

A Abordagem do *Delirium* na Doença Oncológica – Uma Revisão

Delirium Approach in Cancer Patients – A Review

Guadalupe Marinho*✉, Raquel Serrano**, Diogo Almeida**, Pedro Barata**

RESUMO

Introdução: O *delirium* é a complicação neuropsiquiátrica mais comumente identificada na doença oncológica, nomeadamente nos estadios avançados, embora permaneça muitas vezes subdiagnosticada.

Objetivos: Os autores pretendem rever a relação entre *delirium* e doença oncológica, realçando a importância do reconhecimento da comorbilidade e contribuindo para intervenções mais precoces e eficazes.

Métodos: Revisão não sistemática da literatura, com posterior seleção dos artigos em relação à sua relevância para o objeto de estudo.

Resultados: O *delirium* pode resultar tanto dos efeitos diretos da neoplasia como dos efeitos indiretos desta ou do respetivo tratamento. A sua avaliação, diagnóstico e tratamento precoces são importantes, pelo facto de terem implicações prognósticas.

Conclusões: O *delirium* é uma complicação frequente na doença oncológica, estando frequentemente associado a um mau prognóstico. Uma percentagem significativa de doentes pode melhorar o seu estado geral e/ou a sobre-

vida com uma abordagem adequada, realçando a extrema importância da sua identificação e tratamento precoces.

Palavras-Chave: *Delirium*; Neoplasias.

ABSTRACT

Background: *Delirium* is the most common neuropsychiatric complication in cancer patients, specially in advanced disease cases, although it is often underdiagnosed.

Aims: The authors aim to review the relationship between *delirium* and cancer, highlighting the importance of recognizing this comorbidity and its prompt and adequate approach.

Methods: Non-systematic literature review, with article selection according to their relevance to the topic.

Results: *Delirium* can result from the direct and indirect effects of the neoplasm and its treatment. So, it is important to do a prompt evaluation, diagnosis and treatment, with prognostic implications.

Conclusions: *Delirium* is a common complication in cancer patients and it is associ-

*Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar Universitário do Algarve; ✉ glupe.marinho@gmail.com

**Serviço de Psiquiatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.

 <https://orcid.org/0000-0001-8810-7790>

Recebido / Received: 22/01/2019 - Aceite / Accepted: 06/11/2019

ated with a poor prognosis. The survival rate of a significant proportion of patients can be increased by an adequate approach, therefore it is important to promptly identify and treat this condition.

Key- Words: *Delirium; Neoplasms.*

INTRODUÇÃO

Apesar das primeiras descrições de *delirium* remontarem há alguns séculos atrás, a sua definição clínica formal surgiu com a publicação da terceira edição do *Diagnostic Statistical Manual* (DSM; DSM-III) em 1980. Antes dessa definição, existia um alto nível de ambiguidade semântica, devido à multiplicidade de termos utilizados para descrever a síndrome clínica de *delirium* (p.ex. “demência reversível”, “síndrome cerebral orgânica” e “estado de confusão aguda”). O uso de tais termos, vagamente definidos, continua a condicionar alguma confusão e erros no diagnóstico¹.

O *delirium* é uma perturbação da consciência, da atenção, da orientação, da memória, do pensamento, da percepção e do comportamento, de início agudo e de curso flutuante. Com base na apresentação clínica, pode ser classificado em hipoativo, hiperativo e misto. O *delirium* hiperativo é caracterizado por agitação psicomotora (muitas vezes de agravamento noturno) e por sintomatologia psicótica. O *delirium* hipoativo, em contraste, é caracterizado por lentificação psicomotora e sonolência, podendo ser confundido com depressão. As apresentações mistas de *delirium* são as mais frequentes¹. Há evidências que sugerem que os vários subtipos de *delirium* podem ter diferentes causas, bem como diferentes respostas ao tratamento e prognóstico. Assim, o *deliri-*

um hipoativo tem sido geralmente encontrado em situações de hipóxia, distúrbios metabólicos ou estados de encefalopatia hepática. O *delirium* hiperativo está correlacionado com a abstinência de álcool e de outras substâncias psicoativas, com a intoxicação por drogas ou com efeitos adversos de alguns fármacos². O subtipo hipoativo de *delirium* está associado a um maior risco de mortalidade, comparativamente com o subtipo hiperativo, o que pode ser parcialmente explicado pela maior facilidade com que este último é diagnosticado e tratado, em face da presença de um quadro mais exuberante^{3,4}. O *delirium* hipoativo pode, ainda, ser mais resistente ao tratamento farmacológico⁵.

O *delirium* está associado a um maior risco de quedas, a um aumento dos custos com os cuidados de saúde, a uma maior duração do tempo de internamento, a maiores taxas de institucionalização, a um declínio cognitivo mais rápido e a uma morbi-mortalidade significativa⁶.

Na doença oncológica, o *delirium* é a complicação neuropsiquiátrica mais comumente identificada, ocorrendo em 25-40% dos casos, podendo este número aumentar até 88% nas fases mais avançadas da doença⁷. Fatores como o número crescente de pessoas afetadas de doença oncológica, o risco de toxicidade do sistema nervoso central (SNC) da doença e do seu tratamento podem traduzir o aumento da prevalência de *delirium*⁶.

Quando persistente, o *delirium* é um preditor independente de sobrevivência nos estádios avançados da doença oncológica, diminuindo a sobrevida a curto prazo destes indivíduos⁸. Contudo, continua a ser frequentemente sub-

diagnosticado. As características clínicas atípicas e a natureza flutuante do mesmo, a coexistência frequente com demência e/ou depressão, a presença de alterações cognitivas prévias e a subestimação do impacto do *delirium* assumem-se como obstáculos ao diagnóstico atempado, bem como ao tratamento precoce e adequado. Em doentes com demência, o potencial de sobreposição com *delirium* pode tornar o diagnóstico diferencial particularmente difícil. O *delirium* é igualmente muitas vezes confundido com outras condições psicológicas, como ansiedade ou depressão⁹.

É importante ter em atenção que o *delirium* não é uma consequência irreversível *per se*, podendo ser tratado com sucesso, mesmo no doente oncológico terminal. Neste sentido, os clínicos que cuidam de indivíduos com doença oncológica devem ser capazes de o diagnosticar com precisão, de realizar uma avaliação adequada da sua etiologia e de compreender os riscos e benefícios das intervenções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas atualmente disponíveis para a abordagem do *delirium*^{4,10}.

Os autores pretendem assim rever a relação entre *delirium* e doença oncológica, abordando, designadamente, aspetos epidemiológicos, etiológicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos.

MÉTODOS

Foi efetuada uma revisão não sistemática da literatura através da pesquisa na base de dados Pubmed/Medline e que abrangeu os artigos publicados até Março de 2018. As palavras-chave usadas foram: “*delirium*”, combinado através do operador booleano “AND” com

“*neoplasms*”. Estas palavras-chave foram procuradas no título e no resumo dos artigos. Os critérios de inclusão definidos para seleção dos artigos foram os seguintes: artigos originais indexados até 31 de Janeiro de 2018; escritos em língua inglesa, portuguesa, castelhana ou francesa; e que descrevem a relação entre *delirium* e doença oncológica.

Os títulos e os resumos dos artigos obtidos na pesquisa foram analisados e aqueles que cumpriram os critérios de inclusão foram examinados na íntegra, tendo sido posteriormente selecionados aqueles com maior relevância científica para a revisão em questão.

RESULTADOS

A pesquisa na base de dados originou 872 citações. Após a revisão dos títulos e dos resumos para exclusão dos artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, 112 artigos foram selecionados para análise integral. Destes, verificou-se que 82 não cumpriam os critérios de inclusão. Um total de 30 artigos cumpria estes critérios, tendo sido estes os incluídos na presente revisão.

Delirium na Doença Oncológica

1. Epidemiologia

As dissonâncias na definição do *delirium* condicionam uma grande disparidade nas taxas de incidência e prevalência desta condição. Em estudos de pacientes com doença oncológica, as taxas de prevalência de *delirium* variam entre 8 a 85%, dependendo em grande parte da idade, bem como da gravidade e estadio da doença⁹. Em unidades de cuidados paliativos, a probabilidade de ocorrência de *delirium* foi estimada entre 34 e 88%⁴.

Estudos científicos recentes indicam que as formas leves de *delirium* podem afetar quase todos os doentes, em algum momento, durante a fase terminal da doença oncológica⁹.

Centeno *et al.* (2004) concluíram que o *delirium* está presente em 26% a 44% dos pacientes com doença oncológica avançada no momento da admissão hospitalar e em 80% dos pacientes com doença oncológica avançada nos últimos dias ou horas antes da morte¹¹.

2. Etiologia

O modelo de stress-vulnerabilidade de Inouye *et al.* (2006) explica o surgimento de quadros de *delirium*. Este modelo baseia-se na interação entre fatores de risco e fatores precipitantes (Figura 1) e sugere que um doente com muitos fatores de vulnerabilidade necessita de um insulto (fator precipitante) menos grave para desenvolver *delirium* e vice-versa. Deste modo, em neoplasias de estadios menos avançados, intercorrências *minor* podem resultar

em *delirium* em idosos (pessoas frágeis), ao passo que para tal ocorrer em indivíduos mais jovens serão necessárias intercorrências de maior gravidade¹⁰.

O *delirium* na doença oncológica envolve geralmente múltiplas etiologias médicas com uma média de três precipitantes por episódio de *delirium* (num intervalo de um a seis precipitantes)¹²⁻¹⁴.

O nível de vulnerabilidade para *delirium* aumenta drasticamente com o avançar da doença, em face dos efeitos cumulativos de múltiplos fatores, tais como a síndrome de anorexia-caquexia, a disfunção orgânica devido à doença metastática, a carga global de comorbilidade, a resposta inflamatória progressiva, entre outros^{15,16}.

Na doença oncológica, o *delirium* pode resultar tanto dos efeitos diretos da neoplasia no SNC (através de lesões ocupando espaço, metástases, edema cerebral, encefalite, estado epiléptico não convulsivo, síndrome de

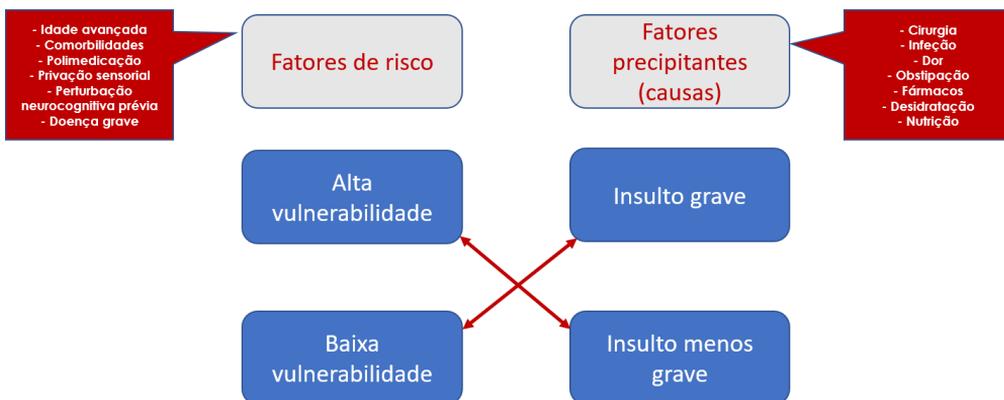


Figura 1. Modelo de stress-vulnerabilidade (adaptado de Inouye et al., 2006)¹⁰.

leucoencefalopatia, hemorragias e alterações metabólicas) como de efeitos indiretos da neoplasia e respetivo tratamento (p.ex: desequilíbrios hidro-eletrolíticos, desidratação, falência de órgãos, infeção, complicações vasculares, toxicidade medicamentosa, deficiências nutricionais ou síndromes paraneoplásicas)^{6,17}.

Efeitos da neoplasia

As lesões ocupando espaço (tumores primários ou metastáticos) podem causar diretamente mudanças estruturais que podem levar ao surgimento de *delirium*. As metástases cerebrais ocorrem em 25 a 35% dos casos, estando frequentemente patentes nas três neoplasias mais comuns em adultos: pulmão, mama e próstata. O melanoma maligno tem também uma elevada propensão para metastizar para o sistema nervoso central⁶.

O edema cerebral resultante de tumores pode causar insuficiência estrutural através do aumento da pressão intracraniana. O abscesso cerebral ou a encefalite podem, igualmente, ser o resultado de tumores que surgem no cérebro ou de metástases de tumores primários fora do SNC, que provocam pressões estruturais. Além disso, a hemorragia ou o enfarte cerebral podem ocorrer também com a terapia mielossupressora e conduzir ao *delirium*^{6,18}.

O *delirium* pode ainda ser consequência da síndrome de lise tumoral ou da síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética, síndromes paraneoplásicas particularmente frequentes no cancro do pulmão. A hipercalcémia ocorre em 10 a 20% dos pacientes com neoplasias, podendo ser causa de agitação, letargia e desorientação^{6,18}.

As pessoas com idade mais avançada são mais vulneráveis à imunossupressão e, portanto, podem estar mais suscetíveis a infeções. É digno de nota que o *delirium*, e não a hipertermia, é frequentemente o primeiro sinal de sépsis em adultos mais velhos. Cerca de 70% das pessoas com sépsis grave sofrem de efeitos no SNC, com encefalopatia potencialmente reversível¹⁸.

Efeitos dos tratamentos dirigidos à doença oncológica

Os tratamentos dirigidos à doença oncológica mais associados a um risco aumentado de *delirium* incluem a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia. Os efeitos colaterais dos tratamentos oncológicos, nomeadamente náuseas e vômitos, diarreia, obstipação, trombocitopenia e anemia podem causar *delirium*. Além disso, os desequilíbrios hidro-eletrolíticos, as infeções, a toxicidade medicamentosa, as hemorragias, a desnutrição, a hipóxia e a disfunção de sistemas de órgãos (por exemplo: encefalopatia hepática) são também causas importantes nestes doentes. O comprometimento do estado nutricional – incluindo a anorexia, a caquexia e as deficiências vitamínicas, particularmente de B12 e de ácido fólico – é comum em pessoas afetadas de doença oncológica e tem sido associado ao aumento do risco de *delirium*. As medidas de prevenção de nefrotoxicidade durante a quimioterapia também têm sido associadas ao *delirium*⁴.

São vários os medicamentos que podem causar *delirium*: agentes quimioterápicos e imunomoduladores (p.ex: vincristina, corticosteróides e interferão), medicamentos utilizados no tratamento de suporte (p.ex: opióides, antieméticos e benzodiazepinas), psicofármacos

(antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos), fármacos do sistema cardiovascular (digitálicos, antiarrítmicos, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-hipertensivos) e gastrointestinal (antagonistas H2), bem como fármacos analgésicos e anti-inflamatórios não-esteróides¹⁹. Os psicofármacos e os corticosteróides são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de *delirium* em pacientes com cancro^{1,5}. Gaudreau *et al.* (2005) verificaram que o risco para *delirium* duplicava com uma dose diária equivalente (DDE) de lorazepam de 2 mg / dia. Portanto, aferir a história farmacológica é fundamental para a abordagem adequada de pacientes com *delirium*¹².

Convém também ter em conta que as mudanças relacionadas com a idade influenciam a absorção intestinal, a distribuição, o metabolismo e a excreção, podendo resultar em alterações da farmacodinâmica e no aumento de efeitos secundários relacionados com a quimioterapia. Por exemplo, a diminuição da sede, atribuível ao envelhecimento, pode levar à desidratação quando combinada com os efeitos da quimioterapia e assim aumentar o risco de desenvolver *delirium*¹.

O *delirium* pós-operatório também está documentado em pacientes com doença oncológica, os quais estão em maior risco de desenvolver síndrome de encefalopatia posterior reversível (também conhecida como leucoencefalopatia posterior reversível). Esta síndrome é provavelmente causada por alterações na vascularização cerebral e está associada ao uso de terapias imunossupressoras, às complicações de transplantes, à quimioterapia em altas doses e às novas terapias biológicas (como

os anticorpos anti-angiogénicos). As manifestações clínicas incluem convulsões, défice visual cortical e cefaleias, podendo as alterações do estado mental (ou o *delirium*) dominar o quadro clínico²⁰.

3. Avaliação e diagnóstico diferencial

Avaliação

Uma história clínica detalhada, que inclua informação fornecida pelos familiares ou por outro tipo de cuidadores e que permita aferir sobre o estado mental de base do paciente, tal como a verificação de um estado mental fluutuante, é a chave para o diagnóstico de *delirium*⁴. Isto implica uma apertada observação do nível de consciência do doente, da capacidade deste para manter a atenção, do seu funcionamento cognitivo e da presença de alterações do pensamento ou da perceção. Se essa deterioração tiver um início agudo e oscilar ao longo do dia, o diagnóstico mais provável será o de *delirium*⁹. Os fatores de risco para *delirium* também devem ser analisados em detalhe, incluindo a idade avançada, a fragilidade física, a presença de múltiplas comorbilidades médicas e/ou a existência de demência, défices visuais, hipoacusia, polimedicação, insuficiência renal e desnutrição⁴.

O diagnóstico de *delirium* deve basear-se na observação clínica e pode ser auxiliado pelo uso sistemático de ferramentas de rastreio. A ferramenta de rastreio mais utilizada é a CAM (*Confusion Assessment Method*), ilustrada na Figura 2²¹.

As características clínicas de *delirium* são numerosas e variadas, e não há nenhuma associação definida de sintomas e sinais que possam ser considerados específicos, sendo

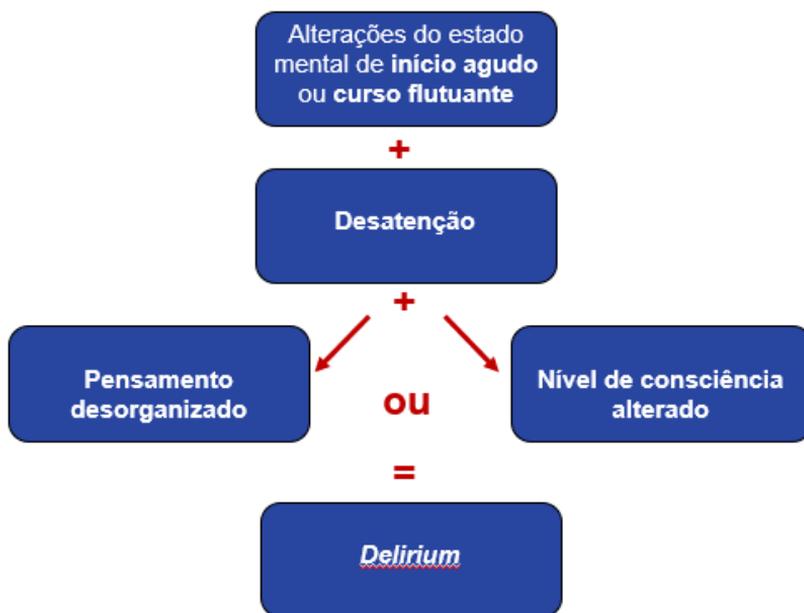


Figura 2. Diagnóstico de *Delirium* - adaptado de *Confusion Assessment Method*²¹.

também comuns a outros distúrbios psiquiátricos, tais como depressão e psicose. O diagnóstico baseia-se nos critérios definidos pela quinta edição do *Diagnostic Statistical Manual (DSM-5)*²² ou pela décima edição da *International Classification of Diseases (CID-10)*²³, tal como representado no Quadro I¹. A avaliação do *delirium* inclui também a investigação de todos os potenciais fatores precipitantes para o episódio de *delirium*, a fim de serem identificadas as causas reversíveis. Assim, é importante indagar sobre os consumos de álcool ou de outras substâncias, de modo a reconhecer e tratar adequadamente o *delirium* associado ao álcool ou sintomas

confusionais induzidos por outras substâncias (de intoxicação ou de privação). Os medicamentos que podem contribuir para o *delirium* devem ser revistos, particularmente os analgésicos opióides, benzodiazepinas e fármacos anticolinérgicos utilizados em idosos e nos doentes terminais⁴. Os fatores que aumentam a vulnerabilidade para *delirium* também deverão ser identificados, tais como a existência de uma perturbação neurocognitiva prévia ou de privação sensorial (como nos casos de hipoacusia ou de redução da acuidade visual). A retenção urinária e a obstipação também podem agravar a agitação, especialmente em idosos⁵.

Quadro I – Critérios diagnósticos para *delirium*, segundo a DSM-5 e a CID-10^{22,23}.

DSM-5	CID-10
A. Distúrbio na atenção (isto é, diminuição da capacidade para dirigir, focar, manter ou desviar a atenção) e na consciência (diminuição da clareza de percepção do ambiente).	A. Turvação da consciência, isto é, reduzida clareza de consciência do meio ambiente, com redução da capacidade para se concentrar, sustentar ou deslocar a atenção.
B. A perturbação desenvolve-se num curto período de tempo (em geral horas a dias), representa uma alteração em relação a um nível anterior de atenção e consciência, e a sua gravidade tende a flutuar durante o dia.	A. Perturbação global da cognição, manifestada por alterações da percepção, do pensamento abstrato, desorientação temporoespacial e alterações da memória imediata e recente, com preservação da memória remota.
C. Existe também uma alteração na cognição (por exemplo, défice de memória, desorientação, linguagem, capacidade visuoespacial ou percepção).	A. Alterações psicomotoras: hipoatividade, hiperatividade e mudanças rápidas entre estes; aumento do tempo de reação; aumento ou diminuição do fluxo de discurso e aumento da reação de sobressalto.
D. As perturbações descritas nos Critérios A e C não são mais bem explicadas por outra perturbação neurocognitiva preexistente, estabelecida ou em evolução e não ocorre num contexto de um estado de redução grave do nível de vigília, tal como o coma.	A. Perturbação do ciclo sono-vigília: insónia, que em casos graves pode ser total, com ou sem sonolência diurna, ou inversão do ciclo sono-vigília; agravamento noturno dos sintomas; sonhos perturbadores e pesadelos que podem continuar como alucinações ou ilusões após o despertar.
E. Existe evidência pela história clínica, exame físico ou exames laboratoriais de que a perturbação é consequência do efeito fisiológico direto de outra condição médica, da intoxicação ou abstinência de substâncias (isto é, devido a uma substância de abuso ou a uma medicação), ou da exposição a uma toxina, ou é devida a múltiplas etiologias.	A. Alterações emocionais, como depressão, ansiedade, irritabilidade, euforia, apatia ou perplexidade.

Um exame físico com especial atenção aos sinais neurológicos focais e à evidência de hipertermia é igualmente importante, tal como a realização de exames complementares de diagnóstico – que deverá ser ponderada caso a caso. Salienta-se que a realização de uma avaliação analítica para exclusão de anormalidades metabólicas, tais como hipercalcémia ou coagulação intravascular disseminada e, em alguns casos, um electroencefalograma (para descartar atividade epiléptica), um exame de neuroimagem (para excluir metastização cerebral, hemorragia intracraniana ou isquémia) ou uma punção lombar (para excluir carcinomatose leptomeníngea ou meningite) podem ser apropriados⁴.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de *delirium* inclui a demência, a depressão e outros distúrbios psiquiátricos. Na demência, em contraste com o *delirium*, há pouca ou nenhuma turvação da consciência, o início é insidioso e o comprometimento cognitivo é progressivo e permanente. Contudo, os sintomas da demência de corpos de Lewy (comprometimento cognitivo, alucinações visuais, delírio e parkinsonismo) têm carácter flutuante, o que dificulta o diagnóstico diferencial. Para além disso, os doentes com demência podem apresentar um quadro de *delirium* sobreposto, potencialmente reversível quando detetado e tratado precocemente^{5,18}.

O *delirium* hipoativo, com sonolência, pode facilmente ser confundido com depressão, embora esta não esteja associada a uma diminuição do nível de consciência e a um grave comprometimento cognitivo como o primeiro. Por sua vez, o *delirium* hiperativo pode ser confundido com episódios maníacos ou psicóticos, ansiedade ou acatisia⁵.

4. Abordagem

A abordagem fundamental de um episódio de *delirium* consiste em identificar e tratar os fatores precipitantes reversíveis⁶. As normas orientadoras do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendam várias intervenções preventivas e a implementação de intervenções não-farmacológicas no tratamento de pacientes oncológicos em risco de *delirium*. A abordagem global do *delirium* deve envolver uma equipa multidisciplinar⁵. A educação, através do apoio ao paciente e à sua família, é também um componente essencial, explicando a natureza do *delirium* e as suas potenciais consequências e clarificando os objetivos dos cuidados⁶.

O desafio da abordagem do *delirium* nos cuidados paliativos consiste em encontrar um meio-termo entre uma postura indevidamente fatalista, onde não há lugar para o tratamento, e uma investigação e tratamento médicos inadequadamente agressivos. É necessário um estreito envolvimento dos familiares nas decisões clínicas, uma vez que a possibilidade de obter o consentimento informado de um paciente com *delirium* é, na maioria das vezes, inexistente⁴.

No doente terminal que desenvolve *delirium* nos últimos dias de vida, a abordagem do qua-

dro clínico é particular, sendo o objetivo nestes casos proporcionar conforto através do judicioso uso de sedativos, mesmo em prejuízo do estado de vigília⁴.

Abordagem Preventiva

Inouye *et al.* (2006) concluíram que a prevenção primária do *delirium* é provavelmente a estratégia de tratamento mais eficaz¹⁰.

Segundo as normas orientadoras da NICE, aproximadamente 30% de todos os episódios de *delirium* em ambientes hospitalares poderiam ser evitados. Não está claro se estes dados podem ser transpostos para os cuidados paliativos. No entanto, o uso de estratégias profiláticas precoces parece reduzir a incidência de *delirium*, diminuindo a morbi-mortalidade e o sofrimento do paciente⁶.

Os antipsicóticos profiláticos têm sido utilizados no tratamento do *delirium* pós-cirúrgico e nas unidades de cuidados intensivos (mas não em pacientes em cuidados paliativos), com resultados pouco significativos. Poderá ser importante investigar no futuro o papel preventivo dos antipsicóticos nos cuidados paliativos, embora se tenha que ter em conta os potenciais efeitos adversos destes medicamentos⁶.

Intervenções no Delirium Estabelecido

As intervenções não farmacológicas devem ser das primeiras medidas a ter em conta. Estas visam reduzir os fatores que podem agravar o *delirium* e proporcionar um ambiente tranquilizador com um nível adequado de estimulação. Essas intervenções incluem medidas como a reorientação regular do paciente (p.ex: disponibilizando relógios e calendários), a

normalização do padrão de sono, a disponibilização de informações abrangentes sobre o modo como a família deve comunicar com o paciente (evitando a sobre e subestimulação), a promoção da mobilidade segura, óculos e próteses auditivas, a provisão de um ambiente estável (p.ex: ficar no mesmo quarto, com o mesmo enfermeiro) e a limitação ao uso de contenções físicas^{6,9}.

A avaliação de etiologias potenciais, começando com a revisão farmacológica, é também um dos primeiros passos na abordagem do *delirium*. É essencial retirar todos os medicamentos que não são absolutamente necessários. Se a dor está satisfatoriamente controlada, uma redução na dose de opióides poderá ser considerada. O papel potencial de outros medicamentos psicoativos que são conhecidos por aumentar o risco de *delirium* (como benzodiazepinas, corticosteróides ou antidepressivos) também deverá ser avaliado. É preciso ter em conta que a redução da dose ou uma descontinuação gradual dos fármacos são preferíveis à sua interrupção abrupta, que poderia precipitar ou agravar o *delirium*^{4,6}.

Outros fatores predisponentes e precipitantes modificáveis (p.ex: privação sensorial, desnutrição, infecção, hipercalcemia e desidratação) devem ser identificados e corrigidos diligentemente⁴.

A terapêutica dirigida a deficiências endócrinas ou metabólicas, como a deficiência de tiamina ou hipotireoidismo, deve também ser considerada^{24,25}. Da mesma forma, a fluidoterapia pode ser necessária para manter uma hidratação adequada ou para substituir perdas nos doentes com desidratação ou hipovolemia. Os episódios de *delirium* que ocorrem

em associação com disfunção orgânica podem ter vários graus de reversibilidade; por exemplo, a insuficiência hepática ou renal podem ser alvo de procedimentos de drenagem em pacientes selecionados, como obstrução biliar ou ureteriana⁶.

Nos cuidados paliativos, a evidência sugere que aproximadamente 50% dos episódios de *delirium* podem ser revertidos, especialmente os precipitados por medicamentos, infecções e alterações eletrolíticas⁶.

A intervenção farmacológica é necessária, em particular, para o controlo de alucinações, delírio e agitação psicomotora. O haloperidol continua a ser o medicamento antipsicótico *gold-standard* usado no tratamento de sintomas de *delirium* durante curtos períodos de tempo, particularmente no *delirium* hiperativo^{26,27}. Em pacientes com *delirium* leve a moderado, os medicamentos orais podem ser indicados, requerendo os casos mais graves administração parentérica. A dose inicial de haloperidol pode variar de 0,5 a 1 mg, por via oral ou parentérica, duas vezes por dia, de acordo com a idade do paciente e a gravidade dos sintomas do *delirium*⁶. O uso de haloperidol deve ser precedido de monitorização cardíaca com eletrocardiograma (ECG), já que o prolongamento do intervalo QT no ECG pode contra-indicar o seu uso pelo risco de *torsades de pointes*¹. Num estudo de farmacovigilância de 119 doentes em cuidados paliativos que receberam haloperidol por *delirium*, um em cada três pacientes apresentou benefício ao fim de 48 horas²⁸.

Na verdade e até à data, nenhum antipsicótico foi considerado superior no tratamento de sintomas de *delirium*. Contudo, tem vindo a

existir um uso crescente de antipsicóticos de segunda geração no tratamento de *delirium* por estarem associados a uma menor incidência de efeitos extrapiramidais em comparação com os de primeira geração. Existem evidências de eficácia na melhoria dos sintomas de *delirium* para os seguintes antipsicóticos de segunda geração: olanzapina, risperidona, aripiprazol e quetiapina. Os fármacos antipsicóticos (de primeira ou segunda geração) devem ser individualmente titulados até se atingir a dose mínima eficaz⁶.

Convém ter em atenção que o uso de antipsicóticos em idosos, tanto de primeira como de segunda geração, tem sido associado a um maior risco de eventos cerebrovasculares e de mortalidade. Portanto, os benefícios de iniciar o tratamento antipsicótico para o *delirium* devem ser ponderados tendo em conta os riscos associados ao seu uso²⁷.

Alguns investigadores sugerem que o subtipo hipoativo do *delirium* pode responder a psicoestimulantes, tais como o metilfenidato, a combinações de antipsicóticos com psicoestimulantes ou a outros agentes como o modafinil. Contudo, a evidência que recomenda o seu uso é escassa, estando os estudos limitados a relatos de casos clínicos. Ressalva-se ainda que os riscos de agitação psicomotora e de exacerbação dos sintomas psicóticos devem ser cuidadosamente avaliados quando os psicoestimulantes são considerados no tratamento do subtipo hipoativo do *delirium* em pacientes com doença oncológica²⁹⁻³¹.

O ondansetron, a melatonina, a gabapentina e o valproato também foram investigados pelo seu possível papel no tratamento do *delirium*, embora estes agentes não estejam atualmente

recomendados para utilização rotineira, devido aos baixos níveis de evidência científica disponíveis no momento⁶.

Delirium Refratário com Agitação Psicomotora

No final de vida, o *delirium* refratário com agitação psicomotora é a condição que geralmente requer sedação paliativa. Antes de iniciar a sedação paliativa, a consulta com um especialista em cuidados paliativos é aconselhável para assegurar que todas as opções possíveis de tratamento foram exploradas. As indicações para o início da sedação paliativa e o consentimento informado devem ser claramente documentadas. As diretrizes clínicas para assegurar a aplicação apropriada de sedação paliativa, titulação de medicação e monitorização são essenciais⁶.

O midazolam é a medicação mais frequentemente usada para a sedação paliativa e tem como vantagens um início rápido de ação, uma semi-vida curta e um efeito sedativo dependente da dose. A educação e o apoio contínuo devem ser prestados à família durante todo o processo de sedação paliativa⁵.

5. Curso Clínico e Prognóstico

Aproximadamente 50% dos episódios de *delirium* são reversíveis, especialmente se forem induzidos por fármacos ou por hipercalcemia. A melhoria do *delirium* é menos provável em pacientes com demência subjacente e se o *delirium* estiver relacionado com hipóxia, encefalopatia metabólica global ou coagulação intravascular disseminada. O *delirium* pode preceder a morte, contudo, pode ser reversível mesmo em quadros terminais²¹.

O tratamento adequado do *delirium* pode afetar significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos doentes oncológicos. Leonard *et al.* (2014) verificaram que pacientes em cuidados paliativos com *delirium* que apresentavam idade mais avançada, maior comprometimento cognitivo e falência de sistemas de órgãos tinham uma sobrevivência significativamente mais curta³².

CONCLUSÃO

O *delirium* é uma complicação neuropsiquiátrica frequente na doença oncológica. Embora o *delirium* nesta população esteja frequentemente associado a um mau prognóstico, 50% dos pacientes podem melhorar com uma abordagem adequada. Assim, é de extrema importância a avaliação, diagnóstico e tratamento precoces do *delirium*, para melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbi-mortalidade. A identificação do *delirium* nas fases terminais da doença oncológica é fundamental no planeamento terapêutico e na abordagem das expectativas familiares, uma vez que é um preditor fiável de mortalidade. Ressalva-se ainda que são necessários mais estudos que venham a orientar a prática clínica no que diz respeito à administração de antipsicóticos em doentes com doença oncológica ou em cuidados paliativos, de forma a proporcionar-lhes o tratamento farmacológico mais eficaz e seguro possível.

Quanto às limitações da presente revisão, destacam-se as diferenças ao nível das populações, métodos e instrumentos utilizados entre os diferentes estudos incluídos; e o facto da maioria dos estudos serem retrospectivos.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared that no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding*:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared that no external funding was received for this study.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Caraceni A. Drug-associated *delirium* in cancer patients. *EJC Suppl.* 2013; 11(2): p. 233-40.
2. Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The *delirium* subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care.* 2004; 2(2): p. 171-9.
3. Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, Marcantonio ER. Association between psychomotor activity *delirium* subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62(2): p. 174-9.
4. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of *delirium* in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(11): p. 1206-14.
5. Bush SH, Bruera E. The assessment and management of *delirium* in cancer patients. *Oncologist.* 2009; 14(10): p. 1039-49.
6. Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12(2): p. 77-92.
7. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist pallia-

- tive care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med.* 2013; 27(6): p. 486-98.
8. Scarpi E, et al. Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of *delirium*. *Oncologist.* 2011; 16(12): p. 1793-9.
 9. Michaud L, Burnand B, Stiefel F. Taking care of the terminally ill cancer patient: *delirium* as a symptom of terminal disease. *Ann Oncol.* 2004; 15 Suppl 4: p. 199-203.
 10. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006; 354(11): p. 1157-65.
 11. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med.* 2004; 18(3): p. 184-94.
 12. Gaudreau JD, Gagnon O, Harel F, Roy MA, Tremblay A. Psychoactive medications and risk of *delirium* in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005; 23(27): p. 6712-8.
 13. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal *delirium* of cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2001; 22(6): p. 997-1006.
 14. Spiller JA, Keen JC. Hypoactive *delirium*: assessing the extent of the problem for inpatient specialist palliative care. *Palliat Med.* 2006; 20(1): p. 17-23.
 15. Laird BJ, et al. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist.* 2013; 18(9): p. 1050-5.
 16. Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012; 15(3): p. 213-9.
 17. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of *delirium* in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing.* 2006; 35(4): p. 350-64.
 18. Weinrich S, Sarna L. Delirium in the older person with cancer. *Cancer.* 1994; 74(7 Suppl): p. 2079-91.
 19. Fann JR, et al. Delirium in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2002; 95(9): p. 1971-81.
 20. Staykov D, Schwab S. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Intensive Care Med.* 2012; 27(1): p. 11-24.
 21. Barnes J, Kite S, Kumar M. The recognition and documentation of *delirium* in hospital palliative care inpatients. *Palliat Support Care.* 2010; 8(2): p. 133-6.
 22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th edition. 2013.
 23. Organização Mundial de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID10. 3ª edição. Editora São Paulo: Edusp, 1996.
 24. Neal JM, Yuhico RJ. "Myxedema madness" associated with newly diagnosed hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(6): p. 717-8.
 25. Onishi H, et al. Successful treatment of Wernicke encephalopathy in terminally ill cancer patients: report of 3 cases and review of the literature. *Support Care Cancer.* 2004; 12(8): p. 604-8.
 26. Candy B, et al. Drug therapy for *delirium* in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: p. CD004770.
 27. Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of *delirium* in older hospitalized adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59 Suppl 2: p. S269-76.

28. Crawford GB, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: net effect of haloperidol for *delirium*. *J Palliat Med*. 2013; 16(11): p. 1335-41.
29. Elie D, Gagnon P, Gagnon B, Giguère A. Using psychostimulants in end-of-life patients with hypoactive *delirium* and cognitive disorders: A literature review. *Can J Psychiatry*. 2010; 55(6): p. 386-93.
30. Gagnon B, Low G, Schreier G. Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive *delirium*: a prospective clinical study. *J Psychiatry Neurosci*. 2005; 30(2): p. 100-7.
31. Keen JC, Brown D. Psychostimulants and *delirium* in patients receiving palliative care. *Palliat Support Care*. 2004; 2(2): p. 199-202.
32. Leonard MM, et al. Practical assessment of *delirium* in palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 48(2): p. 176-90.