Current pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: pharmacological audit study of safety and efficacy in real world (Phase-R)</i> ⁽²⁵⁾	<i>The Oncologist</i> / 2019	Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, et al.	EMBASE

Quadro 2 - Apresentação dos dez estudos codificados segundo tipo/nível de evidência, manejo/amostra, síntese dos desfechos, conclusões e limitações, relativos ao período de 2014 a 2019, São Paulo, São Paulo, Brasil, 2019

Tipo de estudo/ Nível de evidência	Manejo/Amostra	Desfechos	Conclusões	Limitações
A1 - Estudo retrospectivo observacional ⁽¹⁶⁾ / Nível de evidência 4	Manejo farmacológico de delirium hipoativo e hiperativo/111 pacientes em Hospital Oncológico atendidos na Unidade Psiquiátrica (49 pacientes com delirium hipoativo e 62 com delirium hiperativo).	Foram empregadas doses de quatro antipsicóticos para o tratamento do delirium hiperativo versus delirium hipoativo: haloperidol foi prescrito quatro vezes mais; olanzapina e risperidona, duas vezes mais; e aripiprazol, a mesma dose para ambos.	Pacientes com delirium hiperativo necessitaram de doses maiores para controle dessa condição.	A seleção do manejo farmacológico antipsicótico não foi aleatória, mas baseada nas preferências dos médicos responsáveis pelo tratamento. Não foram explicitados critérios para a escolha dos fármacos.
A2 - Estudo retrospectivo observacional ⁽¹⁷⁾ / Nível de evidência 3	Manejo farmacológico do delirium comparado entre um hospital e dois Hospices/319 prontuários: 166 de pacientes em unidade hospitalar; e 153, em Hospices.	Nos Hospices, os registros de manejo tiveram mediana de 69,4%, sendo midazolam o fármaco mais utilizado (até 66,7% das prescrições), seguido por uma combinação de midazolam e haloperidol (até 26,6% das prescrições); e, em seguida, haloperidol (até 20% das prescrições).	O diagnóstico de delirium foi documentado em 8,4% dos prontuários; nos demais, havia descrições de sinais e sintomas indicativos de delirium. Em 56,3% dos registros hospitalares, verificou-se a descrição do manejo farmacológico, sem a discriminação dos fármacos.	Os pacientes não foram classificados quanto ao tipo de delirium. Não se descreveram quais fármacos foram utilizados na unidade hospitalar.
A3 - Estudo retrospectivo observacional ⁽¹⁸⁾ / Nível de evidência 3	Manejo farmacológico e não farmacológico do delirium misto, hiperativo e hipoativo/552 pacientes em Unidade Hospitalar de Cuidados Paliativos Agudos, classificados com delirium misto (45%), hipoativo (30%) e hiperativo (25%).	Utilizou-se haloperidol em 66% dos casos, clorpromazina em 3% e associação de olanzapina e lorazepam em 31% dos pacientes. Foram realizadas ações de educação familiar sobre delirium, presença de um cuidador junto ao paciente, intervenção e estimulação mínimas pela equipe de enfermagem bem como técnicas de orientação para o manejo não farmacológico.	O haloperidol foi o fármaco mais utilizado para o manejo de todos os tipos de delirium; o manejo não farmacológico consistiu em ações educativas.	Não foram descritas as doses dos fármacos utilizados. Os autores mencionaram ações de manejo não farmacológico, mas não explicitaram quais as técnicas de orientação realizadas.

Continua

Continuação do Quadro 2

Tipo de estudo/ Nível de evidência	Manejo/Amostra	Desfechos	Conclusões	Limitações
A4 - Estudo retrospectivo observacional ⁽¹⁹⁾ / Nível de evidência 3	Manejo farmacológico do <i>delirium</i> /167 pacientes em Unidade Hospitalar de Cuidados Paliativos Agudos, classificados em <i>delirium</i> misto e hiperativo (53%) e hipoativo (47%).	Em 77% dos pacientes, ministrou-se haloperidol exclusivamente com dose inicial de 5 mg; em 23% dos casos, houve necessidade de se introduzir um segundo neuroleptico, com suspensão do haloperidol, por falha de tratamento ou efeitos adversos. Em apenas 15% dos pacientes, houve o acréscimo de um segundo neuroleptico ao regime de haloperidol adotado.	Haloperidol foi o fármaco mais utilizado para o manejo do <i>delirium</i> ; em 77% dos casos, não foi necessária a rotação para um segundo neuroleptico.	O estudo não avaliou separadamente a eficácia do tratamento para os pacientes em <i>delirium</i> misto e hiperativo.
A5 - Estudo retrospectivo observacional ⁽²⁰⁾ / Nível de evidência 3	Manejo farmacológico do <i>delirium</i> /271 prontuários de pacientes em Unidade Hospitalar de Cuidados Paliativos.	Os pacientes foram tratados com fármacos prescritos periodicamente com intervalos padronizados: 89,3%, haloperidol; 2,4%, Levomepromazina; e 8,3%, combinação de ambos. Em associação às prescrições periódicas, 93,8% dos pacientes necessitaram de doses adicionais de haloperidol; e 1,4%, de levomepromazina.	O haloperidol foi o neuroleptico mais usado para tratamento de <i>delirium</i> , seguido de levomepromazina.	Os pacientes não foram classificados quanto ao tipo de <i>delirium</i> .
A6 - Estudo transversal, observacional e multicêntrico ⁽²¹⁾ / Nível de evidência 3	Manejo farmacológico do <i>delirium</i> /27 pacientes em 11 hospitais gerais incluindo três unidades de Cuidados Paliativos.	Os pacientes foram tratados com associação de fármacos divididos em dois grupos: 48,1% foram tratados com associação de haloperidol e risperidona (antipsicóticos de ação prolongada) e 51,9% tratados com olanzapina e quetiapina (antipsicóticos de curta duração).	Constatou-se que a comparação entre as duas associações antipsicóticas, de ação prolongada e de curta duração, resultou em eficácia semelhante para o tratamento do <i>delirium</i> .	O estudo não foi randomizado, controlado. O tamanho da amostra era pequeno, e não foram distinguidos os tipos de <i>delirium</i> (hiperativo, hipoativo, misto).
A7 - Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego ⁽²²⁾ / Nível de evidência 2	Manejo farmacológico do <i>delirium</i> hiperativo ou misto/52 pacientes em Unidade de Cuidados Paliativos Agudos	Pacientes do grupo-intervenção (lorazepam e haloperidol), quando comparados aos pacientes do grupo controle (placebo e haloperidol), apresentaram redução significativa da agitação e necessitaram de doses menores de neurolepticos de resgate nas primeiras 8 horas de tratamento	Após a administração dos neurolepticos, constatou-se redução significativa da agitação e maior conforto nos pacientes do grupointervenção.	Nada a declarar.
A8 - Estudo retrospectivo observacional ⁽²³⁾ / Nível de evidência 3	Manejo farmacológico do <i>delirium</i> misto, hiperativo e hipoativo/97 pacientes, em estágio terminal por câncer, internados no Departamento de Cuidados Paliativos em um Hospital Universitário.	A maioria dos pacientes (67%) apresentou <i>delirium</i> hiperativo. Todos foram medicados com clorpromazina, sendo aumentada a dose no período noturno. Houve melhora significativa após o terceiro dia de tratamento e entre os pacientes com sobrevida média de 21 dias.	Verificou-se alta incidência de <i>delirium</i> hiperativo no grupo estudado. A administração de clorpromazina foi considerada mais efetiva entre os pacientes com sobrevida maior que duas semanas.	Não foi estabelecido um grupo controle.
A9 - Estudo prospectivo observacional ⁽²⁴⁾ / Nível de evidência 3	Manejo farmacológico do <i>delirium</i> /744 prescrições associadas a 201 pacientes em Unidade de Cuidados Paliativos Agudos em Hospital Oncológico.	Para o tratamento do <i>delirium</i> , 62% das prescrições corresponderam à administração de haloperidol, 31% de clorpromazina, 4,5% de lorazepam e 2,5% de midazolam.	Haloperidol foi o fármaco mais prescrito para o manejo do <i>delirium</i> , tendo sido indicado também para controle de ansiedade, insônia, náuseas e vômitos.	Os pacientes não foram classificados quanto ao tipo de <i>delirium</i> .
A10 - Estudo observacional multicêntrico ⁽²⁵⁾ / Nível de evidência 3	Manejo farmacológico de <i>delirium</i> hipoativo/223 registros de pacientes atendidos em Unidades de Cuidados Paliativos, em 38 hospitais.	Para o manejo do <i>delirium</i> hipoativo em pacientes oncológicos em fase avançada, foram prescritos os fármacos: haloperidol (37%), quetiapina (23%), clorpromazina (12%), olanzapina (10%), risperidona (9%), trazodona (5%), aripiprazol (3%) e perospirona (1%). Não foram encontradas alterações significativas em relação à eficácia da farmacoterapia. O efeito adverso mais frequente foi sedação.	Os atuais dados sistemáticos de farmacovigilância indicam que a farmacoterapia atual para <i>delirium</i> hipoativo em pacientes com câncer avançado não resultou em melhora de sua gravidade, especialmente naqueles cuja morte é esperada dentro de alguns dias. Evidenciou-se a importância do estabelecimento de metas apropriadas para o tratamento considerando o prognóstico do paciente.	Nada a declarar.

De acordo com o Quadro Sinóptico 2, seis estudos foram do tipo retrospectivo observacional, dois deles realizados na Europa (Suíça e Inglaterra), dois na América do Norte (Estados Unidos da América - EUA) e dois na Ásia (Arábia Saudita e Japão); um transversal observacional e multicêntrico, realizado na Ásia (Japão); um ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego, realizado na América do Norte (EUA); um prospectivo observacional, realizado na América do Norte (EUA); e um observacional multicêntrico, realizado na Ásia (Japão).

Houve a prevalência de estudos com nível de evidência 3^(17-21,23-25); centrados exclusivamente no manejo farmacológico do *delirium*^(16-17,19-25); 50% dos artigos analisados não classificaram o tipo de *delirium*^(18,20-22,25); 30% o classificaram como misto, hiperativo e hipoativo (30%)^(18,22-23), 10% como hiperativo e hipoativo⁽¹⁷⁾ e 10% como hipoativo⁽²⁵⁾.

DISCUSSÃO

Nos dez estudos analisados, prevaleceram duas classes terapêuticas para o manejo farmacológico do *delirium*: antipsicóticos e benzodiazepínicos⁽¹⁶⁻²⁵⁾. O manejo farmacológico utilizando apenas uma classe terapêutica predominou na maioria dos estudos, tendo sido administrados os antipsicóticos haloperidol, olanzapina, risperidona, aripiprazol, clorpromazina, levomepromazina e quetiapina^(16,18,20-21,23,25).

Em estudo que avaliou o uso dos antipsicóticos haloperidol, olanzapina, risperidona e aripiprazol, observou-se a necessidade de doses maiores nos pacientes que apresentavam *delirium* hiperativo quando comparados aos que apresentavam o tipo hipoativo; os antipsicóticos não foram comparados entre si, e não foi evidenciado o fármaco mais utilizado⁽¹⁶⁾.

Num outro estudo, destaca-se o uso do haloperidol, com um percentual muito significativo, 89,3% dos 271 pacientes, no controle do *delirium*, tendo a limitação de não classificar o tipo⁽²⁰⁾.

Diante da falha no tratamento do *delirium*, uma estratégia indicada é a rotação neuroléptica. Estudo que avaliou o manejo dessa condição, em 167 pacientes, adotando tal estratégia, demonstrou que 77% dos pacientes foram tratados apenas com haloperidol e 23% necessitaram de um segundo neuroléptico, tendo seu quadro controlado somente após essa associação terapêutica⁽¹⁹⁾.

Uma prática em cuidados paliativos é a prescrição *off-label* para controle de sintomas, optando por medicamentos com indicações, dosagem ou formas não aprovadas pelo *Food and Drug Administration*. Estudo que avaliou 744 prescrições verificou que 36% eram *off-label*, e o haloperidol foi o fármaco que esteve presente em 463 prescrições para o tratamento do *delirium*⁽²⁴⁾.

Estudo que descreveu exclusivamente o tratamento do *delirium* hipoativo em 218 pacientes também teve como primeiro fármaco de escolha o haloperidol, seguido de quetiapina. Os autores ressaltaram que a farmacoterapia pode afetar o curso do *delirium*, concluindo pela não recomendação do manejo farmacológico em pacientes com câncer avançado em fase final de vida⁽²⁵⁾.

Destacam-se dois estudos que manejaram o *delirium* com os antipsicóticos quetiapina⁽²¹⁾ e clorpromazina⁽²³⁾ individualmente. Em um deles, a quetiapina foi indicada como primeira opção terapêutica para 41% dos pacientes, e o haloperidol foi o

fármaco de segunda opção no manejo, representando 26%. No entanto, os pacientes não foram classificados quanto ao tipo de *delirium*⁽²¹⁾. No outro estudo⁽²³⁾, visando ao manejo dos três tipos (misto, hipoativo e hiperativo), empregou-se a clorpromazina em 193 pacientes, e o plano terapêutico foi composto por doses diferenciadas durante o dia e a noite (dose aumentada no período noturno), resultando em alta efetividade para os pacientes agitados e em maior expectativa de sobrevivência⁽²³⁾.

Estudos que utilizaram mais de uma classe terapêutica combinaram haloperidol e midazolam⁽¹⁷⁾, haloperidol e clorpromazina⁽¹⁸⁾, haloperidol e lorazepam^(18,22). Em estudo que teve como segunda opção, para o tratamento do *delirium*, a combinação de haloperidol e midazolam⁽¹⁷⁾, os pacientes não foram classificados quanto ao tipo de *delirium*; como primeira opção, destacou-se o emprego de midazolam e como terceira opção o uso isolado do haloperidol numa amostra de 319 prontuários. No manejo dos três tipos (misto, hipoativo e hiperativo), em 522 pacientes, estudo⁽¹⁸⁾ também indicou o haloperidol como o fármaco administrado à maioria dos pacientes (66%) e a clorpromazina em 3% dos pacientes⁽¹⁸⁾.

Estudo que comparou o uso de haloperidol e lorazepam versus haloperidol e placebo tratou episódio único de *delirium* hiperativo ou misto em 52 pacientes e resultou em significativa redução de agitação nos pacientes que receberam associação de antipsicótico e benzodiazepínico⁽²²⁾.

No que diz respeito ao manejo não farmacológico, apenas dois estudos promoveram ações de educação familiar sobre *delirium*, reforçando a necessidade da presença de um cuidador à beira do leito, quando apropriado, e a importância de oferecer cuidados mínimos e intervenções como estimulação e técnicas de orientação^(18,22).

Conforme descrito na trajetória metodológica, foram utilizados descritores associados a palavras-chave, mas, mesmo assim, esta revisão integrativa evidenciou a escassez de estudos abordando o manejo não farmacológico do *delirium* cuja adequação pode resultar em redução e controle dos quadros de agitação psicomotora, contribuindo para segurança e conforto do paciente.

Esses resultados chamam a atenção dos autores que, conforme anteriormente citado, atuam em uma instituição hospitalar pública especializada em ensino, pesquisa e tratamento humanizado de pacientes oncológicos, que é um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Nessa instituição, estão estabelecidas diretrizes visando uniformizar a prática assistencial por meio de política, protocolo e procedimento operacional, que envolve atuação colaborativa de profissionais da equipe de saúde, como nutricionistas, psicólogos, farmacêuticos, médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e fisioterapeutas, inseridos na prevenção e no tratamento do *delirium* por meio de ações de manejo farmacológico e não farmacológico.

A política institucional, denominada "Contenção Química, Física e Mecânica", tem como objetivo orientar o manejo dos quadros de agitação psicomotora e/ou agressividade que podem ser desencadeados por *delirium* hiperativo ou misto. As ações contemplam medidas não farmacológicas como abordagem verbal e limitação do espaço; caso as manifestações comportamentais permaneçam alteradas, nas quais o paciente apresente risco para si e para terceiros, justifica-se a adoção de contenção mecânica e/ou química.

O manejo farmacológico descrito na política institucional supracitada visa tranquilizar rapidamente o paciente, reduzir os sintomas de agitação e agressividade, sem induzir a sedação. As classes farmacológicas prescritas são os antipsicóticos, tendo como primeiro fármaco de escolha o haloperidol, seguido de quetiapina e dos benzodiazepínicos lorazepam e diazepam.

Considerando a imprescindibilidade da identificação precoce da causa do *delirium* para a indicação do tratamento adequado, o protocolo institucional de *delirium* orienta critérios de diagnóstico (segundo Classificação Internacional de Doenças - CID 10), descreve fatores predisponentes e precipitantes, padroniza aplicação das escalas *Confusion Assessment Method* CAM e *Richmond Agitation Sedation Scale* - RASS para monitoramento do *delirium*. De acordo com esse protocolo, as ações que orientam o manejo da doença abrangem: atuação na prevenção, identificação dos fatores predisponentes e precipitantes, promoção de cuidados, prevenção de complicações, manejo dos sintomas dos pacientes em *delirium*, em especial daqueles com agitação severa^(8, 26-27).

Para aplicação da contenção mecânica, a instituição conta com o procedimento "Atuação da Equipe de Enfermagem na Contenção Mecânica", fundamentado na Resolução COFEN Nº 427/2012⁽²⁸⁾, que descreve detalhadamente a sua instalação, padroniza monitoramento rigoroso (nível de consciência, frequência respiratória e condições do membro contido), orienta cuidados de enfermagem e a retirada da contenção, que deve ser gradual, visando à segurança do paciente e tendo como finalidade principal reduzir o tempo de contenção e prevenir os riscos relacionados ao uso de dispositivos de contenção.

Limitações do estudo

A decisão por conduzir as buscas nas bases de dados eletrônicas e portais nos idiomas português, inglês e espanhol pode

ter sido uma limitação ao não ter abrangido publicações sobre a temática em outros idiomas.

Contribuições para a área da enfermagem, saúde ou política pública

Foram sintetizados os principais desfechos e limitações de estudos sobre o manejo de *delirium* em pacientes adultos oncológicos portadores de tumores sólidos e compartilhadas as diretrizes institucionais de um CACON indicando possibilidades de fortalecimento da prática interprofissional colaborativa na assistência aos pacientes oncológicos, com vistas à prevenção e ao tratamento, farmacológico e não farmacológico, do *delirium*.

CONCLUSÃO

Nesta revisão integrativa, foram analisados dez estudos primários, dos quais 80% descreveram, exclusivamente, o manejo farmacológico do *delirium*, com destaque para o uso do fármaco haloperidol em pacientes com câncer avançado. Apenas 20% dos estudos citaram, sem maior detalhamento, intervenções/ações de manejo não farmacológico em associação ao manejo farmacológico.

Conclui-se que há escassez de estudos abordando intervenções/ações de manejo farmacológico e não farmacológico do *delirium* e reitera-se a imprescindibilidade do desenvolvimento de estudos com foco na ampliação e progressão do conhecimento científico relacionado à temática.

FOMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization. Lyon France: 1965-2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 21]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2019. [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical assessment and management of delirium in the palliative care setting. *Drugs*. 2017;77(15):1623-43. doi: 10.1007/s40265-017-0804-3
4. Trull TJ, Vergés A, Wood PK, Jahng, Sher KJ. The structure of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders personality disorder symptoms in a large national sample. *Personal Disord*. 2012;3(4):355-69. doi: 10.1037/a0027766
5. Nguyen V, McNeill S. Delirium, dementia, and depression in older adults: assessment and care long-term care case study and discussion guide. *Ageing* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 30]. Available from: https://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/delirium_dementia_and_depression_in_older_adults_LTC_case_study_and_discussion_guide.pdf
6. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care*. 2010;25(1):144-51. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.08.005
7. Rodríguez-Mayoral O, Reyes-Madrigal F, Allende-Pérez S, Verástegui E. Delirium in terminal cancer inpatients: short-term survival and missed diagnosis. *Salud Mental*. 2018;41(1):25-9. doi: 10.17711/sm.0185-3325.2018.005
8. Bush, SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi H, Kanji S, et al. Guidelines Committee, delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(4):iv143-iv165. doi: 10.1093/annonc/mdy147

9. Hui D, Dev R, Bruera E. Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(4):316-23. doi: 10.1097/SPC.0000000000000236
10. Mehta RD, Roth AJ. Psychiatric considerations in the oncology setting. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(4):300-14. doi: 10.3322/caac.21285
11. Prayce R, Quaresma F, Galriça Neto I. Delirium: The 7th Vital Sign? *Acta Med Port*. 2018;31(1):51-8. doi: 10.20344/amp.9670
12. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? how to do it? *Einstein*. 2010;8(1):102-6. doi: 10.1590/s1679-45082010rw1134
13. The Joanna Briggs Institute. Reviewers' Manual: 2014 edition [Internet]. Adelaide: JBI; 2014 [cited 2019 Oct 21]. Available from: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/reviewersmanual-2014.pdf>
14. Lopes CMM, Galvão CM. Surgical Positioning: evidence for nursing care. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18(2):287-94. doi: 10.1590/S0104-11692010000200021
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
16. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Delirium management in patients with cancer: dosing of antipsychotics in the delirium subtypes and response to psychopharmacological management. *Ger J Psychiatr*. 2014;17(1):10-8. doi: 10.5167/uzh-107992
17. Hey J, Hosker C, Ward J, Kite S, Speechley H. delirium in palliative care: detection, documentation and management in three settings. *Palliat Support Care*. 2015;13(6):1541-5. doi: 10.1017/S1478951513000813
18. Cruz M, Ransing V, Yennu S, Wu J, Lju D, Reddy A, et al. The Frequency, Characteristics, and outcomes among cancer patients with delirium admitted to an acute palliative care unit. *Oncologist*. 2015;20(12):1425-31. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0115
19. Shin SH, Hui D, Chisholm G, Kang JH, Allo J, Williams J, et al. Frequency and outcome of neuroleptic rotation in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Cancer Res Treat*. 2015;47(3):399-405. doi: 10.4143/crt.2013.229
20. Al-Shahri MZ, Sroor MY, Ghareeb WA, Aboulela EN, Edesa W. Using neuroleptics to treat delirium in dying cancer patients at a cancer center in Saudi Arabia. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29(4):365-9. doi: 10.3109/15360288.2015.1101638
21. Tanimukai H, Tsujimoto H, Matsuda Y, Tokoro A, Kanemura S, Watanabe M, et al. Novel therapeutic strategies for delirium in patients with cancer: a preliminary study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016;33(5):456-2. doi: 10.1177/1049909114565019
22. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, 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*. 2017;318(11):1047-56. doi: 10.1001/jama.2017.11468
23. Hasuo H, Kanbara K, Fujii R, Uchitani K, Sakuma H, Fukunaga M. Factors associated with the effectiveness of intravenous administration of chlorpromazine for delirium in patients with terminal cancer. *J Palliat Med*. 2018;21(9):1257-64. doi: 10.1089/jpm.2017.0669
24. Kwon JH, Kim MJ, Bruera S, Parque M, Bruera E, Hui D. Off-label medication use in the inpatient palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(1):46-54. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.014
25. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa U, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A, et al. Current pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: pharmacological audit study of safety and efficacy in real world (Phase-R). *Oncologist*. 2019;24(7):e574-e582. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0242
26. Torpy JM, Burke AE, Glass RM. Delirium. *JAMA Patient Page*. 2010;304(7):814. doi: 10.1001/jama.304.7.814
27. Bush SH, Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. *Oncologist*. 2009. 14(10):1039-49. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0122
28. Conselho Federal de Enfermagem (BR). Resolução COFEN Nº 427/2012. Normatiza os procedimentos da enfermagem no emprego de contenção mecânica de pacientes[Internet]. Brasília: Cofen. 2012. [cited 2020 Jun 30]. Available from: http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-n-4272012_9146.html