



C A P Í T U L O 1

O uso e eficácia dos psicofármacos em delirium: uma revisão integrativa de literatura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.863182501081>

Alice Carvalho Lopes Tavares

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0282166354270291>

Juliana Goulart Haddad

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3868604556468436>

Pedro Henrique Machado Carvalheira

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8389907025271920>

João Pedro de Resende Côrtes

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9530636748697746>

RESUMO: Os psicofármacos constituem parte de um grupo de medicamentos ministrados no tratamento de condições que afetam a saúde mental (transtorno de ansiedade, depressão, insônia, transtornos psicóticos, delirium), receitados conforme o diagnóstico, características do paciente, riscos e benefícios e, em muitos casos, são prescritos no tratamento em conjunto com a psicoterapia, alterando a conduta, percepção e consciência. Trata-se de delirium o distúrbio agudo, transitório e normalmente reversível, tendo um curso flutuante com alteração cognitiva, além de distúrbio de atenção e consciência. Este trabalho tem por objetivo, por meio de

uma revisão integrativa de literatura entender a eficácia do uso dos psicofármacos nos pacientes em delirium, com um grau de fragilidade e comorbidade evoluído, perante a cautela que se faz precisa para a utilização dos antipsicóticos, visto que estes podem causar efeitos adversos no paciente. Para a realização deste estudo houve uma busca através das bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Cochrane por meio dos descritores “antipsychotic”, “delirium”. Esta revisão integrativa se faz por meio das seguintes etapas: delimitação do tema; definição dos critérios de inclusão e exclusão; retirada dos dados dos artigos; estudos obtidos; análise dos estudos elaborando os resultados. Como critérios para inclusão foram usados artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023); ensaio clínico; ensaio clínico controlado e artigos gratuitos. Como critérios de exclusão dos artigos tiveram estudos duplicados e sem relação com a temática. O resultado se deu com a busca no total de 2.209 artigos. Foram encontrados 2.132 artigos na base de dados PubMed e 77 artigos na base de dados Cochrane. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 22 artigos na base de dados PubMed e 3 artigos na Cochrane, com 10 ensaios clínicos, 12 ensaios clínicos controlados, todos os artigos são textos gratuitos e publicados nos últimos 10 anos. Conclui-se que há eficácia no uso dos psicofármacos em pacientes em delirium, porém existe uma necessidade de cautela neste uso, pois esses psicofármacos causam reações adversas ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Psicofármaco; Delirium

The use and efficacy of psychotropic drugs in delirium: an integrative literature review

ABSTRACT: Psychotropic drugs are part of a group of medications administered to treat conditions that affect mental health (anxiety disorder, depression, insomnia, psychotic disorders, delirium), prescribed according to the diagnosis, patient characteristics, risks and benefits and, in many cases, are prescribed in treatment in conjunction with psychotherapy, altering conduct, perception and consciousness. Delirium is an acute, transient and normally reversible disorder, having a fluctuating course with cognitive changes, in addition to disturbances in attention and consciousness. This work aims, through an integrative literature review, to understand the effectiveness of the use of psychotropic drugs in patients with delirium, with an evolved degree of fragility and comorbidity, given the caution that is needed when using antipsychotics, since these can cause adverse effects on the patient. To carry out this study, there was a search through the National Library of Medicine (PubMed) and Cochrane databases using the descriptors “antipsychotic”, “delirium”. This integrative review is carried out through the following steps: delimitation of the topic; definition of inclusion and exclusion criteria; removal of data from articles; studies obtained;

analysis of studies elaborating the results. As inclusion criteria, articles published in the last 10 years (2013-2023) were used; clinical trial; controlled clinical trial and free articles. As exclusion criteria for articles, there were duplicate studies that were unrelated to the topic. The result came from searching a total of 2,209 articles. 2,132 articles were found in the PubMed database and 77 articles in the Cochrane database. After applying the inclusion and exclusion criteria, 22 articles were selected from the PubMed database and 3 articles from Cochrane, with 10 clinical trials, 12 controlled clinical trials, all articles are free texts and published in the last 10 years. It is concluded that there is efficacy in the use of psychotropic drugs in patients with delirium, however there is a need for caution in this use, as these psychotropic drugs cause adverse reactions to the patient.

KEYWORDS:Antipsychotic; delirium

INTRODUÇÃO

Os psicofármacos tratam-se de agentes químicos que atuam no sistema nervoso central (SNC) e se mostram em condições de alterar diversos processos mentais, propiciando alterações na conduta, na percepção e na consciência. Os psicofármacos são substâncias químicas, naturais ou sintéticas, que excitam, deprimem ou provocam perturbações, causando também dependência físico-psíquica e acrescentam para a ocorrência de eventos contrários aos usuários¹.

O uso deste psicofármaco se faz necessário, como sendo parte de uma ação terapêutica no âmbito psicossocial, um tratamento através de medicamento, que busca suavizar e diminuir os sintomas que prejudicam as patologias psiquiátricas com o intento de se readaptar à realidade. Este tratamento se inicia com a introdução do uso dos neurolépticos². Nem todos os psicofármacos são antipsicóticos, mas, todo antipsicótico é um psicofármaco².

Os psicofármacos, da mesma forma que todos os outros medicamentos, necessitam de uso racional, sabendo que os mesmos produzem vários efeitos contrários, causar dependência e o seu uso contínuo gera vários problemas à saúde, uma vez que este uso aumenta a cada dia, sendo considerado o recurso terapêutico mais usado para um tratamento, como por exemplo, em pacientes com delirium³.

Desta forma, a psicologia não toma mais como base o tratamento somente da loucura, como também a cuidar e medicar pessoas com a saúde mental preservada passando apenas por um delirium, que é uma síndrome de início agudo que deprecia a consciência e altera as funções cognitivas, agregados à uma causa fisiopatológica³. Entende-se assim, que havendo qualquer sinal de sofrimento psíquico, trata-se como sendo uma patologia, necessitando então do uso de psicofármaco⁴.

É preciso ter cuidados ao usar esses psicofármacos, dando ao paciente a medicação adequada bem como as doses correspondentes aos requisitos de cada paciente. O uso regular dos psicofármacos retrata um dos maiores desafios no tratamento de pacientes que mostram delirium em algum momento de alguma patologia clínica².

O Delirium é uma alteração cognitiva estabelecida por começo agudo, curso flutuante, distúrbios da consciência, atenção, orientação, memória, pensamento, percepção e comportamento, o estado se transforma em horas a dias. É capaz de perpassar pela forma hiperativa, hipoativa ou mista, possibilitando acometer mais de 50% de idosos hospitalizados. Tem relação à períodos longos de hospitalização, com altas taxas de mortalidade e com maior taxa de institucionalização².

O delirium se dá em pacientes com maior grau de fragilidade e maior número de comorbidades. Este fato aumenta com a idade, déficit cognitivo, fragilidade e seriedade da doença. Os maiores casos de delirium acontecem nos setores de emergência, unidades de cuidados intensivos e setores de pós-operatório⁵.

Vale ressaltar que o delirium ocorre em pessoas com doenças médicas graves ou avançadas. Se faz pertinente às inúmeras consequências adversas, compreendendo o sofrimento significativo do paciente e da família⁵. É, sistematicamente, uma condição multifatorial, igualmente as outras síndromes geriátricas, sendo provocada, em alguns casos, por um fator isolado, mesmo que tenha uma decorrência à inter-relação predisponente e fatores precipitantes⁶.

O delirium é reversível perante o uso dos psicofármacos que possibilitam um alívio rápido, eficaz e seguro. A fisiopatologia do delirium, até o momento, não é bem entendida, estudos concebem a hipótese de um fator comum de um estado hiperdopaminérgico e hipocolinérgico pertinaz, que pode ter sido provocado pelo estresse oxidativo e associado à excitotoxicidade⁶.

O diagnóstico de delirium é eminentemente clínico, cometido à beira do leito, por meio de avaliação cautelosa da história clínica do paciente, reproduzida muitas vezes, por um familiar ou cuidador. A identificação de delirium ainda é carente diante da atuação de alguns médicos¹.

À face do exposto, percebe-se que perante o diagnóstico da síndrome, que tem uma relação a um dano, verificando a desarmonia em curso entre neurotransmissores, faz-se indispensável à intervenção antipsicótica buscando à solução rápida³.

Este estudo tem como justificativa a pertinência de compreender se existe uma eficácia no uso dos psicofármacos em pacientes em delirium, de acordo com o processo reversível do distúrbio das funções cognitivas não sendo uma patologia permanente².

Em consideração a isso, este trabalho objetiva-se, por meio de uma revisão integrativa de literatura, integrar se existe eficácia no uso dos psicofármacos em pacientes em delirium com um grau de fragilidade e comorbidade avançado, perante o cuidado que precisa ter ao usar os psicofármacos, uma vez que os mesmos podem causar efeitos contrários ao paciente.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, através de uma abordagem qualitativa. Como base de dados foram utilizados o National Library of Medicine (PubMed) e Cochrane, através dos descritores “antipsychotic”, “delirium”. A busca foi feita utilizando o operador booleano “AND”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa. Esta revisão integrativa se organiza através das seguintes etapas: delimitação do tema; definição dos critérios de inclusão e exclusão; retirada dos dados dos artigos; estudos obtidos; análise dos estudos bem como a elaboração dos resultados.

Como critérios para inclusão foram usados os artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023); ensaio clínico; ensaio clínico controlado e artigos gratuitos. Como critérios de exclusão foram usados artigos que tiveram estudos duplicados e sem relação com a temática.

RESULTADOS

A busca se deu em um total de 2.209 artigos. Foram encontrados 2.132 artigos na base de dados PubMed e 77 artigos na base de dados Cochrane. Depois da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram escolhidos 22 artigos na base de dados PubMed e 3 artigos na Cochrane, de acordo com a Figura 1. Diante dos artigos escolhidos, 10 são ensaios clínicos, 12 são ensaios clínicos controlados, todos os artigos são textos gratuitos e publicados nos últimos 10 anos.

Dos artigos examinados, dezesseis relataram que o uso dos psicofármacos em pacientes com delirium se fazem eficientes consubstanciando a duração do delirium, contudo, cinco estudos mostraram pouco embasamento, precisando de mais pesquisas que comprovem a eficácia do uso de psicofármacos nos pacientes em delirium. Foram analisados quatro artigos em que deram ênfase que o uso dos psicofármacos não tem utilidade, trata-se de alternativas sem eficácia no que tange ao uso dos mesmos em pacientes com delirium. Os psicofármacos abordados falados neste estudo são: haloperidol, quetiapina, olanzapina, lorazepan, ziprazidona, risperidona, midazolam e aripiprazolol.

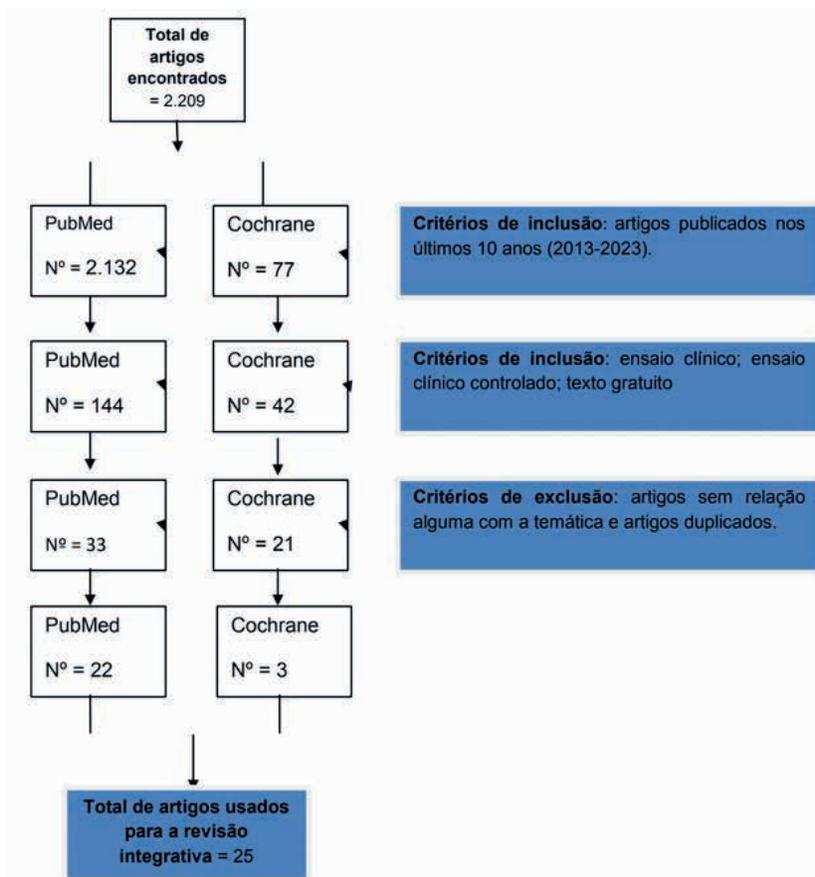


Figura 1: Fluxograma dos resultados dos artigos inclusos e excluídos para este trabalho.

Fonte: A autora (2023)

Autor	Ano	Título	Tipo de estudo	Principais conclusões
Karalappilai, D. et al.	2022	Ventilação intraoperatória com baixo volume corrente e o risco de delirium codificado pela CID-10 e o uso de medicamentos antipsicóticos	Estudo clínico	O trabalho não explicitou relação da ventilação intraoperatória e o risco de delirium associado ao antipsicótico.
Lyu, X. J. et al.	2022	Um ensaio clínico aberto de haloperidol oral transmucoso e olanzapina oral transmucosa no tratamento de delirium terminal em casa.	Ensaio clínico.	Uso de haloperidol olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazolol ambos são eficazes, outros medicamentos não mostraram efeito. Medidas não farmacológicas (comportamentais e educacionais) relataram importância para o manejo do delirium.
Hollinger, A. et al.	2021	Cetamina vs. haloperidol para prevenção de disfunção cognitiva e pós-operatório delirium: Um ensaio clínico duplo-cego randomizado multicêntrico controlado por placebo de fase IV	Ensaio clínico.	Grande parte dos estudos estão defasados.
Tha-naplue-tiwong, S. et al.	2021	Eficácia da quetiapina para prevenção de delirium em pacientes idosos hospitalizados	Ensaio clínico.	A quetiapina da mesma forma que os outros antipsicóticos atípicos, possuem eficácia.
Van der Vorst, et al.	2020	Olanzapina Versus Haloperidol para Tratamento de Delirium em Pacientes com Câncer Avançado	Ensaio clínico	Haldol é a droga para delirium apesar da pouca evidência, olanzapina e haldol devem ser usados em pacientes com delirium que estão em estresse e agitação. Aconselha-se que pacientes em uso de haldol e risperidona ao invés de placebo tiveram mais sintomas e foi necessário mais doses de midazolam.

Hui, D. et al.	2020	Estratégias neurolépticas para agitação terminal em pacientes com câncer e delirium em uma unidade de cuidados paliativos agudos: um estudo randomizado de centro único, duplo-cego, grupo paralelo.	Ensaio clínico	Neurolépticos reduzem os sintomas de agitação no delirium.
Finucane, A. M. et al.	2020	Terapia medicamentosa para delirium em adultos com doenças terminais.	Ensaio clínico	O tratamento através de medicamentos, faz-se importante, principalmente, em pacientes terminais.
Burry, L. et al.	2019	Intervenções farmacológicas para o tratamento do delirium em adultos criticamente enfermos	Ensaio clínico	As alternativas não farmacológicas não resultam positivamente para o tratamento do delirium, mas o autor ressalta que, quando apropriado, essa intervenção não deixa de ser importante.
Khan, B. A. et al.	2019	Manejo Farmacológico do Delirium na Unidade de Terapia Intensiva.	Ensaio clínico	O uso dos psicofármacos ajuda tanto quanto o uso dos fármacos dentro da UTI, em relação aos pacientes com delirium.
Clemmensen, C. G. et al.	2018	Efeito de uma única dose pré-operatória de 125 mg de metilprednisolona no delirium pós-operatório em pacientes com fratura de quadril	Ensaio clínico	Pouco embasamento recente sobre este estudo.
Van den Boogaard, M. et al.	2018	Efeito do haloperidol na sobrevida entre adultos gravemente doentes com alta Risco de Delirium:	Ensaio clínico	O haloperidol tem tanta eficácia quanto os outros, porém seus efeitos são bem diferentes.
Girard, T. D. et al.	2018	Investigadores MIND-EUA. Haloperidol e Ziprasidona para Tratamento de Delirium em Doença Crítica.	Ensaio clínico controlado	Existem poucos estudos, porém os que existem relatam que é uma combinação que traz resultados.

Herling, S. F. et al.	2018	Intervenções para prevenir o delirium na unidade de terapia intensiva em adultos.	Ensaio clínico controlado	Os antipsicóticos são os agentes farmacoterapêuticos mais comumente usados para controlar os sintomas, apesar das evidências limitadas que apoiam sua eficácia ou examinam seu perfil de eventos adversos. Várias vezes, apenas o controle sintomático é indicado. Nos casos com sintomas refratários, precisa-se de uma sedação mais profunda ou “paliativa”.
Hui, D. et al.	2017	Estratégias neurolépticas para agitação terminal em pacientes com câncer e delirium em uma unidade de cuidados paliativos agudos.	Ensaio clínico	O uso de haloperidol associado a lorazepam é eficaz na agitação do delirium.
Duprey, M. S. et al.	2016	O uso de baixa dose de haloperidol IV não está associado ao prolongamento do QTc	Ensaio clínico	Não se mostra claramente sobre a dose do haloperidol.
McDonnell, D. P. et al.	2014	Segurança e eficácia a longo prazo da injeção de olanzapina de ação prolongada em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo	Ensaio clínico	O uso de olanzapina se faz eficaz quando usado moderadamente.
Mattison, M. L. et al.	2014	Uma abordagem padronizada e agrupada para fornecer cuidados agudos com foco geriátrico.	Ensaio clínico	A falta de entendimento sobre o delirium pela família e pela equipe hospitalar causa falta de atenção às necessidades farmacológicas e não farmacológicas do paciente.
Schrijver, E. J. et al.	2014	Eficácia e segurança da profilaxia com haloperidol para prevenção de delirium em pacientes idosos com risco médico e cirúrgico internados agudamente no hospital através do departamento de emergência	Ensaio clínico	Ainda é investigado se o haloperidol é mais eficaz na prevenção ou no tratamento.

Page, V. J. et al.	2013	Efeito do haloperidol intravenoso na duração do delírio e coma em pacientes criticamente enfermos (Hope-ICU).	Ensaio clínico	Estudo relata que o haloperidol diminui o tempo do delírio.
Van den Boogaard, M. et al.	2013	Prevenção de delirium na UTI e resultado relacionado ao delirium com haloperidol.	Ensaio clínico	Ainda há investigação diante deste assunto.
Maneeton, B. et al.	2013	Quetiapina versus haloperidol no tratamento do delirium:	Teste controlado	Os dois psicofármacos têm a mesma eficácia.
Wang, E. H. et al.	2013	Haloperidol dosing strategies in the treatment of delirium in the critically ill.	Estudo clínico	Artigo não condena o uso de haloperidol, porém adverte em relação ao benefício e riscos da medicação
Meagher, D. J. et al.	2013	What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy.	Estudo clínico	Os medicamentos antipsicóticos não possuem eficácia para reduzir os sintomas de delirium associado a agitação em pacientes que recebem cuidados paliativos.
Page, V. J. et al.	2013	Efeito do haloperidol na duração do delírio e coma em pacientes criticamente enfermos (Hope-ICU)	Teste controlado.	O haloperidol oral tem o mesmo efeito do intravenoso.

Tabela 1: Relação dos artigos escolhidos com autor, ano de publicação, título, tipo de estudo e principais conclusões utilizados para a revisão integrativa.

Fonte: A autora (2023).

DISCUSSÕES

Conforme os resultados deste estudo, através dos vinte e cinco artigos analisados, observou-se que existe um grande espaço a ser preenchido, na literatura, com estudos e pesquisas que mostrem mais sobre a eficiência do uso de psicofármacos em pacientes com delirium. Porém, perante a maioria dos artigos usados para a elaboração deste trabalho, pode ser visto que o uso dos psicofármacos tem eficácia mostrando resultado positivo no uso do mesmo, principalmente no que diz respeito à duração do delirium no paciente. Discute-se o resultado, considerando os psicofármacos mais usados que são: haloperidol, quetiapina, olanzapina, lorazepam, ziprazidona, risperidona, midazolam e aripirazolol.

Não observou-se nenhuma relação da ventilação intraoperatória e o risco de delirium associado ao antipsicótico haloperidol. Uso de haloperidol (antipsicótico típico) e olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol (antipsicótico atípico) têm eficácia em igual quando auxiliam a diminuição da duração do delirium, outros medicamentos não retam tal efeito.

Em alguns estudos as medidas não farmacológicas (comportamentais e educacionais) relatam importância para o manejo do delirium, mas, não foi em grande parte, alguns estudos mostraram contrariedade, que tais medidas não têm eficácia alguma, tendo a necessidade do uso dos psicofármacos.

Por meio das pesquisas para a elaboração deste artigo ficou muito claro que ainda se faz preciso outras pesquisas, pois existem estudos desatualizados.

Em geral, os antipsicóticos atípicos são eficazes, como a quetiapina. Porém, o haloperidol é a droga escolhida para tratar o delirium mesmo com a baixa evidência, como também o olanzapina, porém o uso deve ser somente em pacientes com delirium que relatam estresse e agitação. É fato que alguns neurolépticos reduzem os sintomas de agitação no delirium.

Pacientes em uso de haloperidol e risperidona, ao invés de placebo mostraram mais sintomas, necessitando de doses a mais de midazolam.

Compreende-se que o tratamento por meio de medicamentos, traz uma grande importância, principalmente, em pacientes terminais, todavia, as alternativas não farmacológicas mostram resultados para o tratamento do delirium, falado anteriormente, porém, há estudo que enfatiza que, quando apropriado, essa intervenção não deixa de ter importância.

O uso dos psicofármacos ajuda tanto quanto o uso dos fármacos dentro da UTI, em relação aos pacientes com delirium. O haloperidol mostra ser tão eficiente quanto os outros, só que com efeitos bem diferentes. Existem poucos estudos, e os que existem mostram que o uso dos antipsicóticos é uma combinação com bons resultados. Os antipsicóticos são os agentes farmacoterapêuticos, geralmente usados para controlar os sintomas, apesar das evidências limitadas que auxiliam sua eficácia ou examinam seu perfil de eventos adversos

No que tange aos sintomas, muitas vezes, somente o controle sintomático é indicado. Em casos com sintomas refratários, necessita-se de uma sedação mais profunda ou “paliativa”.

O uso de alguns psicofármacos associados como: o haloperidol associado ao lorazepam possuem eficácia quando o paciente se encontra em agitação do delirium. Não diz claramente sobre a dose sozinha do haloperidol. O uso de olanzapina tem eficácia quando ministrado com moderação. O pouco entendimento sobre o delirium pela família e pela equipe hospitalar resulta na falta de atenção às necessidades farmacológicas e não farmacológicas do paciente.

Investiga-se ainda se o haloperidol é melhor na prevenção ou no tratamento. Estudo mostra que o haloperidol diminui o tempo do delírio, porém, alguns estudos tal assunto ainda está em pesquisa, do mesmo modo que têm pesquisas em andamento para detectarem se os antipsicóticos têm ou utilidade na redução dos sintomas de delirium associado a agitação em pacientes que recebem cuidados paliativos.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, ficou notório que o delirium é uma alteração multifatorial, cada vez mais frequente e constantemente e que não possui diagnóstico, dessa forma não pode ser tratada adequadamente, até mesmo por ter uma vasta variedade de doenças associadas ao delirium.

Os psicofármacos usados nos pacientes em delirium, não ficou claro que estes são 100% eficazes, até porque tal estudo se restringiu somente à alguns psicofármacos. Entretanto, diante dos psicofármacos estudados, a eficácia se mostrou presente no que diz respeito ao tempo de duração do delirium em um paciente, bem como os psicofármacos associados, que ajudaram também no tratamento.

Constata-se então, através desta revisão integrativa de literatura e em concordância aos objetivos almejados neste trabalho, o uso dos psicofármacos em pacientes em delirium é eficaz. Mas, é preciso ter cautela ao ser ministrado, uma vez que estes antipsicóticos podem causar efeitos adversos ao paciente.

REFERÊNCIAS

BURRY, L. Intervenções farmacológicas para o tratamento do delirium em adultos criticamente enfermos. 2019.

CLEMMESSEN, C. G.; LUNN, T. H.; KRISTENSEN, M. T.; PALM, H.; FOSS, N. B. Efeito de uma única dose pré-operatória de 125 mg de metilprednisolona no delirium pós-operatório em pacientes com fratura de quadril: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Anestesia*, 2018.

DUPREY, M. S.; AL-QADHEEB, N.; ROBERTS, R.; SKROBIK, Y.; SCHUMAKER, G.; DEVLIN, J. W. O uso de baixa dose de haloperidol IV não está associado ao prolongamento do QTc: análise post hoc de um estudo randomizado, controlado por placebo. *Medicina Intensiva*, v. 36, n. 1, p. 36–38, 2016.

FINUCANE, A. M. Terapia medicamentosa para delirium em adultos com doenças terminais. 2020. p. 30–37.

GIRARD, T. D. et al. Investigadores MIND-EUA. Haloperidol e Ziprasidona para tratamento de delirium em doença crítica. *New England Journal of Medicine*, 2018.

HERLING, S. F. et al. Intervenções para prevenir o delirium na unidade de terapia intensiva em adultos. 2018.

HOLINGER, A. et al. Cetamina vs. haloperidol para prevenção de disfunção cognitiva e delirium pós-operatório: ensaio clínico duplo-cego randomizado multicêntrico controlado por placebo de fase IV. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2021. p. 28–51.

HUI, D. et al. Estratégias neurolépticas para agitação terminal em pacientes com câncer e delirium em unidade de cuidados paliativos agudos: estudo randomizado, centro único, duplo-cego, grupo paralelo. *Lancet Oncology*, 2020.

HUI, D. et al. Efeito de Lorazepam com Haloperidol versus Haloperidol sozinho no delírio agitado em pacientes com câncer avançado recebendo cuidados paliativos: ensaio clínico randomizado. *JAMA*, 2017. p. 66–72.

KARALAPILLAI, D. et al. Ventilação intraoperatória com baixo volume corrente e o risco de delirium codificado pela CID-10 e o uso de medicamentos antipsicóticos. *BMC Anesthesiology*, v. 22, n. 1, p. 82–90, 2022.

KHAN, B. A. et al. Manejo farmacológico do delirium na unidade de terapia intensiva: um ensaio clínico pragmático randomizado. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2019. p. 20–25.

LYU, X. J. et al. Ensaio clínico aberto de haloperidol oral transmucoso e olanzapina oral transmucosa no tratamento de delirium terminal em casa. *Trials*, v. 177, n. 1, p. 34–42, 2022.

MANEETON, B.; MANEETON, N.; SRISURAPANONT, M.; CHITTAWATANARAT, K. Quetiapina versus haloperidol no tratamento do delirium: estudo duplo-cego, randomizado e controlado. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 7, p. 144–150, 2013.

MATTISON, M. L. et al. Uma abordagem padronizada e agrupada para fornecer cuidados agudos com foco geriátrico. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2014.

MCDONNELL, D. P.; LANDRY, J.; DETKE, H. C. Segurança e eficácia a longo prazo da injeção de olanzapina de ação prolongada em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo: estudo aberto de 6 anos, multinacional, de braço único. *International Clinical Psychopharmacology*, 2014.

MEAGHER, D. J. et al. What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 21, n. 2, p. 115–140, 2013.

PAGE, V. J. et al. Efeito do haloperidol intravenoso na duração do delírio e coma em pacientes criticamente enfermos (Hope-ICU): estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Lancet Respiratory Medicine*, v. 1, n. 1, p. 24–30, 2013.

PAGE, V. J. et al. Efeito do haloperidol intravenoso na duração do delírio e coma em pacientes criticamente enfermos (Hope-ICU): estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Lancet Respiratory Medicine*, v. 38, n. 1, p. 51–54, 2013.

SCHRIJVER, E. J. et al. Eficácia e segurança da profilaxia com haloperidol para prevenção de delirium em pacientes idosos com risco médico e cirúrgico internados agudamente: protocolo de estudo de ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *BMC Geriatrics*, 2014. p. 38–47.

VAN DEN BOOGAARD, M. et al. Efeito do haloperidol na sobrevida entre adultos gravemente doentes com alto risco de delirium: ensaio clínico randomizado REDUCE. *JAMA*, 2018. p. 101–128.

VAN DEN BOOGAARD, M. et al. Prevenção de delirium na UTI e resultado relacionado ao delirium com haloperidol: protocolo de estudo para ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado. *Trials*, v. 131, n. 2, p. 328–335, 2013.

VAN DER VORST, M. J. D. L. et al. Olanzapina versus haloperidol para tratamento de delirium em pacientes com câncer avançado: ensaio clínico randomizado de fase III. *Oncologist*, 2020. p. 86–99.

WANG, E. H.; MABASA, V. H.; LOH, G. W.; ENSOM, M. H. Haloperidol dosing strategies in the treatment of delirium in the critically ill. *Neurocritical Care*, v. 7, p. 657–667, 2013.

YOON, A. P. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: results of a multicenter prospective study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 37, p. 72–79, 2018.