

Uso de antipsicóticos para tratamento do delírio na unidade de terapia intensiva

Use of antipsychotics for the treatment of intensive care unit delirium

1. Intensive Care Unit, , Watford General Hospital, West Hertfordshire Hospitals NHS Trust, Watford, Reino Unido.

Os médicos intensivistas diariamente encaram pacientes que sofrem de *delirium*, desordem que causa considerável desconforto a pacientes e familiares, e que prevê desfechos piores para esses pacientes, inclusive demência e morte. Com a utilização rotineira de ferramentas de triagem, o *delirium* é, hoje, identificado em pacientes que antigamente eram considerados estar sob o efeito de sedação, deprimidos ou simplesmente serem pacientes difíceis ou queixosos. Estudos em todo o mundo documentam a prevalência do *delirium* na unidade de terapia intensiva (UTI) com uma variação entre 30 e 80%.⁽¹⁾ Estudos que utilizaram exames de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética dos pacientes formularam a hipótese de uma conexão entre a duração do *delirium* e a atrofia cerebral.⁽²⁾ Ao mesmo tempo em que a fisiopatologia do *delirium* ainda não é bem compreendida, há certas evidências que apoiam a hipótese de uma via final comum de um estado hiperdopaminérgico e hipocolinérgico persistente, talvez desencadeado pelo estresse oxidativo e associado à excitotoxicidade.⁽³⁾

Considerando conjuntamente o diagnóstico de uma síndrome que se sabe estar associada a dano, e uma base que considera um desequilíbrio em curso entre neurotransmissores, é inevitável que os médicos optem por uma intervenção antipsicótica com o objetivo de uma resolução rápida. Um treinamento educacional a respeito de atitudes com relação à farmacoterapia do *delirium* resultou em uma atitude geral mais positiva em relação a intervenções farmacológicas, especialmente em quadros hipoaativos e profilaticamente em pacientes de alto risco.⁽⁴⁾

As evidências até aqui disponíveis para apoiar o uso de antipsicóticos no *delirium* em terapia intensiva continuam pouco confiáveis, além da necessidade do controle dos sintomas de agitação. Como um editorial prévio salientou, se aceitarmos a premissa de que as nossas intervenções terapêuticas têm como alvo o estágio final de uma complexa síndrome multifatorial, é seguramente improvável que essas intervenções sejam eficazes. Esse editorial estava relacionado a um estudo que concluiu que a administração profilática em curto prazo de haloperidol endovenoso em baixa dose diminuiu, de forma significativa, a incidência de *delirium* pós-operatório.⁽⁵⁾ O Dr. Caplan, na verdade, chegou a especular se a atividade antagonista do haloperidol em relação ao receptor sigma-1 lhe conferiria efeitos neuroprotetores em condições de estresse oxidativo. Os receptores da proteína do retículo endoplasmático sigma-1 são locais singulares de ligação no cérebro que exercem um potente efeito em múltiplos sistemas de neurotransmissores: neuroesteroides, receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) e dopamina. Outras teorias

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 27 de março de 2014
Aceito em 6 de abril de 2014

Autor correspondente:

Valerie J. Page
Intensive Care Unit
Watford General Hospital, West Hertfordshire
Hospitals NHS Trust
Watford, WD18 0HB - UK
E-mail: valerie.page@whht.nhs.uk

DOI: 10.5935/0103-507X.20140016

podem incluir efeito poupador de sedativos, efeito imunomodulatório, ou simplesmente notar os resultados de estudos observacionais de coortes.

O primeiro uso publicado de um antipsicótico para tratar *delirium* em um paciente gravemente enfermo foi uma descrição do uso de haloperidol, em 1977.⁽⁶⁾ Os fármacos antipsicóticos tradicionais agem principalmente pela interferência com a transmissão dopaminérgica no cérebro, por meio do bloqueio dos receptores D₂ da dopamina, o que também pode resultar em efeitos colaterais no sistema extrapiramidal e hiperprolactinemia. Contudo, eles podem também afetar receptores colinérgicos, alfa-adrenérgicos, histaminérgicos e serotoninérgicos. Nos últimos 10 anos, os médicos têm se referido a dois grupos diferentes de antipsicóticos: “típicos”, que são os fármacos mais antigos, com ação predominante na liberação da dopamina (clorpromazina, haloperidol, primazida, trifluoperazina e sulpirida); e os “atípicos”, que são os fármacos mais recentes, que interferem nas vias serotoninérgicas (clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona, entre outros), alguns deles com muito pouco antagonismo à dopamina. Recentes grandes pesquisas clínicas independentes sugerem que os novos fármacos não são, na verdade, diferentes, mas, em algumas situações, são mais fáceis de utilizar. As taxas de eficácia dos antipsicóticos típicos e atípicos no tratamento dos sintomas do *delirium* são similares, e doses ideais de baixa potência de um fármaco convencional podem não induzir mais a efeitos colaterais extrapiramidais do que fármacos de nova geração.^(7,8) O haloperidol, como único antipsicótico que pode ser administrado por via endovenosa, é o fármaco antipsicótico mais utilizado e estudado no tratamento de *delirium*. Esse fármaco atinge picos de concentração plasmática em um tempo relativamente curto (por via endovenosa: 5 a 15 minutos) e é útil por seus efeitos sedativos, mais do que por seu efeito anti-*delirium* específico.⁽⁴⁾ A posologia é amplamente variável entre os estudos, principalmente dependendo da via de administração e da frequência.⁽⁹⁾ Estudos mais recentes salientam o uso crescente de olanzapina, risperidona e quetiapina como agentes neurolépticos atípicos no tratamento de *delirium*. Na verdade, as recentes diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, apoiam a utilização de olanzapina para uso em curto prazo em pacientes com desconforto,⁽¹⁰⁾ mas a experiência com administração de haloperidol na prática diária justifica a continuação de seu uso no controle sintomático em curto prazo.⁽¹¹⁾

O estudo Hope-ICU, que foi um estudo clínico randomizado e controlado com placebo em pacientes

gravemente enfermos, demonstrou que a administração rotineira de haloperidol não encurta a duração do *delirium*, conforme diagnosticado utilizando a ferramenta CAM-ICU. Demonstrou, porém, que o haloperidol reduz a agitação. Concluímos que, dependendo de mais estudos, o haloperidol deve ser reservado apenas para controle da agitação aguda.⁽¹²⁾ As diretrizes *The Pain, Agitation, and Delirium practice guidelines*, publicadas pelo *American College of Critical Care Medicine* (ACCCM), em 2013, concluíram:

- I. não existe evidência publicada de que o tratamento com haloperidol reduza a duração do *delirium* em pacientes adultos de UTI (sem evidências);
- II. antipsicóticos atípicos podem reduzir a duração do *delirium* em pacientes adultos de UTI (recomendação baixa/muito baixa).⁽¹³⁾

Os médicos têm justificativa para usar antipsicóticos em caso de *delirium* em um paciente não agitado? Os resultados negativos do estudo Hope-ICU levam inevitavelmente a preocupações com relação à potência, embora não tenha havido qualquer sinal em qualquer direção, tanto favorável quanto desfavorável. Na ocasião, perguntou-se se os médicos estavam administrando antipsicóticos para tratar o desconforto do paciente ou o seu próprio.⁽¹⁴⁾ Uma razão para que os médicos busquem a quetiapina quando seus pacientes deixam de ter melhoras clínicas após diversos dias de *delirium* é que desejam dar todas as chances para que o desfecho do paciente seja o melhor possível, fazendo algo ativo para aliviar o sofrimento.

Três estudos clínicos do uso profilático e terapêutico do haloperidol estão atualmente recrutando participantes nos Estados Unidos. Quiçá seus resultados finalmente respondam à questão de forma satisfatória para os médicos: o haloperidol trata *delirium*? Se os antipsicóticos não atuam no tratamento do *delirium*, quais são as alternativas? Enquanto aguardamos para estabelecer o lugar dos antipsicóticos na terapia de pacientes graves, precisamos continuar olhando além dos antipsicóticos e explorar como e por que sedamos os pacientes da forma como fazemos, como medicamos pacientes com fármacos delirio-gênicos, além de atuar para “mobilizá-los ativamente” 7 dias por semana. A pesquisa em *delirium* já estabeleceu que fármacos anticolinesterásicos têm probabilidade de ser perigosos no cuidado da população de pacientes graves,⁽¹⁵⁾ porém intervenções anti-inflamatórias são outra opção, havendo um estudo em andamento para determinar se a sinvastatina diminui o *delirium* em pacientes mecanicamente ventilados.⁽¹⁶⁾ Enquanto houver médicos comprometidos em encontrar soluções para esse complexo problema, a resposta não se detém nos antipsicóticos.

REFERÊNCIAS

- Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RA, Quarantini LC. The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16(4):R115.
- Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, Thompson J, Shintani AK, Geevarghese S, Miller RR 3rd, Canonico A, Merkle K, Cannistraci CJ, Rogers BP, Gatenby JC, Heckers S, Gore JC, Hopkins RO, Ely EW; VISIONS Investigation, VISualizing Icu SurvivOrs Neuroradiological Sequelae. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2022-32.
- Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):132-48.
- Meagher DJ. Impact of an educational workshop upon attitudes towards pharmacotherapy for delirium. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(6):938-46.
- Caplan JP. Delirium, sigma-1 receptors, dopamine, and glutamate: how does haloperidol keep the genie in the bottle? *Crit Care Med*. 2012;40(3):982-3.
- Moore DP. Rapid treatment of delirium in critically ill patients. *Am J Psychiatry*. 1977;134(12):1431-2.
- Yoon HJ, Park KM, Choi WJ, Choi SH, Park JY, Kim JJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry*. 2013;13:240.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9369):1581-9.
- Wang EH, Mabasa VH, Loh GW, Ensom MH. Haloperidol dosing strategies in the treatment of delirium in the critically ill. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):170-83.
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Delirium: Diagnosis, prevention and management. July 2010. Available in: <http://publications.nice.org.uk/delirium-cg103>
- Meagher DJ, McLoughlin L, Leonard M, Hannon N, Dunne C, O'Regan N. What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1223-38.
- Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):515-23.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
- Skrobik Y. Can critical-care delirium be treated pharmacologically? *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):498-9.
- van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, 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*. 2010;376(9755):1829-37.
- Page VJ, Davis D, Zhao XB, Norton S, Casarin A, Brown T, et al. Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):666-73.