

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA/REVIEW ARTICLE

## Delirium em Doentes com Cancro em Contexto de Cuidados Paliativos Delirium among Patients with Cancer in Palliative Care

ANDRÉ DELGADO<sup>\*1,2</sup>, JOÃO BORGES<sup>1,3</sup>, ADOINDO PIMENTEL<sup>1</sup>, SUSANA S. ALMEIDA<sup>1,4,5</sup>

1. Serviço de Psico-Oncologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto, Portugal

2. Serviço de Psiquiatria, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

3. Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

4. Serviço de Psiquiatria, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal

5. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### Resumo

O *delirium* é uma síndrome neuropsiquiátrica complexa e multifatorial, altamente prevalente em todos os contextos de cuidados paliativos, nomeadamente em doentes com cancro. Pretende-se com este artigo, com base na literatura atual, rever critérios de diagnóstico de *delirium* e suas características clínicas; instrumentos utilizados para avaliação; etiologia e patofisiologia; prevenção e estratégias terapêuticas nesta população específica.

Foi revista a literatura publicada na base de dados online *PubMed/Medline*, entre 1987 e 2020, que abordasse o tratamento do *delirium* em contexto paliativo, através das palavras-chave: *delirium*, *cancer* e *palliative care*.

Embora a disfunção cerebral global associada ao *delirium* se manifeste por sintomas e sinais neurocognitivos ou neuropsiquiátricos, a característica fundamental desta síndrome é a perturbação da atenção. A etiologia do *delirium* é considerada multifatorial e o seu diagnóstico é pouco reconhecido pelos profissionais de saúde. Segundo a literatura, são necessárias várias estratégias de tratamento, tendo em conta os diversos fatores precipitantes, mecanismos patofisiológicos, subtipos e diferenças fenomenológicas encontrados no *delirium*. Apesar de largamente utilizados na prática clínica, não existe evidência suficiente para o uso habitual de antipsicóticos no tratamento do *delirium* em contexto paliativo. Do ponto de vista global, o objetivo deverá ser o tratamento de uma possível causa reversível e a otimização das estratégias não farmacológicas, sendo o uso de antipsicóticos reservado para os casos graves, de risco eminente, e refratários.

Assim, a abordagem de tratamento do *delirium* em contexto de cuidados paliativos, deverá ter em conta os diversos subtipos de *delirium*, baseados nas diferentes etiologias, contextos e prognósticos, havendo necessidade de mais e melhores estudos, tanto do ponto de vista farmacológico como em estratégias combinadas, com clarificação de resultados que permitam aferir eficácia na resolução do quadro clínico e na qualidade de vida nesta população.

**Palavras-chave:** Antipsicóticos; Cuidados Paliativos; Delírio; Neoplasias/complicações

### Abstract

Delirium is a complex and multifactorial neuropsychiatric syndrome, highly prevalent in all palliative care settings, particularly among cancer patients. This article aims, based on the current literature, to revise the diagnostic criteria of delirium, its clinical manifestations; assessment tools; etiology and pathophysiology; and treatment strategies for this condition in this specific population.

The review was conducted based on published articles in PubMed/Medline about delirium management in palliative care, between 1987 and 2020, using the keywords: delirium, cancer and palliative care.

**Recebido/Received:** 2020-11-01

**Aceite/Accepted:** 2020-12-18

**Publicado / Published:** 2021-03-01

\* Autor Correspondente/Corresponding Author: André Delgado | Serviço de Psiquiatria, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal | Av. Carlos Teixeira 3, 2674-514 Loures | a.delgado.90@gmail.com

© Author(s) (or their employer(s)) and SPPSM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. / © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPPSM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Although the global brain dysfunction associated with delirium is exhibited by neurocognitive or neuropsychiatric symptoms and signs, the fundamental characteristic of this syndrome is attention disorder. The etiology of delirium is considered multifactorial and its diagnosis is poorly recognized by health professionals.

According to literature, diverse strategies are necessary to deal with delirium's precipitant factors, pathophysiological mechanisms, subtypes and phenomenological differences. Although highly used in clinical practice, routinely use of antipsychotics in delirium management at palliative care is not an evidence-based approach. In summary, the aim should always be to find and treat any reversible cause and enhance non-pharmacological approaches, with antipsychotics reserved for severe, life-threatening and refractory cases.

Thus, the treatment approach to delirium in the context of palliative care, should consider the different subtypes of delirium, based on different etiologies, contexts and prognoses, with a need for more and better studies, both from the pharmacological point of view and in combined strategies, with clarification of results regarding efficacy in the resolution of the clinical syndrome and in the quality of life in this population.

**Keywords:** Antipsychotic Agents; Delirium; Neoplasms/complications; Palliative Care

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define Cuidados Paliativos como uma abordagem que visa melhorar a qualidade de vida dos doentes e suas famílias face aos problemas decorrentes de uma doença incurável e/ou grave e com prognóstico limitado, através da prevenção e alívio do sofrimento, com recurso à identificação precoce e tratamento rigoroso dos problemas não só físicos, nomeadamente a dor, mas também dos psicológicos, sociais e espirituais. Os cuidados paliativos são prestados por especialistas e generalistas nos diversos contextos apropriados a cada doente: internamentos especializados em cuidados paliativos, tratamento agudo por equipas intra-hospitalares e serviços comunitários. Os cuidados paliativos são aplicáveis em qualquer fase da trajetória de doença, desde o diagnóstico ao final de vida, e incluem apoio relacionado com o luto.<sup>1</sup>

O *delirium* é uma síndrome complexa, multifatorial, resultante de uma disfunção cerebral orgânica global. A sua prevalência é muito variável e, dependendo do contexto, está descrita ocorrer em 18%-35% nos internamentos médicos gerais, sendo superior a 50% em cuidados intensivos.<sup>2</sup> Em contexto de internamento em cuidados paliativos agudos, a prevalência de *delirium* cifra-se em valores na ordem dos 13%-42% à admissão, podendo aumentar para cerca de 88% nas semanas a horas que antecedem o final de vida.<sup>3</sup> Se considerarmos todos os contextos dos cuidados paliativos (comunitários, de ligação, internamento geral) cerca de 1/3 dos doentes apresentam *delirium* na admissão.<sup>4</sup>

Os estudos que avaliam sistematicamente os fatores de risco predisponentes e precipitantes em cuidados paliativos oncológicos são raros e os seus resultados variam. Isto pode ser explicado por diferenças na metodologia dos estudos, bem como pelas causas multifatoriais e muitas vezes inespecíficas desta síndrome.<sup>5</sup> Uma meta-análise recente<sup>4</sup> sobre incidência e prevalência do *delirium* em cuidados paliativos, identificou apenas um estudo com baixo risco global de viés. Nesse estudo,<sup>6</sup> nos 89 doentes com cancro observados, a média de idades era de 66 anos com ambos os sexos representados similarmemente e um dos resultados principais foi que, os doentes com *delirium*, estavam medicados com doses mais elevadas de morfina. Para além dos

fatores relacionados com fármacos (introdução ou retirada de opióides, antipsicóticos, agentes anticolinérgicos, corticosteróides e agentes antineoplásicos), têm sido identificados vários fatores etiológicos do *delirium*: dor intensa; abstinência de substâncias e/ou álcool; quadros infecciosos; obstipação; retenção urinária; desequilíbrios hidroeletrólíticos; quadros hematológicos, metabólicos, cardíacos; síndromes paraneoplásicas, défices nutricionais, tumores cerebrais, doença cerebrovascular, crises convulsivas e fatores ambientais como seja a privação de sono e privação sensorial.<sup>7</sup> Esta população de doentes usualmente apresenta várias comorbilidades que acrescem à dificuldade de isolar potenciais fatores de risco. Este aspeto agrava-se pelos parâmetros de inflamação sistémicos habitualmente elevados.<sup>5</sup> O *delirium* impede também a comunicação doente-médico, pelo que a sua presença compromete a adequada avaliação dos sintomas dos doentes em cuidados paliativos.<sup>8</sup> O *delirium* é assim uma complicação grave e frequente nos doentes em cuidados paliativos.

Tendo em conta a alta prevalência desta síndrome, no contexto de cuidados paliativos oncológicos, pretende-se com este artigo, com base na literatura, rever (1) critérios de diagnóstico e características clínicas, (2) avaliação e instrumentos, (3) etiologia e patofisiologia, (4) prevenção e (5) intervenção terapêutica.

## METODOLOGIA

A revisão bibliográfica resultou da pesquisa de artigos publicados na *PubMed/Medline*. Foram utilizadas as palavras-chave em língua inglesa e portuguesa e alternadas entre si: *delirium*; *cancer*; *palliative care*; *cancro*; *cuidados paliativos*. A pesquisa inclui artigos publicados em língua inglesa ou portuguesa tendo sido definido o limite temporal de publicações entre 1987 e 2020. A sua seleção foi feita pelos autores em função da sua pertinência, atualidade e relevância para o tema.

### a. Critérios de diagnóstico e características clínicas

Embora a disfunção cerebral global associada ao *delirium* se manifeste por sintomas e sinais neurocognitivos

ou neuropsiquiátricos, a característica fundamental desta síndrome é a perturbação da atenção. Os seus critérios clínicos foram atualizados na última edição do *American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*,<sup>9</sup> mudando o foco de uma alteração da consciência para uma alteração da atenção e da consciência. Assim, o *delirium* é caracterizado por uma alteração da consciência e da atenção basal, que se desenvolve em dias ou horas, com flutuações de intensidade no próprio dia, podendo ainda ocorrer outras alterações na cognição, distúrbios do ciclo sono-vigília, delírios, disgrafia, labilidade emocional e atividade psicomotora anormal (hipo ou hiperatividade). As alterações do sono são consideradas sintomas prodrômicos e um dos primeiros marcadores do início de um quadro de *delirium*.<sup>10</sup> Outros sintomas prodrômicos incluem a irritabilidade, ansiedade e inquietação psicomotora.<sup>10</sup> A *International Classification of Diseases 10 (ICD-10)* embora globalmente sobreponível ao DSM-5, contempla critérios mais restritos, nomeadamente no que diz respeito às alterações da função psicomotora, ciclo sono-vigília e estados emocionais.<sup>11</sup> Para além destes critérios foram descritos três subtipos clínicos de *delirium*, de acordo com a atividade psicomotora: hiperativo, hipoativo e misto. Em contexto de cuidados paliativos, os subtipos hipoativo e misto são os mais frequentes,<sup>12</sup> sendo também estes, e principalmente o do subtipo hipoativo, mais difíceis de reconhecer. Estes doentes encontram-se na sua maioria sonolentos, sem agitação psicomotora observável e podem ser mal diagnosticados com depressão ou fadiga inerente à doença. A correta identificação destes tipos de *delirium* é de extrema importância uma vez que, apesar de aparentemente calmos, estes doentes podem apresentar alucinações, delírios e *distress*, estando associados a um pior prognóstico.<sup>13-15</sup>

### b. Avaliação e instrumentos

O *delirium* é um diagnóstico clínico pouco reconhecido e sub-diagnosticado pelos profissionais de saúde.<sup>16-18</sup> Isto deve-se a vários fatores, nomeadamente o não reconhecimento das características do *delirium*, sobreposição de sinais e sintomas com as síndromes depressiva e demencial, o padrão flutuante dos sintomas com períodos de lucidez e a escassa ou inadequada avaliação sistematizada da síndrome.<sup>19</sup> A deteção do *delirium* pode ser melhorada pela utilização de instrumentos de avaliação por parte da equipa, tais como escalas de cognição e testes breves de atenção, como seja a prova de recitar os meses do ano ao contrário. A obtenção de mais dados relativos à função cognitiva basal do doente através dos familiares ou cuidadores pode ser outra ferramenta útil, usando por exemplo, a questão realçada no *The Single Question in Delirium (SQiD)*: “Acha que o seu familiar se tem mostrado mais confuso ultimamente?”<sup>20</sup> Outras escalas validadas para os cuidados paliativos são a *Delirium Observation Screening Scale (DOSS)*, a *Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)* ou a *Confusion Assessment Method (CAM)*,<sup>8</sup> esta última validada em português.<sup>21</sup> sobretudo nos idosos internados em serviços de internamento agudo não psiquiátricos. No entanto, em Portugal, são escassos os

instrumentos psicométricos validados que auxiliem na sua identificação em contexto clínico. Objetivos: Traduzir e validar o *Confusion Assessment Method (CAM)* no contexto dos cuidados paliativos, a avaliação e diagnóstico de *delirium* apresenta um desafio ainda maior uma vez que as comorbilidades são frequentes e tendem a aumentar com a progressão de doença, tal como aumentam os níveis de fragilidade, caquexia, fadiga e dor. Para além disso, o diagnóstico de *delirium* sobreposto a uma síndrome demencial é uma apresentação comum, que pode tornar-se evidente quando a intervenção terapêutica é apenas parcialmente eficaz.<sup>22</sup>

### c. Etiologia e Patofisiologia

A etiologia do *delirium* é considerada multifatorial, sendo esta origem ainda mais evidente no contexto dos cuidados paliativos. Inouye *et al* desenvolveram um modelo para descrever a etiologia do *delirium* nos idosos que destaca a relação entre a vulnerabilidade de base do doente, como a idade avançada, e os fatores precipitantes agudos, como os quadros infecciosos.<sup>23</sup> Este modelo pode ser transposto para os cuidados paliativos em que os fatores de vulnerabilidade incluem a idade, fragilidade, estado nutricional, estado funcional, disfunção renal e demência; e os fatores precipitantes são variados, nomeadamente, medicação psicotrópica, como por exemplo os opióides e as benzodiazepinas, infeção e fatores metabólicos por disfunção de órgão, distúrbios hidroeletrólíticos, hipóxia e desidratação. Este modelo foi demonstrado num estudo prospetivo em cuidados paliativos onde foi encontrada uma mediana de três destes fatores precipitantes para um episódio de *delirium* em doentes com doença oncológica avançada.<sup>24</sup> Do ponto de vista patofisiológico, o *delirium* é um fenómeno complexo e não completamente compreendido. Dada a natureza multifatorial e os diferentes contextos de doença em que o *delirium* ocorre, não é surpreendente que uma teoria unificadora, que explique as diversas etiologias, não exista. Maldonado<sup>25,26</sup> identificou sete teorias principais que pretendem explicar a neuropatogénese do *delirium*. No seu trabalho sugere que estas teorias não são autoexclusivas e que, para além de se complementarem, mostram um grande nível de sobreposição entre elas. Estas teorias abordam diversos temas entre os quais neuroinflamação, envelhecimento neuronal, *stress* oxidativo, alterações dos neurotransmissores, alterações neuroendócrinas, desregulação das vias da melatonina e alterações de redes neuronais. Neste contexto, Maldonado<sup>25,26</sup> desenvolveu uma hipótese integradora conhecida como SIFH (*Systems Integration Failure Hypothesis*). No caso particular dos cuidados paliativos em doentes com cancro, pensa-se que a alta prevalência de inflamação sistémica será um dos fatores mais relevantes na patogénese do *delirium*; o qual resultará após a passagem através da barreira hematoencefálica de citoquinas e mediadores inflamatórios, ativando a micróglia e promovendo a neuroinflamação.<sup>25,27</sup>

### d. Prevenção

Uma meta-análise recente demonstrou que as intervenções não farmacológicas reduzem a incidência de *delirium* em

mais de 40% numa população de idosos (sem doença terminal) em ambiente hospitalar ou unidades de cuidados continuados.<sup>28</sup> Também nas suas normas de orientação sobre a prevenção do *delirium*, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) faz 13 recomendações, mostrando que esta abordagem é eficaz do ponto de vista económico.<sup>29</sup> No que às abordagens não farmacológicas diz respeito, o trabalho inovador de Inouye *et al*<sup>30</sup> demonstrou que uma abordagem multifatorial dirigida a 6 fatores de risco do *delirium* (defeito cognitivo, alterações do sono, imobilização, desidratação, défices auditivos e visuais) reduziu significativamente tanto a incidência como a duração dos episódios de *delirium*. Este modelo de abordagem, denominado *Hospital Elder Life Program* (HELP),<sup>31</sup> inclui múltiplos protocolos para orientação, atividades terapêuticas, reposição de fluidos, mobilização precoce, alimentação assistida, visão, audição e melhoria das condições de sono. É liderado e promovido por voluntários treinados e familiares.<sup>32</sup> No entanto, estas abordagens não estão completamente validadas no âmbito dos cuidados paliativos, embora sejam largamente incentivadas uma vez que são globalmente seguras.<sup>28,33,34</sup>

A respeito das abordagens farmacológicas na prevenção do *delirium*, uma revisão recente da Cochrane<sup>35</sup> não identificou evidência clara na redução do *delirium* com o uso de inibidores da acetilcolinesterase ou utilização perioperatória de antipsicóticos em doentes hospitalizados em cuidados não intensivos, com a exceção de um ensaio acerca do uso de olanzapina no período perioperatório em cirurgia ortopédica (no entanto, a duração e gravidade do *delirium* foi superior no braço da olanzapina).<sup>36</sup> Por outro lado, pelo menos 2 ensaios clínicos mostraram que a melatonina pode reduzir a incidência de *delirium*,<sup>37,38</sup> merecendo esta abordagem mais estudos que repliquem estes resultados.

### e. Intervenção terapêutica

Embora o *delirium* complique as últimas horas a dias de vida da maior parte dos doentes em cuidados paliativos, também é caracterizado pelo seu potencial de reversão, dependendo da natureza dos fatores precipitantes e do grau de vulnerabilidade. Nos cuidados paliativos, a evidência sugere que aproximadamente metade dos episódios de *delirium* podem ser revertidos,<sup>24</sup> especialmente aqueles precipitados por fármacos, infeções ou distúrbios eletrolíticos.<sup>24,39</sup> No entanto, o *delirium*, quer seja reversível ou irreversível, apresenta-se de forma semelhante, sendo indistinguível até as investigações clínicas serem conduzidas. Esta dicotomia associa-se ao risco de evento fatal, pela possibilidade de assunção pelas equipas clínicas da irreversibilidade do quadro, descrença na investigação clínica, falha em identificar precipitantes potencialmente reversíveis e, conseqüentemente, levando ao uso prematuro da sedação profunda paliativa. A morte neste contexto torna-se uma profecia autorrealizada. Por outro lado, existe o risco da “medicalização” exagerada associada a investigação e tratamentos com custo-efetividade duvidosa em quadros verdadeiramente não reversíveis de *delirium*. Em contexto de cuidados paliativos e, embora os episódios possam ser reversíveis em até 50% dos casos,<sup>24</sup> a decisão

de iniciar tratamento na tentativa de reverter o precipitante deve também ter em conta o prognóstico global e o objetivo terapêutico. Os medicamentos são cada vez mais identificados como um dos fatores precipitantes de *delirium*.<sup>40</sup> Assim, a redução de fármacos possivelmente deliriogénicos (benzodiazepinas, antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, corticosteróides e quinolonas)<sup>41,42</sup> é um dos componentes críticos da abordagem ao *delirium*. Atualmente, a evidência relativamente aos anticolinérgicos como precipitantes de *delirium* é contraditória.<sup>43-47</sup> Outro aspeto fundamental em cuidados paliativos é o uso de opióides, seja para controlo da dor ou dispneia, e pensa-se que este será outro dos possíveis precipitantes de episódios de *delirium*. Este problema pode ser atenuado pela redução de dose, possível mantendo um eficaz controlo da dor, ou pela rotação de opióides.<sup>48</sup> Outros fatores precipitantes muito comuns em cuidados paliativos são a desidratação, hipercalcémia (valores corrigidos superiores a 3,0 mmol/L) e os tumores ou metástases cerebrais.

No que diz respeito ao controlo farmacológico sintomático do quadro de *delirium*, os medicamentos mais utilizados em cuidados paliativos são os antipsicóticos, embora com evidência escassa,<sup>49</sup> como se pode comprovar pela inexistência de um tratamento farmacológico aprovado para o *delirium*. Esta prática *off-label* é suportada pela hipótese dos neurotransmissores como base para a patofisiologia do *delirium*, com um défice de acetilcolina e um excesso de dopamina.<sup>50</sup> Em doentes de idade avançada e em doentes com demência, o uso de antipsicóticos está associado a um maior risco de morte, acidente vascular e episódios isquémicos transitórios.<sup>51,52</sup> Assim sendo, em doentes com demência comórbida o uso de antipsicóticos deve ser evitado. Se clinicamente necessário, deverá ser considerado o uso de quetiapina em detrimento do haloperidol, uma vez que um grande estudo retrospectivo<sup>53</sup> concluiu que o *number needed to harm* (NNH) da quetiapina (=50) era largamente superior ao do haloperidol (NNH=26).

Ainda assim, o haloperidol tem sido o “*practise-standard*” em quadros de *delirium* nos cuidados paliativos, em parte, devido à familiaridade e versatilidade nas suas modalidades de administração. No entanto, uma revisão de 2012 da Cochrane concluiu que, relativamente ao *delirium* em doentes terminais, não existia evidência suficiente para retirar conclusões acerca do uso de fármacos no seu controlo.<sup>54</sup> Em relação a esta problemática, Agar *et al*<sup>55</sup> desenvolveram um ensaio clínico em que comparavam o uso de risperidona, haloperidol e placebo no tratamento do *delirium* em contexto dos cuidados paliativos. Os doentes (n=247) apresentavam quadros de *delirium* ligeiro a moderado e o objetivo principal do estudo era a comparação de ambos os fármacos *versus* placebo. Os autores concluíram que os doentes escolhidos aleatoriamente para o tratamento farmacológico tiveram *scores* de sintomas de *delirium* mais elevados, mais necessidade de utilização de midazolam (estratégia de resgate utilizada no estudo) e mais sintomas extrapiramidais. A mediana de sobrevivência foi de 26 dias com placebo em contraste com os 17 dias com risperidona e 16 dias com haloperidol (em análises *post-hoc* os pacientes que receberam antipsicóticos revelaram um



risco 1,5 vezes maior de morrer). Os resultados deste estudo revelaram a importância de maximizar as estratégias não farmacológicas e de reverter, dentro do possível, os fatores precipitantes. Porém, noutro estudo recente, Hui *et al.*,<sup>56</sup> estudaram a eficácia de três estratégias farmacológicas no *delirium* terminal (haloperidol, rotação de neuroléptico para clorpromazina ou uso de haloperidol e clorpromazina em conjunto). Utilizando a *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) demonstrou que as três estratégias reduziam significativamente as pontuações embora sem diferenças significativas entre grupos, sugerindo que os antipsicóticos parecem ser eficazes nos quadros de agitação relacionados com o *delirium* terminal.

Em cuidados paliativos existe particular cautela na prescrição de benzodiazepinas exatamente pela possibilidade de causar/exacerbar o quadro de *delirium*. Uma revisão sistemática<sup>44</sup> que examinou a associação entre diferentes medicações e a ocorrência de *delirium*, concluiu que as benzodiazepinas estão associadas a um aumento do risco de desenvolver *delirium* - *odds ratio* (OR) 3. Neste estudo em particular, as benzodiazepinas de semivida longa e em doses elevadas parecem estar associadas a um risco aumentado de *delirium*. Recentemente, Ferraz Gonçalves *et al.*<sup>57</sup> compararam a eficácia da combinação haloperidol com midazolam *versus* haloperidol no controlo de doentes agitados em contexto de cuidados paliativos, demonstrado que a combinação de ambos os medicamentos apresentava maior eficácia.

Outros fármacos foram testados no controlo do *delirium*, incluindo metilfenidato, modafinil, ácido valpróico, gabapentina, ondansetron e melatonina. Neste momento nenhum deles é recomendado na prática clínica devido a limitada evidência científica. Também os inibidores da acetilcolinesterase foram testados sem eficácia, aumentando inclusive a mortalidade.<sup>58</sup> Noutros estudos foi utilizada a dexmedetomidina, um agonista  $\alpha$ -2 utilizado na sedação intravenosa em contexto de cuidados intensivos, que demonstrou poder ter uma função na abordagem do *delirium* em cuidados paliativos.<sup>59</sup>

Por fim cabe discutir o conceito de sedação paliativa (SP). Uma vez que o desenvolvimento de *delirium* em doentes em fim de vida apresenta um prognóstico reservado, a abordagem do *delirium* refratário pode necessitar de um uso ponderado de sedativos que diminuam o *distress* não só nos doentes como nas próprias famílias.<sup>60</sup> A SP define-se como “a administração intencional de drogas sedativas em doses e combinações necessárias à diminuição do estado de consciência de um doente terminal, na medida necessária para adequadamente aliviar um ou mais sintomas refractários”.<sup>61</sup> A SP contínua deve ser considerada quando a morte é expectável no período de 2 ou menos semanas, sendo uma intervenção aceite ética e legalmente que não diminui a expectativa de vida.<sup>62,63</sup> Os fármacos mais utilizados na SP variam em grande medida dependendo da disponibilidade e *setting*, mas o midazolam destaca-se como fármaco de eleição. Outros fármacos utilizados incluem a levomepromazina, clorpromazina, lorazepam, fenobarbital, dexmedetomidina e propofol.

## DISCUSSÃO

O *delirium* é uma síndrome neuropsiquiátrica altamente prevalente em todos os *settings* de cuidados paliativos, nomeadamente em doentes com cancro. O *delirium*, que acontece nos últimos dias a horas de vida, não é apenas muito comum, mas também um fator importante de *distress* tanto para o doente como para a família. Dos vários sintomas do *delirium*, a agitação e a inquietação são considerados os mais importantes para o bem-estar do doente e, embora o alívio sintomático seja imprescindível para a plenitude dos cuidados paliativos, o doente terminal pode necessitar de outros cuidados para além desse. Atingir a chamada “boa morte”, ter oportunidade de tomar decisões claras em relação aos cuidados, ter oportunidade de uma adequada preparação para a morte, de atingir um sentimento de completude, de contribuição para bem-estar dos outros e afirmação de si próprio como um todo, são tão importantes para a pessoa como o controlo sintomático. Assim, para além do alívio sintomático, a manutenção da capacidade mental, incluindo a capacidade de comunicar com o outro – especialmente familiares – é essencial. A falta de evidência robusta na abordagem específica do *delirium* terminal leva a que não existam estratégias farmacológicas ideais, sendo a agitação terminal refratária muitas vezes controlada pelo recurso à SP. Como atrás referido, o uso frequente desta estratégia pode impedir o atempado diagnóstico diferencial entre o *delirium* reversível e irreversível, este último entendido como agitação terminal.

Apesar da larga experiência clínica com o haloperidol, considerado o *gold-standard* no tratamento do *delirium*, vários estudos têm contestado esta prática pela maior morbidade associada ao uso dos antipsicóticos. Pese embora a sua importância, estes dados devem ser interpretados com olhar crítico, uma vez que a informação sobre os quadros de *delirium* em cuidados paliativos são provenientes principalmente de estudos retrospectivos, existindo poucos estudos prospetivos sobre a abordagem, incidência e prevalência neste contexto específico. Por outro lado, uma grande maioria dos doentes com cancro admitidos em cuidados paliativos progridem para quadros de alteração da consciência e estados comunicativos ineficazes, tornando a avaliação pelas escalas habituais de *delirium* difícil ou mesmo inapropriada. Ainda em relação aos métodos quantitativos de medição, estes mostram outra problemática, uma vez que o *score* pretendido não tem em consideração os valores, objetivos e conforto subjetivo do doente, o que pode explicar os resultados aparentemente díspares da prática clínica. Utilizando como exemplo a escala RASS, em que a diminuição de 3 pontos é o marcador de sucesso clínico, para um doente em *delirium* grave, uma diminuição da cotação de 1 para -4, constitui um resultado melhor que a diminuição de 2 para 0 num doente menos grave; no entanto, na clínica, o segundo doente pode encontrar-se otimizado em termos de conforto, sem necessidade de novas intervenções. Por outro lado, os doentes em *delirium* hipoativo, muitas vezes caracterizado por letargia e sonolência, podem encontrar-se num estado de *distress* equivalente à agitação e inquietude que caracteriza o *delirium* hiperativo, algo que os instrumentos de medição falham

em reconhecer. Um outro problema relacionado com os estudos clínicos sobre *delirium* é que esta é uma síndrome heterogénea, algo que tem sido pouco reconhecido. Neste sentido, futuros estudos deverão ter em conta os múltiplos subtipos de *delirium*, baseados em diferentes etiologias, *settings* e prognósticos. A abordagem clínica poderá então, informada por esses novos dados, dirigir de forma mais eficaz as estratégias terapêuticas aos subtipos de *delirium* para os quais sejam realmente indicadas.

## CONCLUSÃO

O *delirium* é uma síndrome clínica complexa, resultante de uma interconexão de variados mecanismos patofisiológicos potenciais que obriga a uma intervenção terapêutica atenta aos seus variados fatores precipitantes, subtipos e diferenças fenomenológicas. Também o contexto, nomeadamente nos cuidados paliativos iniciais *versus* fim de

vida, apresentam particularidades. A abordagem do *delirium* no contexto de cuidados paliativos, mais focada no alívio dos sintomas, necessita de mais e melhores estudos, tanto do ponto de vista farmacológico como em estratégias combinadas, que permitam melhorar a qualidade de vida nesta população. Assim, face ao atual estado da arte, não estão definidos critérios e estratégias para a abordagem do *delirium*. Apesar da SP ser por vezes inevitável, o clínico deve ter presente que esta estratégia não é livre de sofrimento tanto para o doente como para a família. Tendo em conta estas condicionantes, a abordagem do *delirium* terminal é muitas vezes um equilíbrio precário entre a redução dos sintomas e a manutenção da comunicação. Do ponto de vista global, o objetivo deverá sempre passar por tratar uma possível causa reversível e otimizar as estratégias não farmacológicas, sendo o uso de antipsicóticos, reservado para os casos graves e refratários.

## Responsabilidades Éticas

**Conflito de interesses:** os autores declaram não possuir conflito de interesses.

**Suporte financeiro:** o presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Proveniência e Revisão por Pares:** não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interests:** the authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Support:** this work has not received any contribution grant or scholarship.

**Provenance and Peer Review:** not commissioned; externally peer reviewed.

## Referências

1. World Health Organisation. WHO definition of palliative care. [Accessed 8 Sep 2020] Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
2. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383:911-22. doi:10.1016/S0140-6736(13)60688-1.
3. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med*. 2013;27:486-98. doi: 10.1177/0269216312457214.
4. Watt CL, Momoli F, Ansari MT, Sikora L, Bush SH, Hosie A, et al. The incidence and prevalence of delirium across palliative care settings: A systematic review. *Palliat Med*. 2019;33:865-77. doi:10.1177/0269216319854944.
5. Portela Millinger F, Fellinger M. Clinical characteristics and treatment of delirium in palliative care settings. *Memo - Mag Eur Med Oncol*. 2020 (in press). doi:10.1007/s12254-020-00641-w.
6. Gagnon P, Allard P, Mâsse B, Deserres M. Delirium in terminal cancer: A prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19:412-26. doi:10.1016/S0885-3924(00)00143-3.
7. Finucane AM, Jones L, Leurent B, Sampson EL, Stone P, Tookman A, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020. doi:10.1002/14651858.CD004770.pub3.
8. Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting. *Drugs*. 2017;77:1623-43. doi:10.1007/s40265-017-0804-3.
9. American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 15th ed. Chicago: APA; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
10. Kerr CW, Donnelly JP, Wright ST, Luczkiewicz DL, McKenzie KJ, Hang PC, et al. Progression of delirium in advanced illness: a multivariate model of caregiver and clinician perspectives. *J Palliat Med*. 2013;16:768-73. doi: 10.1089/jpm.2012.0561.
11. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10), fifth version*. Pregny-Chambésy: WHO; 2016.
12. Watt CL, Momoli F, Ansari MT, Sikora L, Bush SH, Hosie A, et al. The incidence and prevalence of delirium across palliative care settings: A systematic review. *Palliat Med*. 2019;33:865-77. doi:10.1177/0269216319854944.

13. Boettger S, Breitbart W. Phenomenology of the subtypes of delirium: Phenomenological differences between hyperactive and hypoactive delirium. *Palliat Support Care*. 2011;9:129-35. doi:10.1017/S1478951510000672.
14. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: Delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics*. 2002;43:183-94. doi:10.1176/appi.psy.43.3.183.
15. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: Relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res*. 2011;71:395-403. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.06.001.
16. de la Cruz M, Fan J, Yennu S, Tanco K, Shin S, Wu J, Liu D, Bruera E. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*. 2015;23:2427-33. doi: 10.1007/s00520-015-2610-3.
17. Clegg A, Westby M, Young JB. Under-reporting of delirium in the NHS. *Age Ageing*. 2011;40:283-6. doi:10.1093/ageing/afq157.
18. Steis MR, Fick DM. Are nurses recognizing delirium? A systematic review. *J Gerontol Nurs*. 2008;34:40-8. doi:10.3928/00989134-20080901-12.
19. Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: Assessment, impact, mechanisms and management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:77-92. doi:10.1038/nrclinonc.2014.147.
20. Sands MB, Dantoc BP, Hartshorn A, Ryan CJ, Lujic S. Single question in delirium (SQiD): Testing its efficacy against psychiatrist interview, the confusion assessment method and the memorial delirium assessment scale. *Palliat Med*. 2010;24:561-5. doi:10.1177/0269216310371556.
21. Sampaio F, Sequeira C. Tradução e validação do Confusion Assessment Method para a população portuguesa. *Rev Enferm Ref*. 2013;3:125-34. doi:10.12707/rrii12127.
22. Leonard MM, Agar M, Spiller JA, Davis B, Mohamad MM, Meagher DJ, et al. Delirium diagnostic and classification challenges in palliative care: subsyndromal delirium, comorbid delirium-dementia, and psychomotor subtypes. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:199-214. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.03.012.
23. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *J Am Med Assoc*. 1996;275:852-7. doi:10.1001/jama.275.11.852.
24. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Almazor ME, Bruera ED. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2000;160:786-94. doi: 10.1001/archinte.160.6.786.
25. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: Review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 21:1190-222. doi:10.1016/j.jagp.2013.09.005.
26. Maldonado JR. Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Crit Care Clin*. 2017;33:461-519. doi:10.1016/j.ccc.2017.03.013.
27. Cerejeira JMS, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: Common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:669-75. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03883.
28. Hshieh TT, Yue J, Oh E, Puella M, Dowal S, Trivison T, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:512-20. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7779.
29. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of Delirium. *Ann Intern Med*. 2011;154:746-51. doi:10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00006.
30. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340:669-76. doi: 10.1056/NEJM199903043400901.
31. Simpson M, Macias Tejada J, Driscoll A, Singh M, Klein M, Malone M. The Bundled Hospital Elder Life Program-HELP and HELP in Home Care and Its Association With Clinical Outcomes Among Older Adults Discharged to Home Healthcare. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:1730-6. doi: 10.1111/jgs.15979.
32. Yue J, Tabloski P, Dowal SL, Puella MR, Nandan R, Inouye SK. NICE to HELP: Operationalizing National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines to improve clinical practice. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:754-61. doi:10.1111/jgs.12768.
33. Gagnon P, Allard P, Gagnon B, Mérette C, Tardif F. Delirium prevention in terminal cancer: Assessment of a multicomponent intervention. *Psychooncology*. 2012;21:187-94. doi:10.1002/pon.1881.
34. Reston JT, Schoelles KM. In-facility delirium prevention programs as a patient safety strategy: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:375-80. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303051-00003.
35. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi:10.1002/14651858.CD005563.pub3.
36. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51:409-18. doi: 10.1176/appi.psy.51.5.409.

37. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:687-94. doi:10.1002/gps.2582.
38. Agar M, Lawnor P. Randomised double blind placebo controlled phase II trial of prolonged release melatonin for prevention of delirium in inpatients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2016. doi:10.1007/s00520-016-3209-z.
39. Leonard M, Raju B, Conroy M, Donnelly S, Trzepacz PT, Saunders J, et al. Reversibility of delirium in terminally ill patients and predictors of mortality. *Palliat Med*. 2008;22:848-54. doi:10.1177/0269216308094520.
40. Lin RY, Heacock LC, Fogel JF. Drug-induced, dementia-associated and non-dementia, non-drug delirium hospitalizations in the United States, 1998-2005: An analysis of the national inpatient sample. *Drugs Aging*. 2010;27:51-61. doi:10.2165/11531060-000000000-00000.
41. Jackson N, Doherty J, Coulter S. Neuropsychiatric complications of commonly used palliative care drugs. *Postgrad Med J*. 2008;84:121-6; quiz 125. doi:10.1136/pgmj.2007.062117.
42. Caraceni A. Drug-associated delirium in cancer patients. *EJC Suppl*. 2013;11:233-40. doi:10.1016/j.ejcsup.2013.07.008.
43. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Roy MA, Tremblay A. Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23:6712-8. doi:10.1200/JCO.2005.05.140.
44. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: A systematic review. *Age Ageing*. 2011;40:23-9. doi:10.1093/ageing/afq140.
45. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2014;43:604-15. doi:10.1093/ageing/afu096.
46. Zimmerman KM, Salow M, Skarf LM, Kostas T, Paquin A, Simone MJ, et al. Increasing anticholinergic burden and delirium in palliative care inpatients. *Palliat Med*. 2014;28:335-41. doi:10.1177/0269216314522105.
47. Plaschke K, Petersen KA, Frankenhauser S, Weigand MA, Kopitz J, Bardenheuer HJ. The impact of plasma cholinergic enzyme activity and other risk factors for the development of delirium in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52:525-32. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.05.015.
48. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol*. 2003;21:87s-91s. doi:10.1200/jco.2003.01.183.
49. Bush SH, Kanji S, Pereira JL, Davis DH, Currow DC, Meagher D, et al. Treating an established episode of delirium in palliative care: expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:231-48. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.07.018.
50. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5:132-48. doi:10.153/SCNP00500132.
51. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353:2335-41. doi:10.1056/NEJMoa052827.
52. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43. doi:10.1001/jama.294.15.1934.
53. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:438-45. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.
54. Candy B, Jackson KC, Jones L, Leurent B, Tookman A, King M. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. doi:10.1002/14651858.cd004770.pub2.
55. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:34-42. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7491. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2017;177:293.
56. Hui D, De La Rosa A, Wilson A, Nguyen T, Wu J, Delgado-Guay M, et al. Neuroleptic strategies for terminal agitation in patients with cancer and delirium at an acute palliative care unit: a single-centre, double-blind, parallel-group, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:989-98. doi:10.1016/S1470-2045(20)30307-7.
57. Ferraz Gonçalves JA, Almeida A, Costa I, Silva P, Carneiro R. Comparison of haloperidol alone and in combination with midazolam for the treatment of acute agitation in an inpatient palliative care service. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016;30:284-8. doi:10.1080/15360288.2016.1231733.
58. Tampi RR, Tampi DJ, Ghorri AK. Acetylcholinesterase Inhibitors for Delirium in Older Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31:305-10. doi:10.1177/1533317515619034.
59. Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting. *Drugs*. 2015;71:1481-501. doi:10.1007/s40265-015-0419-5.
60. Bush SH, Leonard MM, Agar M, Spiller JA, Hosie A, Wright DK, et al. End-of-life delirium: issues



- regarding recognition, optimal management, and the role of sedation in the dying phase. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:215-30. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.05.009.
61. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckeaert B. Palliative Sedation: A Review of the Research Literature. *J Pain Symptom Manage*. 2008. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.10.004.
  62. Henry B. A systematic literature review on the ethics of palliative sedation: An update (2016). *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10:201-7. doi:10.1097/SPC.0000000000000224.
  63. Park SJ, Ahn HK, Ahn HY, Han KT, Hwang IC. Association between continuous deep sedation and survival time in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020 (in press). doi:10.1007/s00520-020-05516-8.