



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

RENATA GUERRA CASARIN

**INTERVENÇÕES PARA PREVENÇÃO DE *DELIRIUM* EM UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

PASSO FUNDO (RS)

2018

RENATA GUERRA CASARIN

**INTERVENÇÕES PARA PREVENÇÃO DE *DELIRIUM* EM UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul, apresentado como requisito para obtenção parcial do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. M.Sc. Sabrina Frighetto Henrich

Co-orientadora: Prof. M.Sc. Cristine Pilati Pilleggi Castro

PASSO FUNDO (RS)

2018

PROGRAD/DBIB

CASARIN, RENATA GUERRA

Intervenções para Prevenção de *Delirium* em Unidade de Terapia Intensiva/ Renata Guerra Casarin. – 2018.

39.f

Orientadora: Prof. Sabrina Frighetto Henrich

Co-orientadora: Prof. Cristine Pilati Pilleggi Castro

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, 2018.

1.Unidade de Terapia Intensiva. 2. *Delirium*. 3. Prevenção. I. HENRICH, SABRINA FRIGUETTO, orient. II. CASTRO, CRISTINE PILATI PILEGGI, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

RENATA GUERRA CASARIN

**INTERVENÇÕES PARA PREVENÇÃO DE *DELIRIUM* EM UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado como requisito para obtenção parcial de grau de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientadora: Prof. M.Sc. Sabrina Frighetto Henrich

Co-orientadora: Prof. M.Sc. Cristine Pilati Pilleggi Castro

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela banca em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Sabrina Frighetto Henrich

Júlio César Stobbe

Thais Rohde Pavan

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade.

Às professoras Sabrina Frighetto Henrich e Cristine Pilati Pilleggi Castro, pela escolha e orientações.

À professora Ivana Loraine Lindemann, pela orientação e apoio durante todas as fases do trabalho.

Aos meus pais, Eudes Casarin e Marilde Casarin, que me proporcionaram um lar amoroso, onde aprendi valores que dizem respeito à vida, ao meio ambiente e à ética.

Ao meu namorado Roger Consul, pelo acompanhamento e incentivo em todos os momentos desta e de outras trajetórias.

Ao meu irmão Rodrigo Casarin, pela atenção e cuidado que sempre teve comigo.

E, finalmente, a todos amigos que estiveram sempre presentes com palavras de carinho e estímulo, muito obrigada.

RESUMO

Este é um volume de trabalho de conclusão de curso para obtenção parcial do título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo/RS. Foi realizado seguindo as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da universidade, que está alicerçado nas Normas Brasileiras de informação e documentação (NBR) produzidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). É composto de projeto de pesquisa, relatório de pesquisa, artigo científico, apêndices e anexos. Foi orientado pela professora Sabrina Frighetto Henrich e co-orientado pela professora Cristine Pilati Pileggi Castro. Este trabalho foi realizado durante o período de agosto de 2017 a novembro de 2018, como método avaliativo das disciplinas de Trabalho de Conclusão de Curso I e II. Durante o Trabalho de Conclusão de Curso I, foi realizada a construção do projeto de pesquisa e após a sua conclusão iniciou-se a revisão sistemática proposta. No Trabalho de Conclusão de Curso II foi realizada a tabulação dos dados e posterior análise dos artigos, resultando em artigo científico que está incluído neste volume. Neste artigo, é possível analisar os resultados dos estudos clínicos e randomizados sobre intervenções para prevenção de *delirium* em Unidade de Terapia Intensiva. O artigo resultante desta pesquisa foi realizado segundo os moldes da Revista Brasileira de Terapia Intensiva, pertencente à Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva e cujas normas técnicas vigentes são Vancouver.

Palavras-chave: *Delirium*. Unidade de Terapia Intensiva. Prevenção.

ABSTRACT

This is a volume of work for completing a course to obtain a partial Bachelor of Medicine degree from Federal University of South Frontier - Campus Passo Fundo / RS. It was carried out following the norms of the university's Manual of Academic Works, which is based on the Brazilian Standards of Information and Documentation (NBR) produced by the Brazilian Association of Technical Standards (ABNT). It consists of research project, research report, scientific article, appendices and annexes. It was guided by Professor Sabrina Frighetto Henrich and co-oriented by Professor Cristine Pilati Pileggi Castro. This work was carried out during the period from August 2017 to November 2018 as an evaluation method of the Completion Work courses of Course I and II. During the Completion Work of Course I, the construction of the research project was carried out and, after its conclusion, the proposed systematic review began. In the Work of Completion of Course II the data tabulation and subsequent analysis of the articles were done, resulting in a scientific article that is included in this volume. In this article, it is possible to analyze the results of clinical and randomized studies on interventions for the prevention of *delirium* in the Intensive Care Unit. The article resulting from this research was carried out according to the guidelines of the Brazilian Journal of Intensive Care, which belongs to the Brazilian Society of Intensive Care and whose current technical standards are Vancouver.

Keywords: *Delirium. Intensive care unit. Prevention.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 DESENVOLVIMENTO.....	9
2.1 PROJETO DE PESQUISA	
2.1.1 Resumo	9
2.1.2 Tema	9
2.1.3 Problema.....	9
2.1.4 Hipóteses	9
2.1.5 Objetivos.....	9
2.1.6 Justificativa.....	10
2.1.7 Referencial Teórico	10
2.1.8 Metodologia.....	13
2.1.9 Cronograma	15
2.1.10 Referências	15
2.1.11 Apêndices	16
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA	
2.2.1 Apresentação	18
2.2.2 Desenvolvimento	18
2.2.3 Considerações finais	18
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	19
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
5 ANEXOS	37

1 INTRODUÇÃO

Delirium consiste em um estado de confusão mental aguda que pode cursar com diferentes manifestações clínicas (ELY *et al.*, 2008). O déficit de atenção é o fenômeno mais aparente, embora possam ser observados outros distúrbios cognitivos e comportamentais como perda de memória, alucinações e agitação (GIRARD *et al.*, 2010). Essas alterações ocorrem em curto período (horas ou dias), de forma flutuante e é geralmente reversível (DSM-V). É uma síndrome considerada frequente em ambiente hospitalar, e sua incidência na unidade de terapia intensiva (UTI) varia entre 11 a 89% (GIRARD *et al.*, 2010; PANDHARIPANDE *et al.*, 2008; SPRONK *et al.*, 2007). Essa variação pode ser atribuída à heterogeneidade da população avaliada, (por exemplo, gravidade da doença, pacientes em ventilação mecânica ou não e idosos) assim como ao instrumento escolhido para sua detecção (GIRARD *et al.*, 2010; PANDHARIPANDE *et al.*, 2008; SPRONK *et al.*, 2007).

A prevenção, que envolve a compreensão dos fatores de risco, é considerada a forma mais eficaz de reduzir a incidência de *delirium*, no entanto, as medidas para tal efeito ainda são pouco conhecidas e comprovadas. (VAN ROMPAEY *et al.*, 2012). Este estudo tem por objetivo conduzir uma revisão sistemática para analisar a eficácia do uso de intervenções farmacológicas e/ou não farmacológicas para prevenção de *delirium* em UTI.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Resumo

Delirium constitui uma alteração neuropsiquiátrica aguda frequente em UTI, e está associado ao aumento da mortalidade, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar, à presença de déficit cognitivo e funcional e ao aumento de custos para o sistema de saúde. A prevenção dessa síndrome é importante, principalmente em UTI onde sua incidência é elevada, porém as medidas são pouco conhecidas. Por isso, o objetivo deste estudo é determinar quais intervenções promovem efeito de prevenção de *delirium* em pacientes adultos internados em UTI. Será realizada uma revisão sistemática da literatura, nas bases de dados MEDLINE/Pubmed e COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS. A busca, a seleção, a revisão dos artigos e a análise dos critérios de inclusão serão realizadas em duplicata. Serão incluídos no trabalho todos os artigos originais, com delineamento experimental (ensaios clínicos randomizados), realizados em humanos internados em unidades de terapia intensiva com idade maior ou igual a 18 anos e que relatam uso de intervenções farmacológicas e/ou não farmacológicas para prevenção de *delirium* em UTI. Os dados extraídos dos estudos serão analisados e apresentados em forma descritiva.

2.1.2 Tema

Utilização de intervenções farmacológicas e/ou não farmacológicas para a prevenção de *delirium* em unidade de terapia intensiva.

2.1.3 Problema

Quais intervenções farmacológicas e/ou não farmacológicas promovem prevenção de *delirium* em UTI?

2.1.4 Hipóteses

O uso de intervenções visando a origem multifatorial de *delirium* promovem efeito de prevenção dessa síndrome em UTI.

2.1.5 Objetivos

Determinar quais intervenções promovem efeito de prevenção de *delirium* em pacientes internados em UTI.

Analisar os demais efeitos do uso das intervenções, como: tempo de internação em UTI e em hospital, mortalidade em 28 dias e dias livres de *delirium* em UTI.

Realizar uma ampla revisão sistemática na literatura científica com o objetivo de auxiliar médicos na tomada de decisões para otimização de tratamento dos pacientes internados em UTI, através de correlatos de segurança e efetividade.

Produzir uma metanálise dos resultados obtidos, caso seja viável.

2.1.6 Justificativa

Tendo em vista a alta prevalência de *delirium* na UTI, as consequências adversas dessa síndrome para os pacientes e o aumento dos custos para a sociedade, considera-se relevante investigar a evidência de utilização de intervenções farmacológicas e/ou não farmacológicas para prevenção dessa síndrome.

Após a conclusão da pesquisa, esta ficará à disposição para permitir que estudantes e profissionais da saúde supram as dúvidas relativas ao tema, pois é fundamental que quem trata do paciente saiba valorizar os mecanismos para diminuir a incidência dessa patologia. No final desta pesquisa, espera-se obter conhecimento adequado sobre o assunto, assim como as suas indicações, riscos, benefícios e complicações descritas na literatura.

2.1.7 Referencial Teórico

O *delirium* constitui uma disfunção cerebral aguda, elucidada pela primeira vez em 1980, pela *American Psychiatric Association* na sua terceira edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). É uma síndrome frequente em ambiente hospitalar e sua incidência, na UTI, varia entre 11 a 89% (GIRARD *et al.*, 2010; PANDHARIPANDE *et al.*, 2008; SPRONK *et al.*, 2007). Atualmente, de acordo com a mais recente edição do DSM (DSM-V), o *delirium* é definido pela presença de características fundamentais como perturbação da atenção e consciência (capacidade reduzida de dirigir, focar, manter e desviar a atenção. Esta perturbação desenvolve-se durante um curto período de tempo -horas a dias-, representando uma mudança ao estado de base e tendendo a apresentar flutuações ao longo do dia) e perturbação da cognição (alteração da memória, da orientação, da linguagem, da capacidade visual e da percepção). Estas perturbações não são justificadas da melhor forma por outra condição neurocognitiva pré-existente, nem ocorrem em contexto de depressão severa da vigília, como o coma.

O *delirium* é classificado em três subtipos: hipoativo, hiperativo e misto. A maioria dos pacientes críticos desenvolvem a forma hipoativa, caracterizada por quadro de apatia e estado de alerta reduzido, indicando um pior prognóstico (MEAGHER *et al.*, 2008). A forma

hiperativa está mais frequentemente associada a fenômenos de alucinação, enquanto o hipoativo se associa comumente à confusão e à sedação, sendo frequentemente não detectado (BARR *et al.*, 2013).

Verifica-se que o *delirium* está associado ao aumento da mortalidade, com risco de óbito 2 a 4 vezes mais elevado (MEAGHER *et al.*, 2008). Os danos cognitivos e funcionais também são comuns em doentes que apresentam *delirium*, podendo prolongar-se até cerca de 1 ano (BARR *et al.*, 2013). Nos doentes idosos com demência, o *delirium* está também associado a maiores taxas de declínio cognitivo, de institucionalização e de mortalidade (GIRARD *et al.*, 2010). Estudos demonstram que o *delirium*, em pacientes em UTI, também está associado ao aumento da duração de ventilação mecânica (VAN ROMPAEY *et al.*, 2012).

Em relação aos fatores de risco para essa patologia, um estudo relatou os principais fatores predisponentes independentes para *delirium*, que são: gravidade da doença de base, déficit visual ou auditivo pré-existente, déficit cognitivo prévio e relação ureia/creatinina acima de 18 (indicando desidratação) (INOUE *et al.*, 1996). Outros fatores também estão relacionados ao *delirium*, como: restrição física, desnutrição, uso contínuo de mais de 3 medicações, uso de sonda vesical de demora e cateter venoso central, evento iatrogênico e sonda nasoenteral (INOUE *et al.*, 1996). Os fármacos associados com *delirium* são principalmente aqueles com atividade anticolinérgica, como antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos, que fazem parte do grupo de medicamentos de alto risco (KARLSSON, 2010). Outro grupo de fármacos que inclui os benzodiazepínicos, inibidores dos receptores H₂, digitálicos, furosemida, glicocorticóides, opióides e anti-inflamatórios são menos frequentemente associados a sintomas de *delirium* e constituem um grupo de médio risco (KARLSSON, 2010; INOUE *et al.*, 1996). O aumento da meia-vida de muitos benzodiazepínicos em pacientes idosos aumenta o risco de acúmulo, o que poderia levar a um aumento da concentração sérica que alcançaria um nível onde o *delirium* é induzido. Todos os anti-inflamatórios não-esteroides (AINES) foram relatados como indutores de *delirium*, especialmente a indometacina. O ácido acetil salicílico, em altas doses, também foi relatado como indutor de *delirium* (KARLSSON, 2010). Fatores ambientais, principalmente ambientes de UTI, também podem desencadear *delirium*, pois estes espaços são propícios ao desencadeamento de estresse devido ao desconhecimento do ambiente, da poluição sonora e dos cuidados que recebem os quais, muitas vezes, interrompem o ciclo de sono-vigília, além da mudança constante dos profissionais que prestam assistência (PANDHARIPANDE *et al.*, 2008).

Ademais, em relação à fisiopatologia do *delirium*, acredita-se que os fatores precipitantes causariam um desequilíbrio entre os neurotransmissores, levando os pacientes a desencadarem o *delirium*. Dentre os neurotransmissores envolvidos, ocorre a redução da atividade colinérgica, o excesso de liberação dopaminérgica e a oscilação da atividade serotoninérgica ou gabaérgica (HANANIA *et al.*, 2002). Um estudo recente demonstrou também uma predisposição genética (alelo APOE4), que foi associado a maior duração do *delirium* em pacientes internados em UTI (GIRARD *et al.*, 2005). Existe também a teoria imunológica neuroendócrina, envolvendo a liberação de citocinas, como IL-2 e TNF – alfa, agindo como neurotoxinas, principalmente em pacientes que são predispostos para essa patologia (WENHAM, 2009).

Apesar de ser uma disfunção orgânica extremamente frequente em ambiente hospitalar, é considerada uma patologia subdiagnosticada em UTI, principalmente naqueles pacientes em uso de ventilação mecânica (MEAGHER *et al.*, 2008; ELY *et al.*, 2008). Por esse motivo, algumas ferramentas foram desenvolvidas, tendo como propósito facilitar o diagnóstico dessa patologia em pacientes graves. O Método de Avaliação para Confusão em UTI (*Confusion Assessment Method for the ICU - CAM-ICU*) e a Lista de Verificação da Triagem de *Delirium* em Unidades de Terapia Intensiva (*Intensive Care Delirium Screening Checklist - ICDSC*) são ferramentas validadas e confiáveis para diagnosticar e monitorar o *delirium*. O método CAM-ICU foi criado com o objetivo de facilitar o diagnóstico do *delirium* na UTI e permitir a avaliação de pacientes em ventilação mecânica (impossibilitados de uma comunicação verbal) (MEAGHER *et al.*, 2008). Essas escalas são ferramentas dicotômicas, não possibilitando estratificar a gravidade do quadro. Baseando-se em evidências atuais, diretrizes recomendam veementemente que pacientes de UTI, que possuem fatores de risco para *delirium*, devem ser monitorados pelo menos uma vez por turno, usando-se ferramentas de avaliação válidas e confiáveis para o diagnóstico e o manejo precoce de *delirium* (OUIMET *et al.*, 2007).

A prevenção, que envolve a compreensão dos fatores de risco é considerada a forma mais eficaz de reduzir a incidência de *delirium*, no entanto, as medidas para tal efeito ainda são pouco conhecidas e estudadas. (VAN ROMPAEY *et al.*, 2012). Nenhuma intervenção farmacológica é considerada eficaz para prevenção de *delirium*, por não apresentar comprovação científica segura. Sendo assim, sugere-se não utilizar haloperidol, dexmedetomidina, estatina ou cetamina como medida para prevenção (DEVLIN *et al.*, 2018). Em relação ao tratamento farmacológico para *delirium*, a diretriz “*Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and*

Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU” de 2018, não recomenda o uso rotineiro de agentes antipsicóticos para tratamento dessa patologia. No entanto, pacientes que estão apresentando ansiedade, medo, alucinações ou com extrema agitação podem se beneficiarem com uso dessas medicações, por curto prazo de tempo, até cessarem os sintomas (DEVLIN *et al.*, 2018). Sobre a dexmedetomidina, a diretriz recomenda o uso para tratamento de *delirium* naqueles pacientes em uso de ventilação mecânica com presença de agitação associada (recomendação condicional e com baixa qualidade de evidência) (DEVLIN *et al.*, 2018). Em relação as medidas não farmacológicas para prevenção de *delirium*, evidências sugerem que intervenções visando ações em vários componentes relacionados aos fatores de risco sejam utilizadas, já que a origem do *delirium* é considerada multifatorial. Essas ações devem ser direcionadas para melhorar a cognição, otimizar o sono do paciente, promover a mobilidade precoce, aguçar a audição e a visão dos adultos criticamente doentes (DEVLIN *et al.*, 2018).

2.1.8 Metodologia

2.1.8.1 Tipo de Estudo

O estudo será do tipo revisão sistemática.

2.1.8.2 Local e Período de Realização

Será realizado na Universidade Federal da Fronteira Sul, localizada em Passo Fundo (RS) durante o ano de 2018.

2.1.8.3 Base de Dados e Termos Utilizados

Os estudos analisados serão pesquisados na base de dados MEDLINE/Pubmed e COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS com a utilização dos descritores disponíveis no MeSH: *Intensive Care Unit*, *Delirium* e *Prevention* que serão combinadas em cada termo definido com o conector *AND*. Para localizar os ensaios clínicos será adicionado o filtro sugerido pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012).

2.1.8.4 Limite de Tempo e Idioma

Serão selecionados todos os artigos em língua inglesa e sem limite de temporalidade.

2.1.8.5 Modo de Busca

A busca, a seleção, a revisão dos artigos e a análise dos critérios de inclusão serão realizadas em duplicata pelos acadêmicos Renata Guerra Casarin e Matheus Schmechel de Almeida de forma independente, sendo os casos discordantes avaliados pela professora orientadora Sabrina Friguetto Henrich. Ao finalizar a busca em cada base, as referências duplicadas serão excluídas.

2.1.8.6 Critérios de Inclusão e Exclusão

Serão incluídos no trabalho todos os artigos originais localizados, com delineamento experimental (ensaios clínicos randomizados), realizados em humanos internados em UTI, com idade maior ou igual a 18 anos e que relatam uso de intervenções farmacológicas e/ou não farmacológicas para prevenção de *delirium*. Excluir-se-á estudos com delineamento observacional ou retrospectivo e os que incluem somente pacientes cirúrgicos e cardiológicos internados em UTI. Os artigos serão selecionados para leitura na íntegra nos casos em que o resumo ou o título indiquem claramente intervenções para prevenção de *delirium* em UTI e quando as informações deixarem dúvidas.

2.1.8.7 Avaliação Metodológica da Qualidades dos Estudos Incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos será feita utilizando-se a Escala Jadad, a qual avalia e classifica cinco tópicos específicos, conforme citados no **Apêndice A**. Essa escala atribui pontuação que varia de 0 a 5, onde estudos com pontuação menor que 3 são considerados de baixa qualidade e os com pontuação maior que 3 são considerados de alta qualidade (JADAD *et al.*, 1996).

2.1.8.8 Coleta de Dados

Para cada estudo aprovado na análise inicial, será realizada avaliação secundária, através do Formulário Para Análise e Caracterização dos Estudos Incluídos disponível no **Apêndice B**. Serão coletadas as variáveis de cada estudo, como: identificação (ano da publicação, revista, autores e característica da UTI); aspectos metodológicos (escala de Jadad, número de pacientes incluídos, randomização e intervenções realizadas) e dados dos grupos de intervenção e de controle (incidência de *delirium*, mortalidade em 28 dias, número de dias livres de *delirium*,

tempo de permanência em UTI e tempo de internação hospitalar). Os dados extraídos dos estudos serão analisados e apresentados em forma descritiva.

2.1.9 Cronograma

Atividades	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
1	X	X			
2		X	X		
3			X	X	
4			X	X	X

- 1- Revisão da literatura e seleção dos artigos
- 2- Extração dos dados dos artigos selecionados
- 3- Análise e interpretação dos dados
- 4- Redação do artigo e divulgação dos resultados

2.1.10 Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)**. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.

BARR, J. *et al.* The pain, agitation, and *delirium* care bundle: synergistic benefits of implementing the 2013 Pain, Agitation, and *Delirium* Guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion. **Crit. Care Med.**, Washington, v.1, n.9, p. 110 - 115, 2013.

DEVLIN, J.W. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, *Delirium*, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. **Crit. Care. Med.**, Washington, v. 46, p. 820-825, 2018.

ELY, E.W. *et al.* Evaluation of *Delirium* in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). **Crit. Care Med.**, Washington, v. 29, n. 7, p. 1370 - 1309, 2008.

GIRARD, T.D. *et al.* *Delirium* as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. **Critical Care Medicine**, Washington, v. 38, n. 7, p. 1513 - 1520, 2010.

GIRARD, T.D. *et al.* Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to *delirium* in humans. **Critical Care Medicine**, Washington, v. 33, n. 22, p. 22 - 40, 2005.

- GIRARD, T.D. *et al.* *Delirium* in the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, Washington, v. 12, n. 3, p. 10 -18, 2008.
- HANANIA, *et al.* Melatonin for Treatment and Prevention of Postoperative *delirium*. **Anesth. Analg.**, New York, v. 94, n. 6, p. 338 - 339, 2002.
- INOUYE, S.K. *et al.* Precipitating factors for *delirium* in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. **JAMA**, New Haven, v. 275, n. 8, p. 275 - 285, 1996.
- JADAD, Alejandro R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, Washington, v.17, p. 1-12, 1996.
- KARLSSON, I. Drugs that induce *delirium*. **Dement. Geriatr. Cogn. Disord.**, Washington, v. 10, p.412-415, 1999.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS**: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília, 2012.
- MEAGHER, D. *et al.* A new data-based motor subtype schema for *delirium*. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, Limerick, v. 20, n. 2, p. 185 - 193, 2008.
- OUIMET, S. *et al.* Subsyndromal *delirium* in the ICU: Evidence for a disease spectrum. **Intensive Care Med.**, Paris, v. 33, n. 6, p. 1007 – 1013, 2007.
- PANDHARIPANDE, P. *et al.* Prevalence and risk factors for development of *delirium* in surgical and trauma Intensive Care Unit patients. **J. Trauma**, Nashville, v. 6, n. 5, p. 34 - 41, 2008.
- SPRONK, P.E., *et al.* Occurrence of *delirium* is severely underestimated in the ICU during daily care. **Intensive Care Med.**, Washington, v 35, n 7, p.1276-80, 2009.
- VAN ROMPAEY, B. *et al.* The effect of earplugs during the night on the onset of *delirium* and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. **Critical Care Medicine**, Washington, v. 16, n. 8, p. 70 – 73, 2012.
- WENHAM, T. Intensive care unit environment. Contin Educ Anaesth. **Critical Care Medicine**, Washington, v.9, n.6, p. 178 – 183, 2009.

2.1.11 Apêndices

Apêndice A: Critérios de Qualidade dos Artigos – Escala de Jadad

1	O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como randômico, aleatório, randomização, distribuição aleatória)?
2	O método foi adequado?
3	O estudo foi descrito como duplamente encoberto?
4	O método de ocultação foi adequado?
5	Houve descrição das perdas e exclusões?

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

Apêndice B: Formulário para Análise e Caracterização dos Estudos Incluídos

Formulário Para Análise e Caracterização dos Estudos Incluídos							
Ano							
Autores							
Revista							
UTI							
Jadad							
Número de Pacientes							
Intervenção							
Controle							
Incidência de <i>Delirium</i>							
Mortalidade em 28 dias							
Numero de dias Livres de <i>Delirium</i>							
Tempo de Internação em UTI (Dias)							
Tempo de Internação Hospitalar (Dias)							

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.1 Apresentação

O projeto de pesquisa atual foi concluído no mês de julho de 2018, após solicitação de troca de projeto e aprovação pela coordenação acadêmica do curso de Medicina. Com a conclusão do projeto, conduziu-se a revisão sistemática.

2.2.2 Desenvolvimento

A revisão sistemática foi conduzida pelos acadêmicos Renata Guerra Casarin e Matheus Schmechel, e foi realizada em três etapas: Planejamento das fases do trabalho; Condução da revisão sistemática e Divulgação dos resultados obtidos. Em relação ao planejamento das fases do trabalho, foi realizado com base na construção do projeto de pesquisa exposto acima.

A Condução da Revisão Sistemática foi feita em duplicata, pelos acadêmicos Renata Guerra Casarin e Matheus Schmechel de Almeida de forma independente e os casos discordantes foram avaliados pela professora orientadora Sabrina Friguetto Henrich. A busca dos artigos nas bases de dados foi realizada a partir de agosto de 2018. Após a seleção dos artigos selecionados para a revisão, conduziu-se a análise de qualidade dos estudos e posterior extração dos dados, por meio de um formulário padronizado durante o projeto de pesquisa. Essa fase de análise dos artigos, aconteceu após outubro de 2018. Por conseguinte, foi construído o artigo científico, com base nas orientações da Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva, e divulgação dos resultados da análise.

2.2.3 Considerações finais

O presente estudo não conseguiu atingir o objetivo de realização de metanálise, uma vez que os artigos foram heterogêneos em relação às intervenções para prevenção de *delirium* em UTI. Ademais, não houve intercorrências durante a aplicação da revisão sistemática e seus demais objetivos foram alcançados com êxito.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

INTERVENÇÕES PARA PREVENÇÃO DE *DELIRIUM* EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Renata Guerra Casarin¹

Cristine Pilati Pileggi Castro²

Sabrina Frighetto Henrich²

¹Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul – Passo Fundo (RS), Brasil.

²Unidade de Terapia Intensiva, Hospital São Vicente de Paulo; Universidade Federal da Fronteira Sul – Passo Fundo (RS), Brasil.

RESUMO

Delirium é uma disfunção orgânica aguda frequente em unidade de terapia intensiva, e sua incidência varia entre 11 a 89%. Está associado ao aumento significativo da morbidade e da mortalidade no doente crítico. Este estudo teve por objetivo revisar, de forma sistemática, as intervenções capazes de estabelecer medidas de prevenção para *delirium* em pacientes internados em UTI. No presente estudo, não foi encontrado nenhum artigo com evidência científica significativa para comprovar a eficácia de intervenções para prevenção de *delirium* em UTI.

Descritores: *Intensive Care Unit; Delirium; Prevention.*

INTRODUÇÃO

Delirium é uma disfunção orgânica aguda caracterizada por alterações do estado de atenção, do nível consciência e da cognição (DSM-5) ⁽¹⁾. Essas alterações desenvolvem-se durante um curto período de tempo e apresentam flutuações ao longo do dia (DSM-5) ⁽¹⁾. A presença dessa disfunção orgânica, em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva

(UTI), está associada com déficit cognitivo a longo prazo e além disso, a cada dia adicional com persistência do quadro, ocorre aumento de 10% na mortalidade ^(2,3). Ademais, *delirium* está associado a maior tempo de internação hospitalar e a maior tempo de uso de ventilação mecânica ⁽⁴⁾. A incidência de *delirium* em UTI varia de 11 a 89% ^(5,6,7). Apesar de ser uma patologia frequente em UTI e de ser associada à presença de graves consequências para o paciente, há falta de evidências científicas para medidas de prevenção de *delirium* em pacientes nesse setor, mesmo já sendo elucidado seus fatores de risco modificáveis como: ambiente em UTI, restrição física, uso de algumas medicações (como sedativos e analgésicos) e uso de sondas e cateteres ⁽⁸⁾. Com isso, este estudo teve por objetivo revisar, de forma sistemática, as intervenções capazes de estabelecer medidas de prevenção para *delirium* em pacientes internados em UTI.

MÉTODOS

Conduziu-se uma revisão sistemática da literatura, com busca nas bases PubMed e CENTRAL (*The Cochrane Library*) por dois investigadores. Com base no sistema *Medical Subject Headings*, foram utilizados os seguintes descritores: *Intensive Care Unit AND Delirium AND Prevention*. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: artigos com delineamento experimental em humanos internados em UTI com idade maior ou igual a 18 anos e que relatavam uso de intervenções farmacológicas e/ou não farmacológicas para prevenção de *delirium*. Excluíram-se os estudos observacionais e retrospectivos e os que incluíam somente pacientes cirúrgicos e/ou cardiológicos na amostra. Para localizar os ensaios clínicos randomizados (ECRs) foi adicionado o filtro sugerido nas bases de buscas pesquisadas. Foram selecionados todos os artigos em língua inglesa e sem limite de temporalidade.

Todos os artigos obtidos por meio dessa busca foram triados inicialmente quanto à relevância, por meio do seu título e do seu resumo. Para os artigos potencialmente relevantes,

obteve-se o texto completo para revisão. Dois investigadores extraíram as informações dos artigos para uma base de dados desenvolvida e sempre que os autores divergiam quanto à extração, a questão era resolvida por meio de um terceiro revisor.

Utilizou-se o sistema de pontuação de qualidade (Escala de Jadad) para avaliar a qualidade dos estudos, onde os estudos com pontuação menor que 3 foram considerados de baixa qualidade e os estudos com pontuação maior ou igual a 3 foram considerados de alta qualidade ⁽⁹⁾. A escala avaliou os seguintes critérios: Se o estudo foi descrito como randomizado, se a randomização descrita foi adequada, se o estudo foi descrito como duplo cego, se o método de ocultação foi adequado e se houve descrição dos critérios de exclusão e de taxa de perdas. Cabe salientar que, a pontuação da escala não foi utilizada como critério de inclusão ou de exclusão dos artigos, mas como um indicador da qualidade da evidência científica dos estudos incluídos. Além disso, foram coletadas as variáveis de cada estudo, como: identificação (ano da publicação, revista, autores e característica da UTI), aspectos metodológicos (escala de Jadad, número de pacientes incluídos, randomização e intervenções realizadas) e dados dos grupos intervenção *versus* controle (incidência de *delirium*, mortalidade em 28 dias, número de dias livres de *delirium*, tempo de permanência em UTI e tempo de internação hospitalar).

RESULTADOS

No total, 201 artigos foram identificados na pesquisa e desses, 22 estavam duplicados, sendo assim, excluídos da análise. Dentre os 179 artigos restantes para triagem inicial, seguindo os critérios de elegibilidade, foram selecionados 55 estudos para leitura na íntegra e, por fim, foram incluídos 10 artigos, os quais contemplaram os critérios de inclusão (**Figura 1**).

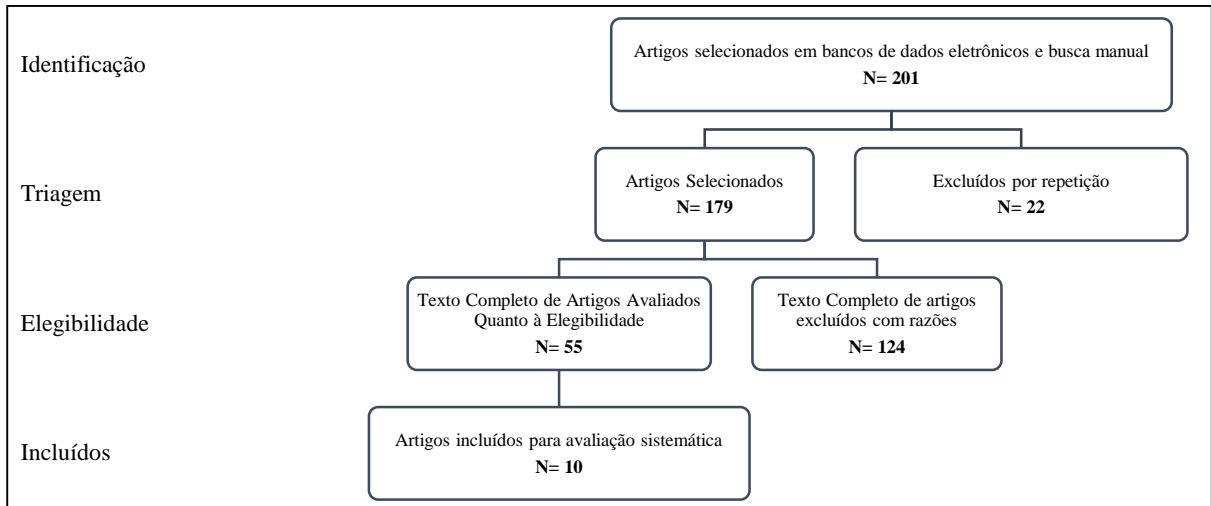


Figura 1 - Fluxograma da Elegibilidade

Em relação à classificação de qualidade dos estudos (Escala de Jadad) apenas um artigo pontuou menos que 3 pontos, sendo os demais estudos selecionados, considerados de alta qualidade por pontuarem mais que 3 pontos na escala de Jadad (**Tabela 1**). Todos eram estudos clínicos e apresentaram diferentes estratégias para prevenção de *delirium* na UTI. Na tabela 1, estão apresentados os estudos e os seus respectivos dados de identificação, de qualidade e de intervenção realizada. Essas medidas podem ser agrupadas em intervenções não farmacológicas e/ou intervenções farmacológicas, como mostrado a seguir.

Intervenções Não Farmacológicas:

Dentre os artigos incluídos para esta revisão, cinco ECR's analisaram medidas não farmacológicas para prevenção de *delirium* na UTI (**Tabela 2**). Sabe-se que os pacientes internados nesse setor têm um maior número de fatores de risco para desenvolvimento de *delirium*, o que deve ser tomado em consideração para uma abordagem multifatorial ⁽⁴⁾. Nesse sentido, Moon and Lee ⁽¹⁰⁾ desenvolveram um ECR com 134 pacientes críticos, e testaram a eficácia de um protocolo de prevenção de *delirium* em UTI que englobava as seguintes medidas: intervenções ambientais, orientação cognitiva e medida terapêutica precoce. As intervenções consistiam em cuidados de reorientação, quanto ao tempo e ao espaço, com uso de relógios e

de calendários juntos ao leito. Foram disponibilizados óculos e aparelhos auditivos, com a intenção de garantir a capacidade sensorial; luz indireta foi promovida para melhorar o sono durante a noite e foi autorizado aos familiares trazerem itens pessoais dos pacientes. No entanto, os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos controle *versus* intervenção em relação à incidência de *delirium* nas análises univariada (IC 95%: 0,2-1,1; p=0,10) e multivariada (IC 95%: 0,2-1,2; p=0,13). Além disso, não demonstraram efeito significativo sobre a mortalidade hospitalar e sobre o tempo de internação em UTI.

Em relação à restrição física como outro fator de risco modificável para prevenção do surgimento de *delirium* em UTI, o estudo Karadas *et al.* ⁽¹⁴⁾, utilizou mobilização precoce para a prevenção de *delirium* em pacientes idosos internados em UTI e em uso de ventilação não invasiva. No entanto, embora a incidência tenha diminuído no grupo intervenção comparado ao grupo controle, não houve relação significativa entre os grupos (8,5% *versus* 21,3%; p > 0.05).

No entanto, alguns estudos demonstraram evidência científica de medidas não farmacológicas em relação à prevenção de *delirium* em UTI. Isso é reforçado por Álvarez *et al.* ⁽¹³⁾, que utilizou terapia ocupacional (TO) como parte de um protocolo de reabilitação precoce para pacientes idosos sem uso de ventilação mecânica admitidos na UTI. O objetivo primário desse estudo foi avaliar a eficácia de uma intervenção experimental não farmacológica (intervenção padrão mais TO precoce e intensiva) na redução da incidência de *delirium*. Foi realizada uma intervenção padrão, para ambos os grupos, que consistiu em reorientação, exercícios de mobilidade, correção de déficit sensorial, controle ambiental, protocolos de sono e minimização do uso de fármacos com potencial para desencadear *delirium*. O grupo experimental (intervenção precoce/intensiva com TO) incluiu estimulação multissensorial, posicionamento, estimulação cognitiva e treinamento em atividades diárias básicas. Os resultados demonstraram incidência significativamente mais baixa de *delirium* no grupo

intervenção (3% *versus* 20%; $p=0,001$), porém, não apresentaram diferenças significativas em relação ao tempo de internação em UTI e ao tempo de internação hospitalar.

Em relação aos fatores ambientais como potenciais fatores de risco para surgimento de *delirium*, a alteração do ciclo circadiano é considerada uma causa potencialmente modificável de *delirium* em pacientes em UTI ^(8,10). Nesse contexto, o estudo de Van Rompaey *et al.* ⁽⁸⁾, realizou um ECR com 136 pacientes utilizando protetores auriculares e máscaras para os olhos, no período das 22 às 6 horas, com o objetivo de diminuir ruídos e luminosidade na UTI e otimizar o sono noturno. O grupo intervenção apresentou 20% de *delirium* e o grupo controle 19%, o que não conferiu diferença significativa entre os grupos, não demonstrando efeito para prevenção de *delirium* ($p=0,006$).

Outro estudo que analisou componentes dos fatores ambientais sobre o ritmo circadiano foi Simons *et al.* ⁽¹¹⁾, em que realizou um ECR com 734 pacientes em UTI, com o objetivo de reduzir a incidência de *delirium*, com base na aplicação de uma terapia com luz dinâmica de alta intensidade (DLA) durante o dia, para realinhar o ciclo circadiano do paciente. Com esse estudo, obteve-se um pequeno aumento na incidência de *delirium* nos pacientes recebendo DLA, porém sem diferença estatisticamente significativa (38% *versus* 33%; $p=0,16$). Ademais, não houve diferença em relação à mortalidade, aos dias livres de *delirium* e aos dias de internação hospitalar entre os grupos intervenção e controle.

Intervenções Farmacológicas:

Dentre os artigos incluídos para essa revisão, cinco estudos clínicos analisaram medidas farmacológicas para prevenção de *delirium* em UTI (**Tabela 3**). Muitos estudos com o objetivo de formular intervenções farmacológicas para prevenção de *delirium* em pacientes internados em UTI, não demonstraram ainda resultados conclusivos. Em 2013, Van den Boogard *et al.* ⁽¹⁹⁾, implementaram uma política de prevenção para *delirium* em doentes de alto risco, de acordo com o modelo preditor de *delirium Prediction of Delirium in ICU Patients* (PRE-DELIRIC), e

avaliaram seu impacto após a intervenção. Doentes com risco PRE-DELIRIC previsto $\geq 50\%$, com história de abuso de álcool ou com demência foram identificados e, após, foram medicados com haloperidol (1 mg endovenoso a cada 8/8 horas), de acordo com o protocolo de profilaxia desenhado. A profilaxia com haloperidol resultou em redução da incidência de *delirium* (65% *versus* 75%) e um aumento dos dias livres de *delirium* (média de 20 dias *versus* 13 dias) no grupo de intervenção comparando ao grupo controle. No entanto, não se observaram diferenças significativas em relação ao tempo de internação na UTI e no hospital. Apesar desse estudo sugerir que o tratamento profilático do *delirium* com baixa dose de haloperidol tem efeitos benéficos, é necessário novos ensaios clínicos controlados e randomizados e com desenhos de amostras dos estudos mais eficazes, uma vez que o grupo controle desse estudo estava recebendo tratamento farmacológico para *delirium*, o que gerou viés de confusão.

Em outro estudo publicado, recentemente, sobre uso de haloperidol, o ensaio REDUCE formulado pela equipe Van den Boogard *et al.*⁽¹⁸⁾, demonstrou que a administração de haloperidol em baixa dose em pacientes, criticamente doentes, internados em UTI não promove prevenção de *delirium*. Obteve-se esse dado após a conclusão de um ECR e duplo-cego, com amostra de 1.789 pacientes sem presença de *delirium* prévio, com o objetivo de adicionar o uso de haloperidol de forma profilática nos grupos intervenções (grupo com haloperidol 1mg 8/8 horas e grupo com haloperidol 2mg 8/8 horas). Esse estudo foi controlado por grupo placebo. Todos os desfechos não obtiveram diferenças estatisticamente comprovadas, como a incidência de *delirium* (IC 95%: 3,6 - 6,7), dias livres de *delirium* e dias de internação hospitalar, que não obtiveram variações. O estudo REDUCE reforça descobertas semelhantes do estudo HOPE-ICU realizado por Page *et al.*⁽¹⁷⁾, que também não encontrou dados estatisticamente significativos em relação à incidência e aos dias livres de *delirium* (média de 5 dias *versus* 6 dias; $p = 0,53$), bem como o tempo de internação em UTI (média de 9.5 dias *versus* 9; $p = 0,47$) e o tempo de internação em hospital (média de 18.5 dias *versus* 26 dias; $p = 0,54$). Nesse

trabalho, realizaram um ECR, duplo cego, com amostra de 142 pacientes em uso de ventilação mecânica, internados em UTI. Os pacientes do grupo intervenção receberam haloperidol 2,5mg, endovenoso, a cada 8 horas e foram controlados por grupo placebo.

Em 2016, um estudo comparando o uso profilático de dexmedetomidina, de haloperidol e controlado por grupo placebo foi realizado por Abdelgalel E.F ⁽²⁰⁾. Nesse estudo, foram incluídos 90 pacientes internados em UTI, criticamente doentes e em uso de ventilação não invasiva. Esses pacientes foram alocados aleatoriamente em três grupos: O grupo D (Dexmedetomidina) que recebeu a medicação intravenosa, na dose de 0,2-0,7 ug/kg/h contínua; o grupo H (Haloperidol) que recebeu infusão intravenosa da medicação na dose de 0,5-2 mg/h de forma contínua e o grupo controlado por placebo. A incidência de *delirium* foi significativamente menor no grupo dexmedetomidina (10% *versus* 33,3% no grupo com haloperidol *versus* 43,3% no grupo placebo; $p= 0,014$). Em relação ao tempo de internação hospitalar, o grupo com dexmedetomidina, obteve média de 6 dias *versus* 13 dias no grupo com haloperidol *versus* 15 dias no grupo placebo ($p <0,001$). E em relação ao tempo de internação em UTI, o grupo da dexmedetomidina obteve média de 3 dias *versus* 6 dias no grupo com haloperidol *versus* 6 dias no grupo placebo ($p <0,001$). No entanto, apesar dos resultados satisfatórios, é necessário mais estudos que comprovem o efeito da dexmedetomidina para prevenção de *delirium* em UTI, com amostras de população diferentes e com melhor desenho do estudo.

O uso de estatinas para prevenção de *delirium* em UTI também é contraditório. Um ECR abordando essa questão foi realizado. O estudo *The Modifying Delirium Using Simvastatin* (MoDUS), relatado por Page *et al.* ⁽²¹⁾, abordou essa questão importante. No estudo, utilizaram 142 pacientes em UTI ventilados mecanicamente e que foram aleatoriamente designados para receber altas doses de sinvastatina *versus* placebo, de forma enteral, por um período de 28 dias.

Com base nos resultados demonstraram que a sinvastatina, em comparação com placebo, não melhorou dias livres de *delirium* entre os grupos intervenção *versus* controle (média de 14,3 dias *versus* 15,4 dias; $p= 0,56$) e não obteve dados relevantes estatisticamente em relação à incidência entre os grupos intervenção e controle (93% *versus* 94%; $p= 0,81$).

DISCUSSÕES

Em nosso estudo de revisão sistemática observamos que dentre os cinco estudos analisados sobre intervenções não farmacológicas para prevenção de *delirium* em UTI, o único que comprovou diminuição na incidência com diferença estatisticamente significativa foi o estudo do Álvarez *et al.* ⁽¹³⁾, em que utilizaram TO e demonstraram uma diminuição na incidência no grupo intervenção comparado ao grupo controle (3% *versus* 20%; $p= 0,001$). No entanto, existem limitações que devem ser revisadas, para analisar o resultado apresentado no estudo. Existem poucos estudos sobre uso de TO para prevenção de *delirium* e todos colocam sua análise como desfecho secundário. Além disso, o estudo Álvarez *et al.* ⁽¹³⁾, avaliou de forma conjunta com a TO, a utilização da mobilização precoce, o que gera fator de confusão durante a análise. Sendo assim, os dados referentes ao artigo são limitados e portanto, são necessárias mais análises que envolvam intervenções da TO na UTI para avaliar seu efeito no *delirium*.

Os demais estudos que analisamos que utilizaram medidas únicas para prevenção de *delirium*, como: uso de mobilização precoce, uso de tampões auriculares durante o turno da noite ou uso de terapia com luz dinâmica de alta intensidade, não evidenciaram redução da incidência de *delirium*, do número de dias livres de *delirium* e do tempo de internação em UTI e em hospital. Nenhum dos estudos aqui considerados comprovaram, com intervenções não farmacológicas, diminuição da mortalidade em 28 dias.

Segundo Devlin *et al.* ⁽¹²⁾, em “*Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU*” de 2018, a utilização de protocolos de prevenção para *delirium* em UTI

que contemplam várias intervenções, são mais eficazes para reduzir a incidência de *delirium* em UTI, por ser considerada uma patologia multifatorial em sua origem. No entanto, o estudo de Moon and Lee⁽¹⁰⁾, que utilizaram protocolo de prevenção com base em intervenções multicomponentes, não apresentaram provas suficientes quanto à eficácia do protocolo, por provável consequência do desenho do estudo, do tamanho da amostra e de problemas com a coleta de dados. Portanto, mais pesquisas usando intervenções não farmacológicas com foco em vários componentes, com desenhos de estudos mais rigorosos e com tamanho de amostra maior em várias UTI's são necessários.

Nesse contexto, surge um novo conceito: “libertação e animação”. Os pilares dessa abordagem são o conforto e o controle da dor, a utilização da menor sedação possível, estratégias proativas de desmame da ventilação mecânica e início precoce de terapia ocupacional⁽¹²⁾. Uma proposta para essa abordagem é o “ABCDE”, que consiste em um protocolo de prevenção que inclui: “*Awakening and Breathing coordination of daily sedation and ventilator removal trials; Choice of analgesic and if needed sedatives; Delirium monitoring and management; Early mobility and exercise*” e no estudo observacional CHEST⁽¹⁵⁾ demonstraram ser significativamente associado a menor incidência de *delirium* (n = 296; 49% versus 62%; IC95%: 0,3–0,9). Esse protocolo foi revisado e expandido para ABCDEF (que inclui um foco em "F", que é o envolvimento da família) e esse protocolo foi avaliado em um estudo de coorte maior, multicêntrico e demonstraram importante redução da mortalidade e mais dias na UTI sem presença de *delirium*⁽¹⁶⁾. Porém ainda não há ECR's para comprovar tais efeitos, desses protocolos, em UTI.

Em relação ao uso de intervenções farmacológicas para prevenção de *delirium* em UTI, dentre os cinco artigos analisados, nenhum mostrou evidência cientificamente comprovada para diminuir a incidência de *delirium* na UTI. Segundo Devlin *et al.*⁽¹²⁾, nenhuma medicação se mostrou eficaz, nos estudos, para prevenir o *delirium*. Van Den Boogaard *et al.*⁽¹⁸⁾, em seu

estudo publicado recentemente, constataram que a administração de doses baixas haloperidol, em pacientes internados em UTI, não ajudou a prevenir o *delirium* ou a modificar taxa de mortalidade em 90 dias ⁽¹⁸⁾.

Nenhum dos estudos analisados, com intervenções farmacológicas, comprovaram resultados estatisticamente significativos em relação à mortalidade e ao tempo de internação hospitalar. O estudo de Van den Boogard *et al.*⁽¹⁹⁾, em 2013, demonstrou diminuição na incidência de *delirium* e aumento do número de dias livres de *delirium* entre os grupos intervenção e controle após uso de haloperidol em baixas doses em pacientes com alto risco para desenvolver *delirium* em UTI, porém estes resultados devem ser interpretados tendo em vista algumas limitações do estudo, pois trata-se de um estudo não randomizado, de baixa qualidade e que utilizaram pacientes na amostra que já estavam recebendo tratamento para *delirium*. Já, o estudo de Abdelgalel ⁽²⁰⁾ mostrou-se promissor com o uso de dexmedetomidina para prevenção de *delirium* em pacientes criticamente doentes em UTI. No entanto, são necessários mais estudos com tamanho de amostra maior e com melhor desenho para comprovação dos resultados.

CONCLUSÕES

Consistindo em uma condição multifatorial, o *delirium* é resultante de fatores predisponentes e precipitantes e, dentre estes últimos, encontra-se o próprio ambiente da terapia intensiva ⁽⁸⁾. No presente estudo, não foi encontrado nenhum artigo com evidência científica significativa para comprovar a eficácia de intervenções para prevenção de *delirium* em UTI. Portanto, devido à carência de estudos sobre o assunto e de ECR's com qualidade metodológica, novas pesquisas são necessárias.

Tabela 1. Características dos Estudos Incluídos

Número	Jadad	Ano	Autores	Revista	UTI	Intervenção
1	3	2016	Simons <i>et al.</i>	The Lancet	Mista	Iluminação Dinâmica (DLA)
2	3	2012	Van Rompaey <i>et al.</i>	Critical Care Medicine	Mista	Tampões Auriculares
3	3	2016	Karadas <i>et al.</i>	Geriatric Nursing	Mista	Mobilidade Precoce
4	4	2015	Moon and Lee	International Journal of Nursing Studies	Mista	Protocolo de Prevenção Multicomponente
5	4	2016	Alvarez <i>et al.</i>	Journal of Critical Care	Mista	Terapia Ocupacional
6	5	2016	Page <i>et al.</i>	The Lancet	Mista	Haloperidol
7	5	2017	Page <i>et al.</i>	The Lancet	Mista	Sinvastatina
8	4	2016	Abdelgalel <i>et al.</i>	Egyptian Journal of Anaesthesia	Mista	Haloperidol e Dexmedetomidina
9	1	2013	Van Den Boogaard <i>et al.</i>	Critical Care Medicine	Mista	Haloperidol
10	5	2018	Van Den Boogaard <i>et al.</i>	JAMA	Mista	Haloperidol

Tabela 2. Estudos Incluídos com Intervenções Não Farmacológicas

Autor	Ano	n	Intervenção	Resultados Analisados
Simons <i>et al.</i>	2016	734	Iluminação dinâmica (DLA)	Incidência de 38% DLA <i>versus</i> 33% Controle (p= 0,16) Mortalidade em 28 dias: 18% DLA <i>versus</i> 20% Controle (OR 0,92, IC 95% 0,6 - 1,3) Dias livres de <i>delirium</i> : 26 DLA <i>versus</i> 27 Controle (p=0,29) Tempo de Internação em UTI: 4 dias DLA <i>versus</i> 4 dias Controle (p=0,82)
Van Rompaey <i>et al.</i>	2012	136	Tampões Auriculares	Incidência de 19,4% Intervenção <i>versus</i> 20,3% Controle (p= 0,006)
Karadas <i>et al.</i>	2016	94	Mobilização Precoce	Incidência de 8,5% Intervenção <i>versus</i> 21,3% Controle (p > 0,05)
Moon and Lee	2015	134	Protocolo de Prevenção Multicomponente	Incidência de 20% Intervenção <i>versus</i> 33,3% Controle (p= 0,10) Mortalidade em 28 dias: 4 Intervenção <i>versus</i> 11 Controle (p= 0,07) Tempo de internação em UTI: 10,8 Intervenção <i>versus</i> 10 Controle (p= 0,68)
Alvarez <i>et al.</i>	2016	130	Terapia Ocupacional	Incidência de 3% Intervenção <i>versus</i> 20% Controle (p = 0,001) Tempo de internação em UTI: 5 Intervenção <i>versus</i> 5 Controle (p= 0,44) Tempo de internação Hospitalar: 8 Intervenção <i>versus</i> 9 Controle (p= 0,30)

n: Número de pacientes incluídos na amostra do estudo. OR - odds ratio. IC95% - Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Estudos Incluídos com Intervenções Farmacológicas

Autor	Ano	n	Intervenção	Resultados Analisados
Van den Boogaard <i>et al.</i>	2013	476	Haloperidol	Incidência de 65% Intervenção <i>versus</i> 75% Controle (p= 0,01)
				Mortalidade em 28 dias: 7,3% Intervenção <i>versus</i> 12% Controle (OR 0,80; IC95% 0,6 - 0,9)
				Dias Livres de <i>Delirium</i> : 20 Intervenção <i>versus</i> 13 Controle (p= 0,003)
				Tempo de internação em UTI: 6 Intervenção <i>versus</i> 7 Controle (p= 0,65)
Van den Boogaard <i>et al.</i>	2018	1789	Haloperidol	Tempo de internação Hospitalar: 20 Intervenção <i>versus</i> 21 Controle (p= 0,16)
				Apresentou incidência de 33,3% Intervenção <i>versus</i> 33% Controle (IC 95% 4,6 - 5,4)
				Tempo de internação em UTI: 5 Intervenção <i>versus</i> 4 Controle (IC 95% 0,0 – 1,0)
				Tempo de internação Hospitalar: 15 Intervenção <i>versus</i> 15 Controle (IC 95% 0,0 – 2,0)
Page <i>et al.</i>	2016	142	Haloperidol	Mortalidade em 28 dias: 28.2% Grupo Intervenção <i>versus</i> 27.1% Grupo Controle (IC 95% 0,6 – 1,7)
				Número de Dias Livres de <i>Delirium</i> : 5 Intervenção <i>versus</i> 6 Controle (p = 0,53)
				Tempo de internação em UTI: 9.5 Intervenção <i>versus</i> 9 Controle (p= 0,47)
				Tempo de internação Hospitalar: 18.5 Intervenção <i>versus</i> 26 Controle (p= 0,54)
Page <i>et al.</i>	2017	142	Sinvastatina	Apresentou incidência de 93% Intervenção <i>versus</i> 94% Controle (p= 0,81)
			Número de Dias Livres de <i>Delirium</i> : 14.3 Intervenção <i>versus</i> 15.4 Controle (p= 0,56)	
Abdelgalel <i>et al.</i>	2016	90	Haloperidol (H)	Apresentou incidência de 10% Grupo D <i>versus</i> 33.3% Grupo H <i>versus</i> 43.3% Grupo P (p= 0,01)
			Dexmedetomidina (D)	Tempo de internação em UTI: 3.1 Grupo D <i>versus</i> 6.5 Grupo H <i>versus</i> 6.9 Grupo P (p <0,001)
			Placebo (P)	Tempo de internação Hospitalar: 6.2 Grupo D <i>versus</i> 13.5 Grupo H <i>versus</i> 15.5 Grupo P (p <0,001)

n: Número de pacientes incluídos na amostra do estudo. OR - odds ratio. IC95% - Intervalo de confiança de 95%.

REFERÊNCIAS

1. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Vol. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Girard TD, *et al.* *Delirium* as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical Care Medicine*, Washington, 2010. 38(7): 1513 - 1520.
3. Pandharipande P, *et al.* Prevalence and risk factors for development of *delirium* in surgical and trauma Intensive Care Unit patients. *J. Trauma*, Nashville, 2008. 6(5):34 - 41.
4. Spronk PE, *et al.* Occurrence of *delirium* is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med.* 2009. 35(7):1276-80.
5. Ouimet S, *et al.* Subsyndromal *delirium* in the ICU: Evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med.*, Paris, 2007. 33(6): 1007 – 1013.
6. Inouye SK, *et al.* Precipitating factors for *delirium* in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*, New Haven, 1996. 275(8): 275 – 285.
7. Ely EW, *et al.* Evaluation of *Delirium* in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.*, Washington, 2008. 29(7): 1370 – 1309.
8. Van Rompaey B, *et al.* The effect of earplugs during the night on the onset of *delirium* and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Critical Care Medicine*, Washington, 2012. 16(8): 70 – 73.
9. Jadad R, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 1996. 17: 1-12.
10. Moon KJ, Lee SM. The effects of a tailored intensive care unit *delirium* prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int. J. Nurs. Stud.*, 2015. 52:1423–1432.

11. Simons KS, *et al.* Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of *delirium* in intensive-care patients: A randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2016. 4:194–202.
12. Devlin JW, *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, *Delirium*, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit. Care. Med.* 2018. 46:820-825.
13. Álvarez EA, *et al.* Occupational therapy for *delirium* management in elderly patients without mechanical ventilation in an intensive care unit: a pilot randomized clinical trial. *J. Crit. Care.* 2017. 37: 85–90.
14. Karadas, C., Ozdemir, L. The effect of range of motion exercises on *delirium* prevention among patients aged 65 and over in intensive care units. *Geriatr. Nurs.* 2016. 37: 180–185.
15. Balas MC, *et al.* Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, *delirium* monitoring/ management, and early exercise/mobility bundle. *Crit. Care. Med.* 2014. 42: 1024–1036.
16. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: Implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit. Care Med.* 2017. 45:171–178.
17. Page VJ, *et al.* Effect of intravenous haloperidol on the duration of *delirium* and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2013. 1:515.
18. Van den Boogaard M, *et al.* Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of *Delirium*: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018. 319:680.

19. Van den Boogard M, *et al.* Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for *delirium*. *Critical Care Med.* 2013. 230-256.
20. Abdelgalel EF. Dexmedetomidine versus haloperidol for prevention of *delirium* during non-invasive mechanical ventilation. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2016. 123-156.
21. Page VJ, *et al.* Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of *delirium* in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2017. 25-46.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *delirium* é uma manifestação aguda de disfunção cerebral em pacientes, reconhecido como uma fonte importante de morbidade a curto e a longo prazo. A instituição de medidas preventivas farmacológicas e/ou não farmacológicas é uma forma viável e importante para diminuir a incidência de *delirium* em UTI, porém faltam estudos que corroboram a eficácia das medidas voltadas a prevenção nesse setor. Em nosso trabalho não foram encontradas intervenções capazes de fornecer prevenção com evidência cientificamente comprovada para utilização. No entanto, *delirium* é passível de prevenção, e alguns estudos analisados mostraram ser promissores para tal efeito. A adesão total às medidas no processo de cuidado e as tendências na prevalência do *delirium* deveriam ser introduzidos e utilizados como um indicador de qualidade em UTI.

Diante de tudo isso, é imprescindível que o *delirium* em UTI seja alvo de novas pesquisas, com o intuito de investigar intervenções para sua prevenção, afim de que se torne uma síndrome compreendida e valorizada pelos profissionais de saúde, com foco no bem estar do paciente crítico, e que seja instituída como parâmetro de qualidade da assistência prestada por estes.

5 ANEXOS

Anexo 1 – Normas da Revista Para Artigo Científico

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TERAPIA INTENSIVA

Revista Brasileira de Terapia Intensiva (RBTI)

Instruções aos Autores

Processo de submissão: Os manuscritos podem ser submetidos em português, inglês ou espanhol. A RBTI é publicada na versão impressa em português e em formato eletrônico em português e inglês. Os autores não são submetidos à taxa de submissão de artigos e de avaliação. Os artigos submetidos em português (ou espanhol) serão traduzidos para o inglês e os submetidos em inglês serão traduzidos para o português gratuitamente pela revista.

Preparo dos manuscritos: Todos os artigos devem incluir:

Página título: Título completo do artigo. Nomes completos, por extenso, de todos os autores. Afiliação institucional de cada autor (apenas a principal, ou seja, aquela relacionada a instituição onde o trabalho foi produzido).

Resumo e Abstract: O resumo deve conter no máximo que 250 palavras, evitando-se ao máximo o uso de abreviaturas. Deve ser estruturado com os mesmos capítulos usados no texto principal (Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão) refletindo acuradamente o conteúdo do texto principal. Quando se tratar de artigos de revisão e relatos de casos o resumo não deve ser estruturado. Para Comentários o resumo não deve exceder 100 palavras. Abstract: O resumo em inglês deverá ser feito apenas para aqueles artigos submetidos nessa língua.

Descritores: Devem ser fornecidos seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados no MeSH.

Texto: Os artigos devem ser submetidos em arquivo Word®, com letra 12 Times New Roman e espaço duplo, inclusive em tabelas, legendas e referências. Em todas as categorias de artigos, as citações no texto devem ser numéricas, sobrescritas e sequenciais.

Artigos de revisão: Artigo de revisão é uma descrição compreensiva de certo aspecto de cuidado de saúde relevante ao escopo da revista. Deve conter não mais que 4.000 palavras (descontadas folha de rosto, resumo, tabelas e referências) e até 50 referências. Devem ser redigidos por autores de reconhecida experiência na área e o número de autores não deve exceder três, salvo justificativa a ser encaminhada a revista. As revisões podem ser sistemáticas ou narrativas. Nas revisões é recomendado haver, também, o capítulo "Métodos" que relaciona

as fontes de evidências usadas e as palavras chave usadas para realizar a busca da bibliografia. Revisões sistemáticas da literatura, que contenham estratégia de busca e resultados de forma apropriada, são consideradas artigos originais.