



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Tratamento do *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI: uma
revisão sistemática

Cesar Brito Bouza

Salvador (Bahia)
fevereiro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Bouza, Cesar Brito
B782 Tratamento do *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI: uma revisão sistemática /Cesar Brito Bouza. Salvador: CB, Bouza, 2014.

VIII; 31 fls.

Orientador: Prof. Dr. Lucas de Castro Quarantini.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Delirium. 2. Hipoativo. 3. Terapia. I. Quarantini, Lucas de Castro. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU – 616.89-008.452



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Tratamento do *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI: uma
revisão sistemática

Cesar Brito Bouza

Professor orientador: **Lucas de Castro Quarantini**
Coorientador: **Dimitri Gusmão Flôres**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
fevereiro, 2014

Monografia: Tratamento do *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI: uma revisão sistemática, de **Cesar Brito Bouza**.

Professor orientador: **Lucas de Castro Quarantini**

Coorientador: **Dimitri Gusmão Flôres**

COMISSÃO REVISORA

- **Lucas de Castro Quarantini** (presidente), Professor Adjunto I do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Antônio Raimundo Pinto de Almeida**, Professor Associado IV do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Thiago Gonçalves Fukuda**, Professor Temporário do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Elaine Coutinho Netto**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

They did not know it was impossible, so they did it!
(**Mark Twain**).

Aos Meus Pais, **Seu Lito** e
Raimunda, por todo amor e dedicação;
E à minha irmã, **Luísa** e aos **meus**
amigos, com todo o meu carinho.

EQUIPE

- Cesar Brito Bouza -. Acadêmico do curso de graduação em medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. Presidente da Liga de Medicina Intensiva da Bahia, membro da Liga Acadêmica de Neurologia da UFBA e da Liga Acadêmica de Trauma e Emergências Médicas da UFBA. Endereço para contato: Rua Simões Filho, 5 Casa. Bairro Boca do Rio- 41705-010 Salvador, Bahia, Brasil. Correio- e: cesar.ssa@gmail.com.
- Lucas de Castro Quarantini- Professor Adjunto I do Departamento de Neurociências e Saúde Mental e professor permanente do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia- Universidade Federal da Bahia desde 2008. quarantini@gmail.com
- Dimitri Gusmão Flôres- Preceptor do Programa de Residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Professor Edgar Santos – Universidade Federal da Bahia. dimitrigusmao@gmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, Doutor **Lucas Quarantini**, pelas oportunidades, orientações acadêmicas e disponibilidade;
- Ao meu Professor Coorientador Doutor **Dimitri Gusmão**, pelas oportunidades e orientações acadêmicas, pela amizade, confiança, disponibilidade, gentileza e pelo ensino dos primeiros e grandes passos na área de delirium;
- Ao **grupo de pesquisadores em delirium**, pelo apoio recebido e a experiência transmitida para minha academia e futura profissão. Vocês são exemplos de futuros profissionais, seres humanos e colegas de trabalho.
- À **minha família**, sem a qual, por razões óbvias, eu jamais seria capaz de realizar este trabalho. Obrigada pelo suporte durante este processo.
- Ao professor **José Tavares-Neto** e a **Comissão Revisora**, pelo empenho e compromisso com o eixo científico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- À **Deus**, porque sem ele a minha **fé** nada seria;

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. <i>Delirium</i> : conceito e escalas de avaliação	5
III.2. <i>Delirium</i> : fisiopatologia	6
III.3. Terapia farmacológica do <i>delirium</i>	8
IV. MATERIAIS E MÉTODOS	13
V. RESULTADOS	16
VI. DISCUSSÃO	20
VII. CONCLUSÕES	25
VIII. SUMMARY	26
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ÍNDICE DE QUADROS E FLUXOGRAMAS

FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1- Fluxograma das etapas de seleção dos artigos, Salvador, Bahia, Brasil. 2013	15
--	----

QUADROS

Quadro 1- Síntese qualitativa dos artigos selecionados. Salvador, Bahia, Brasil. 2013	19
--	----

I. RESUMO

Delirium é uma síndrome aguda, flutuante e multifatorial que cursa com múltiplas alterações cerebrais. O *delirium* hipoativo é o subtipo mais comum em pacientes graves na UTI. No entanto, a terapêutica para esses pacientes não está bem definida. O objetivo geral desta revisão sistemática é avaliar o tratamento farmacológico do *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI.

A revisão sistemática foi realizada, com base nos critérios PRISMA, para identificar artigos sobre a abordagem farmacológica do *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE e SciELO em junho de 2013 para todos artigos publicados no idioma inglês, português e espanhol envolvendo pacientes em unidades de terapia intensiva em que a terapia farmacológica foi utilizada para tratar *delirium*. Em um segundo momento, os estudos previamente selecionados foram reavaliados para identificação daqueles que tratavam do subtipo hipoativo de *delirium* na UTI.

Foram incluídos 18 artigos na síntese qualitativa desse estudo. Metade deles eram ensaios clínicos e o restante cartas ou comentários. No entanto, apenas um estudo especificou o tratamento para o subtipo hipoativo de *delirium*. Esse estudo trata-se de uma análise post-hoc de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que utilizou a quetiapina como terapia adjuvante do haloperidol. Este estudo sugere que a quetiapina parece solucionar mais rapidamente muitos dos sintomas do *delirium* hipoativo. Entretanto, estes resultados não foram estatisticamente significativos. Conclusões: Não há na literatura evidência suficiente para se estabelecer uma recomendação do melhor tratamento farmacológico para o *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI. Não só o número de estudos, mas também o desenho do estudo e o número de pacientes estudados é muito limitado, o que afeta o poder de suas provas científicas. Ensaios clínicos duplo-cegos, controlados, com placebo, randomizados com amostras maiores devem ser feitos para melhor orientar o tratamento farmacológico do *delirium* hipoativo em UTI.

Palavras-chave: 1. Delirium. 2. Hipoativo. 3. Terapia

II. OBJETIVOS

II.1. Objetivo geral:

Avaliar o tratamento farmacológico do *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI.

II.2. Objetivos específicos:

1. Avaliar o tratamento farmacológico do *delirium*.
2. Avaliar medidas não farmacológicas para o manejo do *delirium*.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. *DELIRIUM*: CONCEITO E ESCALAS DE AVALIAÇÃO

Delirium é uma síndrome aguda, flutuante e multifatorial que cursa com múltiplas alterações cerebrais. Flutuação da consciência, prejuízo da memória de curto prazo, desatenção, desorientação e alterações cognitivas são os principais exemplos de manifestações que podem estar presentes ao diagnóstico de *delirium* (1). Essa síndrome de insuficiência cerebral aguda é uma disfunção orgânica prevalente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com incidência variando amplamente entre 5% e 92% de acordo com a população estudada (2–5), e está associada com alta mortalidade, maior tempo de internamento em UTI e no hospital, maior tempo de ventilação mecânica, além de déficit funcional e cognitivo a longo prazo desses pacientes (2–4)(6–8).

Apesar de todos os desfechos desfavoráveis dessa disfunção orgânica, muitas vezes o *delirium* não é diagnosticado e/ou tratado da maneira correta. Sobre o diagnóstico, existem muitas ferramentas que revelam esta síndrome. Os pacientes em UTI possuem escalas diagnósticas próprias para que seja obtido o diagnóstico de *delirium* a exemplo da *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU). Nessa escala o diagnóstico de *delirium* pode ser feito de forma dicotômica, ou seja, “há *delirium*” ou “não há *delirium*”, com uma acurácia satisfatória. Outra forma de se diagnosticar *delirium* é através de escalas numéricas como o ICDSC (*Intensive Care Delirium Screening Checklist*)

e a DRS-R-98 (*Delirium Rating Scale- Revised 98*) (9–11). O ICDSC é uma escala tanto diagnóstica quanto para estratificação de *delirium*, na qual as variáveis orientação, atenção, alucinações, nível de consciência, agitação psicomotora, alteração da linguagem e comportamento, ciclo sono e vigília e flutuação dos sintomas são avaliadas. Cada variável é pontuada em 0 e 1 ponto, tendo o ponto de corte em 4 pontos. Desse modo o ICDSC consegue apresentar uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 72,4% para o diagnóstico da doença (11). Nessa escala, pontuações maiores denotam uma maior gravidade da síndrome. O ICDSC pode ser realizado rotineiramente no Brasil, haja vista que foi validada inclusive para ser aplicada em português por Gusmao-Flores et al sendo apropriada tanto para a avaliação de *delirium* como para o seu acompanhamento (11). Já a DRS-R-98 foi criada para definir a gravidade do *delirium* dos pacientes sendo uma das escalas mais popularizadas na UTI. Trata-se de uma escala numérica, mais complexa que a primeira, composta por 16 itens e também validada para o português. Sua sensibilidade e especificidade para um ponto de corte de 20 foi de 92,6% e 94,6%, respectivamente (12). Tanto o ICDSC como a DRS-R-98 classificam o *delirium* de forma numerada, sendo que alguns pacientes com pontuação intermediárias são diagnosticados como possuindo *delirium* do tipo subsindrômico. Entretanto, outras classificações separam *delirium* em diferentes subtipos a partir das manifestações psicomotoras dos pacientes, categorizando-os em hiperativo, hipoativo ou misto (1). Geralmente o subtipo mais frequente nos estudos é o hipoativo, com prevalência de até 92-94% (3,4,6).

III. 2. *DELIRIUM*: FISIOPATOLOGIA

Sobre o tratamento, tem-se ainda mais incertezas quando comparado ao campo do diagnóstico e classificação. Talvez a explicação para essa pouca compreensão do

tratamento do *delirium* esteja associada a sua fisiopatologia complexa e ausência de um substrato anatomopatológico bem definido. Ao que parece, são as diversas combinações de alterações das vias neuroquímicas envolvidas na síndrome, que determinam o conjunto de manifestações clínicas que podem estar presentes em um paciente com *delirium*. Dentre as vias, aquelas que talvez sejam as mais estudadas são as vias dopaminérgica e colinérgica.

Sabe-se que distúrbios como esquizofrenia e doença de Parkinson envolvem a desregulação do sistema dopaminérgico que dentre outras atividades corticais está envolvido no fenômeno da cognição, emoção e da atividade motora (13). A dopamina é um neurotransmissor que age através dos receptores dopaminérgicos D1 a D5. Ela está envolvida na produção da adrenalina e da noradrenalina sendo, portanto uma substância fundamental para o funcionamento adequado do sistema nervoso central. Na fisiopatologia do *delirium* o que os estudos evidenciam é que há uma hiperatividade desse sistema. Dentre outros exemplos, observa-se que pacientes tratados com L-Dopa podem desenvolver um quadro de *delirium* tóxico (13). É relatado que o uso de dopamina como vasoconstrictor desencadeia episódios de *delirium*. A bupropiona, antidepressivo inibidor da recaptação de dopamina, assim como a ativação dopaminérgica causada pela hipoxemia sustentada e os elevados níveis de metabólitos da dopamina aumentam a taxas de *delirium*. Sabe-se que o uso da eletroconvulsoterapia, promove dentre outros fenômenos aumento da atividade dopaminérgica e *delirium* (13). Além disso, mutações gênicas que causam hipoatividade desse sistema demonstraram ser fatores de proteção para ocorrência de *delirium* (1,13).

A via colinérgica é outra via bastante estudada e muito importante na gênese de *delirium*. Muitos estudos demonstram que a hipoatividade colinérgica está envolvida na fisiopatologia do *delirium*. É observado que pacientes usando drogas anticolinérgicas e

aqueles com atividade anticolinérgica aumentada, apresentam mais episódios de delirium do que outras populações (14). Além dessas vias, vê-se que um desequilíbrio da atividade serotoninérgica tem associação com *delirium*. Sabe-se que alguns medicamentos promovem elevados efeitos serotoninérgicos e assim aumentam a ocorrência de *delirium*. De forma semelhante, é observado mais *delirium* nos pacientes que tem níveis elevados de triptofano (aminoácido precursor da serotonina) sérico (15). Especificamente no *delirium* hipoativo, postula-se que ocorra diminuição na atividade dopaminérgica e hipoatividade colinérgica e serotoninérgica como os principais eventos metabólicos corticais e subcorticais associados a fisiopatogênese da síndrome (13,14).

III.3. TERAPIA FARMACOLÓGICA DO *DELIRIUM*

A terapêutica farmacológica para o *delirium* é um campo ainda em desenvolvimento. Sabe-se que drogas sedativas como o lorazepam são um fator de risco independente para *delirium* (16,17). Em um dos ensaios clínicos duplo-cego randomizado realizado com 30 pacientes portadores de SIDA, internados com episódios de *delirium*, foi comparado o tratamento com lorazepam, clorpromazina e haloperidol. Não ficou evidenciada uma diminuição nos sintomas de *delirium* com uso do lorazepam, diferentemente das outras duas drogas que mostraram algum benefício (18).

A quetiapina agente neuroléptico atípico com pouca ação sedativa, mas com efeito hipotensor importante, foi usada em 12 adultos em dois estudos distintos demonstrando segurança, tolerância e efetividade para tratar sintomas neuropsiquiátricos de *delirium* (19). Em um relato de caso de uma paciente de 52 anos com história compatível à *delirium* hiperativo, foi administrado haloperidol e posteriormente risperidona e lorazepam tendo ela

se mantido agitada, agressiva e apresentando fenômenos de alucinação e déficits cognitivos. Posteriormente fez-se uso de quetiapina em doses progressivamente maiores com resolução progressiva da sintomatologia (20). Em outro estudo, um ensaio clínico duplo-cego randomizado com 42 pacientes, foi feita a comparação da quetiapina versus placebo, cujo desfecho primário foi avaliado através do DRS-R-98, observou-se que o grupo da quetiapina apresentou melhora dos sintomas clínicos de *delirium* mais rapidamente quando comparado ao grupo controle. Muito embora, limitações quanto à população incluída nos dois grupos prejudique alguns itens importantes da validade externa do estudo (21).

Outro fármaco utilizado em pacientes com *delirium* é o haloperidol. Trata-se de um neuroléptico que age bloqueando receptores dopaminérgicos. Em um estudo duplo cego com 103 pacientes em ventilação mecânica de UTIs cirúrgicas divididos, randomicamente, entre os grupos do placebo, do haloperidol e da ziprazidona, concluiu-se que não houve mudança no número de dias vivo sem *delirium* ou coma entre os pacientes dos três grupos. (22). Em outro ensaio clínico randomizado com 73 pacientes divididos em dois grupos (olanzepina versus haloperidol), foi demonstrado que a olanzepina é uma alternativa segura para substituir o haloperidol no tratamento de pacientes com *delirium* (23). Em um estudo com 24 pacientes portadores de SIDA que foram tratados com haloperidol (n = 10) ou clorpromazina (n = 10), concluiu-se que tanto os pacientes com *delirium* hipoativo como os que tinham o subtipo hiperativo tiveram sucesso na melhoria dos sintomas (24). Essa conclusão demonstra certo paradoxo com os estudos fisiopatológicos que demonstram que as alterações nas vias neuroquímicas do *delirium* hipoativo e hiperativo são significativamente distintas e portanto, esses subtipos deveriam ter de forma geral

abordagens farmacológicas diferentes. Um ensaio clínico coreano com 26 pacientes, duplo-cego, randomizados em dois grupos (haloperidol versus risperidona) não demonstrou diferença na eficácia das drogas ou na taxa de resposta dos pacientes distribuídos entre os dois grupos. No entanto, algumas limitações como a incerteza quanto à dosagem dos antipsicóticos e o número de participantes do estudo devem também ser levados em consideração (25). Por fim um estudo de desenho semelhante a esse último no qual foi avaliada a eficácia dos fármacos através de 64 pacientes divididos nos grupos com tratamento utilizando haloperidol, risperidona ou olanzapina não foi observada diferença no DRS-R98 entre os grupos após a intervenção, mostrando eficácia semelhante da risperidona e olanzapina em comparação ao haloperidol (26).

A risperidona, um antipsicótico atípico, também é objeto para os estudos que tratam do seu uso em pacientes com *delirium*. Em um relato de caso, uma paciente vítima de politraumatismo com passado importante de alcoolismo apresentou quadro compatível a sepse grave e *delirium* com agitação psicomotora após intubação orotraqueal. Foi introduzida, dentre outras drogas, midazolam, haloperidol e opióides. Após melhora dos parâmetros hemodinâmicos e do quadro séptico a paciente permaneceu com sintomas de *delirium* hiperativo sendo utilizada risperidona e feito o desmame do haloperidol com resolução dos sintomas psicomotores (27). Em um estudo prospectivo, 10 pacientes com DRS-R98 maior ou igual a 13 foram tratados com risperidona e apresentaram melhora cognitiva e comportamental associadas ao *delirium* (28). Outro estudo sobre a risperidona com 32 pacientes, que tem o objetivo de comparar por meio de um ensaio clínico randomizado a efetividade no tratamento dos pacientes em *delirium* com a risperidona versus olanzapina, mostrou que ambas tem semelhante desfecho na redução dos sintomas

de *delirium*, entretanto, os resultados com a risperidona em indivíduos mais velhos (maiores que 70 anos) pareceu ser inferior (29).

A rivastigmina é um fármaco anticolinesterásico usado no tratamento da doença de Alzheimer e que também vem sendo estudado para o tratamento de *delirium*. Um estudo prospectivo com 17 pacientes com acidente vascular encefálico, no qual foi introduzida rivastigmina oral, 16 deles apresentaram melhora considerável da gravidade do *delirium*, evidenciada através do DRS-R98 (30). Um ensaio clínico randomizado de rivastigmina versus placebo com 15 pacientes acima dos 65 anos internados na enfermaria e que tinham *delirium* apresentou uma tendência a mostrar que a rivastigmina é uma intervenção segura e eficaz no tratamento do delirium apesar da amostra reduzida do estudo dificultar a interpretação dos seus resultados (31). Outro estudo com desenho semelhante, no qual 104 pacientes críticos tinham um tratamento de base com haloperidol e eram randomizados em dois grupos (haloperidol e rivastigmina versus apenas haloperidol) teve que ser interrompido, pois o grupo que utilizou rivastigmina apresentou uma mortalidade significativamente mais elevada, com maior duração média de *delirium*, quando comparado ao controle, o que permitiu que os autores concluíssem que essa droga não deve ser recomendada para o tratamento de pacientes com *delirium* (32).

Como se pode observar a maioria dos estudos que buscam trazer informações clinicamente relevantes sobre o tratamento de *delirium*, não apresentam resultados conclusivos. Esses estudos apresentam limitações em relação ao tamanho amostral, por elegerem populações restritas para realização do estudo, por não evidenciarem os subtipos de *delirium* claramente e por não padronizarem a dosagem adequada das medicações. Os resultados algumas vezes divergiram entre os estudos, não trazendo, na maioria das vezes,

evidências aplicáveis à prática clínica. Ao passo que, quando se restringe ao tratamento daqueles pacientes internados em UTI, graves e em *delirium* hipoativo, as publicações são ainda mais raras e menos conclusivas. Assim o objetivo primário desse estudo foi avaliar o tratamento farmacológico do *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI.

IV. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática, com base nos critérios PRISMA, no banco de dados MEDLINE e SciELO em junho de 2013, a fim de identificar os estudos que tratam da abordagem farmacológica para *delirium* hipoativo de pacientes graves em UTI. Os termos MeSH “Delirium”, “Subacute Delirium”, “Delirium, Subacute”, “Deliriums, Subacute”, “Subacute Deliriums”, “Delirium of Mixed Origin”, “Mixed Origin Delirium” e “Mixed Origin Deliriums” foram analisados e associados ao termo MeSH delirium/therapy na busca do banco de dados MEDLINE. Na base de dados SciELO, foi utilizado apenas o termo "Delirium", devido à escassa literatura sobre este assunto, que incluiu ensaios clínicos, cartas e comentários em registros selecionados.

Os critérios de inclusão foram definidos de modo que apenas os estudos publicados em inglês, português ou espanhol e em pacientes adultos (maiores que 18 anos) foram selecionados.

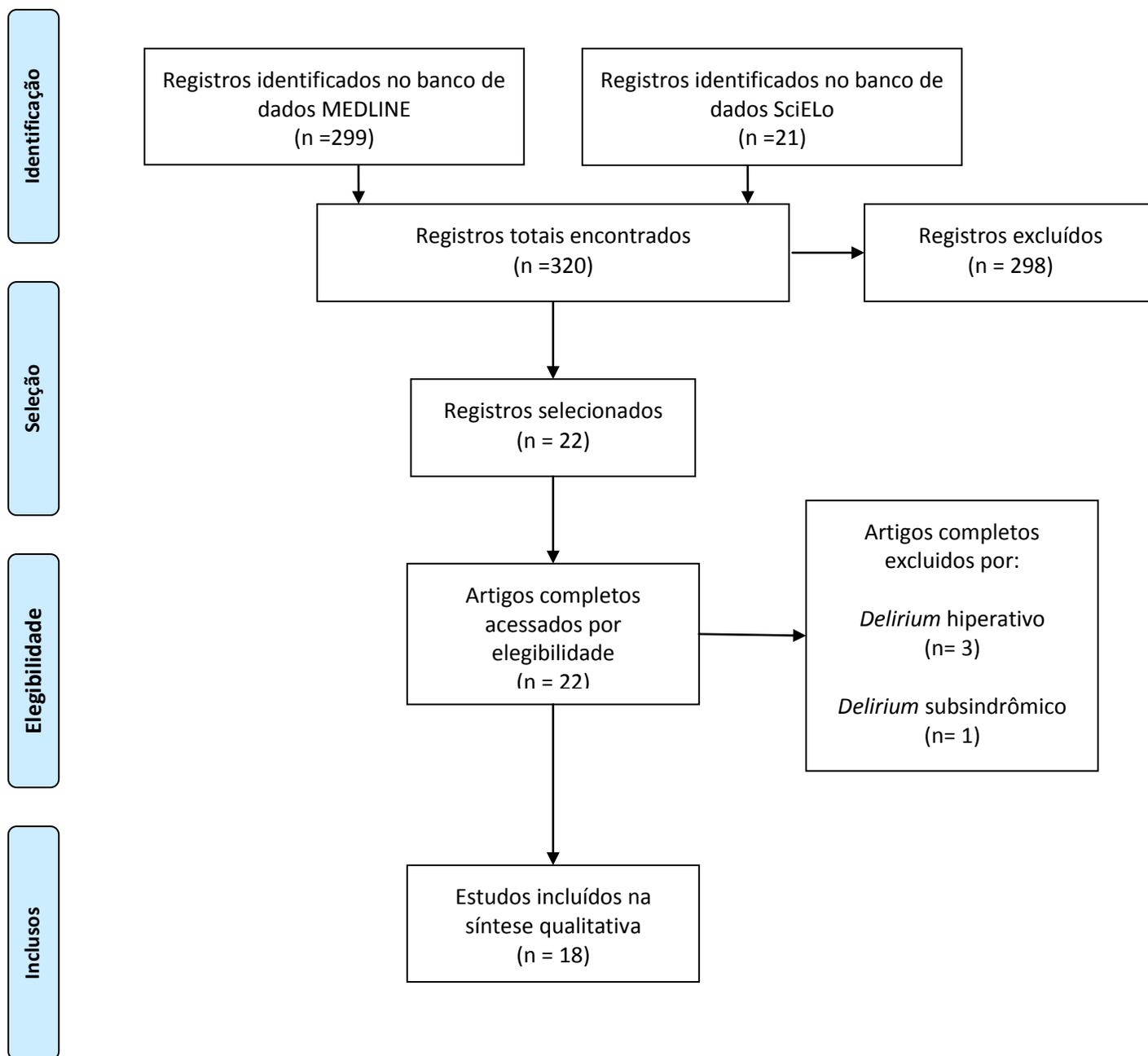
Sobre os critérios de exclusão têm-se:

- 1) Estudos que incluíssem apenas *delirium* hiperativo;
- 2) Estudos que incluíssem síndromes psiquiátricas associadas ao *delirium* como Parkinson, Alzheimer, demência, a terapia pós-eletroconvulsoterapia ou transtorno afetivo bipolar;
- 3) Estudos que incluíssem apenas *delirium* subsindrômico, *delirium* crônico ou refratário

O **fluxograma 1** sintetiza todas as etapas realizadas a partir dos critérios de seleção definidos.

Dois autores realizaram de forma independente a busca nas bases de dados. Possíveis diferenças na seleção dos estudos foram resolvidas por discussão entre todos os autores.

Fluxograma 1- Fluxograma das etapas de seleção dos artigos, Salvador, Bahia, Brasil. 2013



V. RESULTADOS

Foram selecionados dezoito artigos para a revisão sistemática. Uma síntese desses dezoito artigos está representada no **Quadro 1**. De todos esses, apenas um foi realizado em UTI e apresentava a divisão em subtipos de *delirium*, possibilitando a seleção deste por se tratar de uma população com *delirium* hipoativo. Todos os outros dezessete artigos selecionados, por não apresentarem tal divisão não puderam ser selecionados em um primeiro momento. Diante desse empasse, foi enviada uma carta padrão, pessoal para cada autor principal destes dezessete artigos para que eles buscassem a informação do subtipo de delirium no banco de dados de cada uma das populações estudadas. Até o momento da elaboração dos resultados desta revisão sistemática, apenas dois autores responderam a essa carta. Skrobik et. al, utilizaram o ICDSC para o diagnóstico de delirium o que impossibilita classificar o delirium em seus subtipos. Girard et. al não possuíam tal informação em seu banco de dados. Desse modo, apenas um único artigo foi selecionado para esta revisão sistemática.

. Devlin et al. realizaram uma análise retrospectiva, post-hoc, de um ensaio duplo cego randomizado de 2010, publicado em 2011. Trata-se de um estudo que inclui 3 diferentes centros que utilizaram quetiapina como terapia adjuvante ao haloperidol. O diagnóstico de *delirium* foi obtido através do ICDSC, onde quatro ou mais pontos neste instrumentos eram capazes de identificar um paciente doente. O campo 5 do ICDSC que analisa a atividade motora do paciente possui “hiperatividade” ou “hipoatividade” como respostas. Nesse e na maioria dos estudos que analisam os subtipos, a hipoatividade

apresenta-se como o subtipo hipoativo com maior prevalência (62% versus 33%, respectivamente (33).

No estudo-piloto, 36 pacientes foram avaliados, mas apenas 29 deles foram analisados. Destes 29 pacientes, 14 formaram o grupo da quetiapina e o restante (n=15) constituíram o grupo placebo. Na análise das características de cada grupo como sexo, idade, APACHE II e proporção de pacientes intubados, não houve diferença estatisticamente significativa. Além disso, a prevalência dos sintomas obtidos através da aplicação da ICDSC também foram semelhantes, inclusive o sintoma hipoativo (quetiapina, n=9; placebo, n=9, p= 0,81).

Ao analisar o tempo (em horas) para a resolução do sintoma de hipoatividade, nota-se que o grupo da quetiapina mostrou uma evolução mais favorável (quetiapina: 72 horas; placebo: 168 horas, p= 0,17). No entanto, a hipoatividade foi resolvida, após o tratamento, em sete dos nove pacientes do grupo da quetiapina e em seis dos nove pacientes do grupo placebo (p = 0,6).

Quadro 1- Síntese qualitativa dos artigos selecionados. Salvador, Bahia, Brasil. 2013

Autor	Ano	Desenho do Estudo	N	Droga	Subtipo de delirium	Desfecho	Status
Devlin et al.	2011	Análise pós-hoc de um ensaio clínico duplo-cego	29	Quetiapina + haloperidol	Hipoativo	Resolução mais rápida do delirium, porém sem diferença estatisticamente significativa	Incluído
Campbell et al.	2011	Estudo-protocolo de um ensaio clínico randomizado	428	Haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído
Corona et al.	2011	Carta		Manejo não farmacológico	Não especificado	Não se aplica	Excluído
Gusmao-Flores et al.	2011	Carta		Rivastigmina + haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído
Opdam et al.	2011	Carta		Rivastigmina + haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído
Berg et al.	2011	Carta		Rivastigmina + haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído
de Pont et al.	2011	Carta		Rivastigmina + haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído
Frölich et al.	2011	Carta		Rivastigmina + haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído
Van Eijk et al.	2010	Ensaio clínico duplo cego, randomizado e multicêntrico	104	Rivastigmina + haloperidol	Não especificado	Estudo interrompido por alta mortalidade do grupo da intervenção	Excluído
Yoanna Skrobik	2010	Comentário		Rivastigmina	Não especificado	Não se aplica	Excluído
Girard et al.	2010	Ensaio clínico duplo cego e randomizado	103	Haloperidol e ziprasidona	Não especificado	Não houve diferença entre subgrupos e placebo	Excluído
Devlin et al.	2010	Ensaio clínico duplo cego, multicêntrico e randomizado	36	Quetiapina + haloperidol	Não especificado	Resolução mais rápida do delirium, menos agitação e maior taxa de altas hospitalares	Excluído
Jason P. Caplan	2009	Carta		Haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído
FR Frankenburg	2004	Carta		Haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído
Han and Kim	2004	Estudo comparativo duplo cego	24	Haloperidol e Risperidona	Não especificado	Não houve diferença entre os subgrupos	Excluído
Skrobik et al.	2004	Estudo prospectivo randomizado	73	Olanzapina e haloperidol	Não especificado	Não houve diferença entre os subgrupos, porém o subgrupo do haloperidol apresentou mais efeitos colaterais	Excluído
Kim et al.	2003	Ensaio clínico	12	Quetiapina	Não especificado	Quetiapina apresentou desfechos melhores sem efeitos adversos	Excluído
Yoanna Skrobik	2002	Carta		Haloperidol	Não especificado	Não se aplica	Excluído

VI. DISCUSSÃO

A partir dessa revisão foi possível observar que há pouca evidência na literatura para o tratamento do *delirium* hipoativo de paciente graves em UTI. Essa realidade infelizmente não se mostra muito diferente para a abordagem terapêutica do *delirium* em UTI, quaisquer que seja o seu subtipo. Quando se trata dos agentes antipsicóticos utilizados para tratar *delirium*, até mesmo as diretrizes sobre o tema são por vezes controversos em suas recomendações.

A diretriz publicada na *Society of Critical Care Medicine* publicada em 2013, não mais recomenda a utilização de qualquer agente antipsicótico para redução da gravidade e/ou duração do dias de *delirium* em pacientes de UTI por não haver na literatura nenhum estudo controlado, duplo-cego, randomizado com poder estatístico suficiente para sustentar uma recomendação de utilização (34). Essa mesma diretriz comenta também que o uso de haloperidol fora por muitas vezes recomendado com nível de evidência C em sessões de anos anteriores. Contudo, na presente diretriz, afirma não haver literatura subsidiária para que seja extrapolado o uso de haloperidol no ambiente da terapia intensiva.

Entretanto, essa não é a máxima de outras diretrizes publicadas. A diretriz germânica de 2010, por exemplo, afirma que há alguma evidência para o uso profilático e terapêutico dos antipsicóticos típicos (35). Na diretriz britânica de 2006 o uso em doses crescentes do antipsicótico haloperidol é recomendado para terapêutica de *delirium* mesmo tendo grau D de evidência (36). Outros autores sugerem o uso apenas profilático de antipsicóticos como haloperidol, risperidona e olanzepina (37). Boa parte dos estudos e especialistas que defendem o uso de neurolépticos no tratamento de *delirium*, sustentam suas recomendações baseados em uma revisão da Cochrane de 2007

que aborda o uso dos antipsicóticos em pacientes hospitalizados. Mesmo não se restringindo ao ambiente da terapia intensiva, os autores desta revisão afirmam em suas conclusões que a recomendação de uso desses agentes é baseada em estudos limitados, com pequeno poder estatístico e que grandes ensaios clínicos precisam ser realizados para elucidação da questão (38).

De acordo com o DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), *delirium* é classificado como uma desordem neurocognitiva. O *delirium* hipoativo, além de ser um distúrbio que se desenvolve em um período curto de tempo cuja flutuação da atenção e da orientação e algum distúrbio cognitivo (déficit de memória, linguagem, percepção etc), os pacientes que adquirem essa síndrome hipoativa, cursam com um nível inferior de atividade psicomotora, que pode estar associada a lentificação e letargia e raramente a surtos psicóticos (39,40). Apesar de corresponderem a uma mesma síndrome, os diferentes subtipos de *delirium* cursam com manifestações clínicas e fisiopatologias distintas. Por isso, buscar a compreensão exata das alterações neurofisiológicas de cada um dos subtipos possivelmente elucidará tratamentos farmacológicos mais eficazes (5,14).

O *delirium* hipoativo, dentre outras alterações, parece cursar com aumento da atividade anticolinérgica (40). A acetilcolina é um neurotransmissor, cuja ação é mediada pelos receptores nicotínicos e muscarínicos. Quando esse neurotransmissor se liga aos receptores nicotínicos no sistema nervoso central (SNC) modula funções como a cognição, atenção, memória e aprendizado. Entretanto, são os receptores centrais muscarínicos do tipo M1 que parecem estar envolvidos na fisiopatologia do *delirium* (14). Os receptores M1 correspondem no SNC cerca de 50% dos receptores muscarínicos do hipocampo sendo também observados no giro denteado, bulbo olfatório, amígdalas e córtex piriforme (41). Na literatura existem dois artigos que

conseguiram quantificar a atividade anticolinérgica sérica dos pacientes estudados (14). O primeiro deles um estudo prospectivo com 29 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, no qual 10 pacientes apresentaram *delirium* e nesses a atividade anticolinérgica foi significativamente maior do que nos 19 pacientes que não apresentaram *delirium*. O outro, foi um estudo caso-controle com 22 pacientes, no qual os níveis de atividade anticolinérgica sérica foram maiores que 6,05 nM nos 11 pacientes que tiveram *delirium* (14). Apesar desses achados, estudos posteriores não encontraram essa associação direta entre *delirium* e atividade anticolinérgica sérica. Essa discordância, desestimula o uso desse biomarcador para o diagnóstico e avaliação da gravidade do *delirium*. Contudo, apesar de não ser possível a detecção da atividade colinérgica reduzida em todos casos, a hipoatividade parece ser uma verdade na fisiopatologia do *delirium*. Diante dessa hipótese fisiopatológica, já foram realizados estudos com diferentes subpopulações que testaram a rivastigmina, um anticolinesterásico já utilizado em pacientes com Alzheimer. Contudo tais estudos não conseguiram recomendar o uso rotineiro da droga nos pacientes com *delirium* (30–32).

No manejo de *delirium*, existem algumas abordagens não farmacológicas importantes, não só para o tratamento, mas também para a prevenção da doença. Em um estudo fora do ambiente da UTI com uma amostra de 852 pacientes que possuíam 70 anos ou mais, foi estabelecido um protocolo com metas de controle dos fatores de risco para prevenção de *delirium*. Nesse protocolo havia uma série de intervenções em fatores de risco como imobilidade, desidratação, privação de sono, privação visual, auditiva e comprometimento cognitivo. Dessa forma, foi obtida uma redução de até 40% na probabilidade de desenvolvimento de *delirium* (42). No ambiente da terapia intensiva, um estudo descritivo elencou problemas como excesso de ruído, iluminação e de falta de convívio social que os pacientes internados na UTI estão submetidos e propôs

algumas soluções para redução de ruído, exposição a luz natural, minimização da luz noturna artificial e possibilitar aos pacientes um maior convívio social (43). Um ensaio clínico em UTI, randomizado, duplo- cego, com 136 pacientes incluídos, avaliou-se o uso, durante a noite, de tampões auriculares tendo como desfechos a prevalência de delirium e a qualidade do sono através de uma avaliação feita com 5 perguntas objetivas. Os pacientes do grupo da intervenção tiveram 43% menos risco de confusão mental na UTI, sendo o maior benefício observado em pacientes com mais 48 horas de admissão (44). Outro ensaio clínico randomizado, duplo- cego em UTI com 104 pacientes em ventilação mecânica com protocolo de suspensão diária da sedação, obteve, a partir da intervenção com fisioterapia e terapia ocupacional, a independência funcional precoce do paciente na alta hospitalar, além de menor duração de *delirium* e dias sem ventilação mecânica quando comparado ao grupo controle (45).

Protocolos de sedação e analgesia intermitentes, com interrupção diária e/ou de caráter superficial nos pacientes da terapia intensiva, são abordagens não farmacológicas que associam-se a menor tempo de ventilação mecânica, de internação na UTI e menor incidência de *delirium*. Além disso, o uso de drogas de meia vida curta, não hipnóticas, a não utilização de benzodiazepínicos e a analgesia adequada são outras medidas eficazes no manejo de *delirium*.

Um artigo sumariza a abordagem do paciente na UTI em ventilação mecânica através da utilização do mnemônico ABCDE, no qual estão inclusas as melhores evidências da literatura para redução dos índices de pacientes com *delirium*. O “A” (*awakening*) e o “B” (*breathing e coordination*), representam a necessidade do despertar diário dos pacientes com possibilidade de teste de respiração espontânea. O “C” (*choice of sedation and analgesics*) diz respeito ao uso de protocolo de não-sedação, analgesia e substituição de sedativos como os benzodiazepínicos e o propofol por drogas como a

dexmedetomidina que em alguns ensaios clínicos apresentou menores índices de pacientes com *delirium*. O “D” (*delirium*), se refere ao diagnóstico, monitoramento e manejo do dos pacientes com *delirium*. Por fim o “E” (*early mobility and exercise*), que representa o estabelecimento de protocolos de mobilização e exercícios nos paciente da UTI (46).

O tratamento farmacológico do *delirium* hipoativo ainda não está bem estabelecido na literatura. Nessa revisão sistemática existiram limitações principalmente quanto ao número de estudos que abordassem o tratamento farmacológico do *delirium* hipoativo em UTI. Além disso, o único artigo selecionado não trouxe nenhum resultado positivo significativo de utilidade na prática clínica. Os outros estudos que foram apresentados e que abordam essa terapias farmacológicas em subpopulações e ou circunstâncias que não a investigada pela presente revisão também se mostraram com resultados e conclusões bastante heterogêneos. Desta forma, foi possível apenas uma análise descritiva do objetivo principal deste estudo. No entanto, a presente revisão permitiu mostrar as características, pontos positivos e negativos de grande parte dos estudos disponíveis na literatura não se limitando apenas aos que se referiam ao tratamento farmacológico dos pacientes com *delirium* internados em UTI. De modo que, o tratamento não farmacológico preventivo e terapêutico pode também ser pormenorizado evidenciando assim sua devida importância para o manejo dos pacientes com *delirium*.

VII. CONCLUSÕES

1) Não há na literatura evidência suficiente para estabelecer qual o melhor tratamento farmacológico para o *delirium* hipoativo em pacientes graves na UTI.

a) Não há recomendação de qual a melhor dose do medicamento e a duração ideal do tratamento.

2) As melhores evidências da literatura para o manejo do *delirium* de pacientes em UTI são a resolução da causa orgânica que deu origem ao *delirium* e a elaboração de protocolos para a execução de terapias não farmacológicas para o seu tratamento.

Não só o número de estudos, mas também o desenho do estudo e o número de pacientes estudados é muito limitado, o que afeta o poder de suas provas científicas. Ensaio clínico duplo-cegos, controlados, com placebo, randomizados com amostras maiores devem ser feitos para melhor orientar o tratamento farmacológico de *delirium* hipoativo em UTI.

VIII. SUMMARY

Background: Delirium is generally managed by treating its underlying causes. However, symptomatic treatment may also be indicated. Although hypoactive delirium in critically ill patients is the most prevalent subtype of delirium, the effects of treatment with drugs specifically for this group are not well defined. The aim of this systematic review is to evaluate the role of pharmacological treatment in critically ill patients with hypoactive delirium. **Methods:** A systematic review was conducted, based on the PRISMA criteria, to identify articles on the pharmacological approach to hypoactive delirium in critically ill patients. First, a MEDLINE and SciELO databases search was performed for articles published in the English language, involving patients in intensive care units in which pharmacological therapy was used to treat delirium. Second, these studies were reevaluated to identify subtypes of delirium and the impact of the treatment. **Results:** The number of studies included in the qualitative synthesis was eighteen. Half of them were clinical trials and the others were either letters or comments. However, only one study specified the treatment of hypoactive subtype delirium. The design of this study was a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study that used quetiapine as an adjuvant therapy of haloperidol. This study suggested that quetiapine appears to have more rapid resolution of many delirium symptoms, included hypoactive state. These results were not statistically significant. The other seventeen studies do not address the subtype. **Conclusions:** There is poor evidence regarding the use of drugs for the management of hypoactive delirium. Not only the study design, but the number of patients studied in the single trial is very limited, which affects the power of evidence. Double-blind, randomized, placebo controlled trials must be done to guide the treatment and the management of hypoactive delirium.

Key- words: 1. Delirium. 2. Hypoactive. 3. Therapy

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cavallazzi R, Saad M, Marik PE. Delirium in the ICU: an overview. *Annals of intensive care* [Internet]. *Annals of Intensive Care*; 2012 Jan [cited 2013 Aug 21];2(1):49. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3539890&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive care medicine* [Internet]. 2009 Jul [cited 2013 Aug 19];35(7):1276–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2698979&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Kishi Y, Iwasaki Y, Takezawa K, Kurosawa H, Endo S. Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room. *General hospital psychiatry* [Internet]. 1995 Sep;17(5):371–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522152>
4. Lin S, Liu C, Wang C, Lin H, Huang P, Fang Y, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients*. 2004;32(11).
5. 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. *Journal of critical care* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2013 Aug 24];25(1):144–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828283>
6. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in Mechanically Ventilated Patients. 2013;286(21):2703–10.
7. Mistarz R, Elliott S, Whitfield A, Ernest D. Bedside nurse-patient interactions do not reliably detect delirium: an observational study. *Australian critical care: official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses* [Internet]. 2011 May [cited 2013 Aug 24];24(2):126–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514176>
8. Hoeven JG Van Der, Donders R, Achterberg T Van, Schoonhoven L. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. 2012;420(February):1–11.
9. N. B, M.-J. D, M. D, S. D, Y. S. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2001 May 28 [cited 2013 Aug 20];27(5):859–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001340100909>

10. Care N, Otter H, Martin J, Bäsell K, Heymann C Von, Hein OV, et al. Validity and Reliability of the DDS for Severity of Delirium in the ICU. 2005;150–8.
11. Gusmao-flores D, Jorge VII, Figueira I, Dal-pizzol III F, Ritter IVC, Cristiane I V, et al. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. 2011;66(11):1917–22.
12. Negreiros DP De, Maria A, Meleiro S, Furlanetto M, Trzepacz PT. Portuguese version of the Delirium Rating Scale-Revised-98: reliability and validity. 2008;(August 2007):472–7.
13. Gusmao-Flores, Dimitri; Capone-Neto A. Delirium no Paciente Grave. 1^a ed. Salvador Bahia; 2014. p. 1–23.
14. Gusmao-Flores, Dimitri; Capone-Neto A. Delirium no Paciente Grave. 1^a ed. Salvador Bahia; 2014. p. 23–239.
15. Choudhury M, Hote MP, Verma Y. Serotonin syndrome in a postoperative patient. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Aug 16];27(2):233–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3127305&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2006 Jan;104(1):21–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394685>
17. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. analgesics in the critically ill adult. 2002;30(1):119–41.
18. Haloperidol T, Marotta R, Ph D, Platt M, Psy D, Corbera K, et al. A Double-Blind and Lorazepam in the Treatment of Delirium in Hospitalized AIDS Patients. 1996;(February).
19. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D. Treatment of Delirium in Older Adults With Quetiapine. 2003;1–4.
20. Reports C. Quetiapine for Treatment- Olanzapine-Associated. 2003;(August):1361–2.
21. Tahir T a, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *Journal of psychosomatic research* [Internet]. 2010 Nov [cited 2013 Sep 1];69(5):485–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955868>
22. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt G a., Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: The MIND randomized, placebo-controlled trial*. *Critical Care*

- Medicine [Internet]. 2010 Feb [cited 2013 Aug 26];38(2):428–37. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003246-201002000-00010>
23. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive care medicine* [Internet]. 2004 Mar [cited 2013 Sep 1];30(3):444–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14685663>
 24. Platt M et al. Efficacy of Neuroleptics for Hypoactive Delirium. *Winter*. 1994;1(1):66.
 25. Han C-S, Kim Y-K. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* [Internet]. 2004 [cited 2013 Sep 1];45(4):297–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15232043>
 26. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of psychosomatic research* [Internet]. 2011 Oct [cited 2013 Sep 1];71(4):277–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911107>
 27. Bourgeois J a, Hilty DM. Prolonged delirium managed with risperidone. *Psychosomatics* [Internet]. 2005;46(1):90–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15765831>
 28. Mittal D, Jimerson N a, Neely EP, Johnson WD, Kennedy RE, Torres R a, et al. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *The Journal of clinical psychiatry* [Internet]. 2004 May;65(5):662–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163252>
 29. Kim S, Yoo J, Lee S, Kim S, Bae K, Yang S, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. 2010;(April):298–302.
 30. Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Jansen BPW, Kappelle LJ, Roks G. A pilot study of rivastigmine in the treatment of delirium after stroke: a safe alternative. *BMC neurology* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Sep 1];8:34. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2556687&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 31. Overshott R, Vernon M, Morris J, Burns A. Rivastigmine in the treatment of delirium in older people: a pilot study. *International psychogeriatrics / IPA* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Sep 1];22(5):812–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353624>
 32. Van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH, Kuiper M a, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Nov 27 [cited

- 2013 Aug 26];376(9755):1829–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056464>
33. Devlin JW, Skrobik Y, Riker RR, Hinderleider E, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Impact of quetiapine on resolution of individual delirium symptoms in critically ill patients with delirium: a post-hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Critical care (London, England)* [Internet]. 2011 Jan;15(5):R215. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3334759&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 34. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Aug 7];41(1):263–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269131>
 35. Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *German medical science : GMS e-journal* [Internet]. 2010 Jan;8:Doc02. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2830566&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 36. Potter J, George J. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clinical medicine (London, England)* [Internet]. 2006;6(3):303–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826866>
 37. Gusmao-flores D, Chalhub RÁ. *Effect of Rivastigmine as an Adjunct to Usual Care With Haloperidol on Duration of Delirium and Mortality in Critically ill Patients: a Multicentric, Double- Blind, Placebo- Controlled Randomized Trial. 2011. p. 900.
 38. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Dec 16];(2):CD005594. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443602>
 39. Of M, Disorders M. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM 5*. 5^a ed. First MB, Ward MN, editors. Washington- London; 2013. p. 591–645.
 40. Stagno D, Gibson C. The delirium subtypes : A review of prevalence , and treatment response. 2004;171–9.
 41. Cruz O. Sistema colinérgico : revisitando receptores , regulação e a relação com a doença de Alzheimer , esquizofrenia , epilepsia e tabagismo. 2009;(21).

42. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier P a, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1999 Mar 4;340(9):669–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3724594&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Wenham T, Pittard a. Intensive care unit environment. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* [Internet]. 2009 Nov 17 [cited 2013 Dec 18];9(6):178–83. Available from: <http://bjarev.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/bjaceaccp/mkp036>
44. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. 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 (London, England)* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 May 4 [cited 2013 Dec 18];16(3):R73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3580615&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 May 30 [cited 2013 Dec 12];373(9678):1874–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446324>
46. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the “ABCDE” approach. *Current opinion in critical care* [Internet]. 2011 Feb [cited 2013 Dec 18];17(1):43–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169829>