

Ana Lúcia Simões Fernandes

**Eficácia da utilização de haloperidol na prevenção de delírio em
utentes de cuidados intensivos**



Novembro de 2015

Ana Lúcia Simões Fernandes

Eficácia da utilização de haloperidol na prevenção de delírio em
pacientes de cuidados intensivos



Dissertação de Mestrado

Curso de Mestrado em Enfermagem Médico-Cirúrgica



Trabalho efectuado sob a orientação de
Professor Doutor António Madureira Dias

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a quem esteve ao meu lado ao longo desta jornada e etapa trabalhosa da minha vida.

Aos meus pais, pedra basilar no meu dia-a-dia e na minha vida. À Victoria da minha vida, a minha filha, força motriz da minha luta diária.

Aqueles que aturaram o meu humor, nos bons e maus momentos, a quem eu chamo de amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os familiares e amigos que me apoiaram ao longo desta jornada. Sem o seu suporte, compressão e entreaajuda esta árdua tarefa teria, mesmo, sido impossível de concretizar. Especialmente aos meus pais, suporte incondicional e à minha filha pelo “recarregar de baterias” com as suas brincadeiras e compreensão do tempo que lhe roubei.

Agradecimento especial ao colega Enfermeiro Eduardo Santos, por desempenhar o papel de segundo revisor, pela ajuda e suporte na execução deste trabalho, pela sua paciência, atenção, esclarecimento e partilha sobretudo relativa a metodologia de revisão sistemática da literatura.

Agradeço ao Sr.º Professor António Madureira pela sua orientação e disponibilidade assim como o incentivo constante à realização atempada deste documento.

Por último e não menos importante agradeço aos meus pais, simplesmente por estarem sempre e incondicionalmente do meu lado.

Agradeço a Deus pela força, motivação, energia e coragem que EU senti ao longo desta caminhada.

Resumo

Eficácia da utilização de haloperidol na prevenção de delírio em utentes de cuidados intensivos

Enquadramento: O delírio é um distúrbio mental frequente e sub-diagnosticado nos doentes internados em unidades de cuidados intensivos, que acarreta custos acrescidos e aumento da mortalidade e morbilidade. São identificados um leque de fatores de risco para a sua etiologia, o que nos permite debruçar sobre as estratégias de prevenção. Apesar de identificadas medidas de prevenção farmacológicas e não farmacológicas, a investigação nesta temática é escassa, sobretudo no que concerne à eficácia da sua utilização. Neste contexto o haloperidol continua a ser o fármaco de eleição para o seu tratamento e prevenção, apesar de poucas evidências de sua eficácia.

Objetivo: Determinar a eficácia da utilização de haloperidol na prevenção de delírio em utentes de cuidados intensivos

Métodos: Seguindo os princípios propostos pelo *Cochrane Handbook*, realizou-se uma revisão sistemática da literatura com meta-análise. Foi realizada a análise crítica, a extração e a síntese dos dados por dois investigadores, separadamente. A análise estatística foi efetuada recorrendo ao programa RevMan 5.2.8.

Resultados: Dos quatro artigos selecionados que integraram o *corpus* do estudo, apenas foram incluídos três na meta-análise, envolvendo um total de 1074 utentes. Estes resultados apontam não existir diferenças significativas entre o uso de haloperidol em relação à redução da incidência de delírio (RR=0.91, IC 95%=0.65-1.27; $p=0.58$).

Conclusões: Existe um efeito benéfico nos grupos que utilizaram o haloperidol embora não exista significância estatística, o que é corroborado pelo valor do resultado metanalítico.

Descritores: Delírio; Prevenção; Haloperidol; Unidade de Cuidados Intensivos

Abstrat

Effectiveness of use of haloperidol in preventing delirium in intensive care users

Framework: Delirium is a common mental disorder and sub diagnosed in patients admitted at intensive care units, which increased costs, mortality and morbidity. Are identified a range of risk factors to its etiology, which allows us to address prevention strategies. Although identified measures to prevent non-pharmacological and pharmacological, the research on this subject is scarce, especially with regard to the effectiveness of their use. In this context the haloperidol remains the drug of choice for treatment and prevention despite little evidence of their effectiveness.

Objective: To determine the effectiveness of haloperidol in delirium prevention in ICU patients

Methods: Following the principles proposed by the Cochrane Handbook, a systematic literature review with meta-analysis. Critical analysis, synthesis and extraction of data were done two researchers, separately. Statistical analysis was performed using RevMan 5.2.8 program.

Results: Four articles were selected and integrated in the corpus of the study, only three were included in the meta-analysis, involving a total of 1074 users. These results show there is no significant difference between the use of haloperidol in relation to reducing the incidence of delirium (RR = 0.91, 95% CI = 0.65-1.27; p = 0.58).

Conclusions: There is a beneficial effect on groups that used the haloperidol although there is no statistical significance, which is corroborated by the value of the result metanalítico.

Descriptors: Delírium; Prevention; Haloperidol; Intensive Care units

Resumen

La eficacia del uso de haloperidol en los usuarios de la unidad de los cuidados intensivos en la prevención de delirium

Marco: El delirio es un trastorno mental común y sub diagnosticado en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, que aumentó los costos y aumento de la mortalidad y morbilidad. Están identificadas una serie de factores de riesgo a su etiología, que nos permite estrategias de prevención de la dirección. Aunque identifica medidas para evitar que la investigación no farmacológicas y farmacológica en este tema es escasa, especialmente en cuanto a la efectividad de su uso. En este contexto el haloperidol es el fármaco de elección para el tratamiento y la prevención a pesar de la poca evidencia de su efectividad.

Objetivo: Determinar la efectividad del uso de haloperidol en la prevención de delirium en los usuarios de la unidad de cuidados intensivos

Métodos: Siguiendo los principios propuestos por el manual de Cochrane, una revisión sistemática de la literatura con metanálisis. Análisis crítico, síntesis y extracción de datos por dos investigadores, por separado. Análisis estadístico se realizó utilizando el programa RevMan 5.2.8.

Resultados: Los cuatro artículos seleccionados que se han integrado al corpus del estudio, sólo tres se incluyeron en el metanálisis, con un total de 1074 usuarios. Estos resultados muestran que hay diferencias significativas entre el uso de haloperidol en relación con la reducción de la incidencia del delirio (RR = 0.91, IC 95% = 0,65-1,27; p = 0.58).

Conclusiones: existe un efecto beneficioso sobre los grupos que utilizan el haloperidol aunque hay no hay significación estadística, que es corroborado por el valor de la metanalítico de resultado.

Palabras clave: Delirio; Haloperidol; unidad de cuidados intensivos

Sumário

	Pág.
Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos	I
Lista de Quadros	II
Lista de Figuras e Gráficos	III
 Introdução	 23
 1ª PARTE: Enquadramento Teórico	
 1. O DOENTE CRITICO NUMA UCI	 25
2. O DELIRIO EM CONTEXTO DE UCI	29
3. MEDIDAS PREVENTIVAS DE DELIRIO EM DOENTES DE UCI	33
 2ª PARTE: MÉTODOS	
 4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	 37
4.1. LOCALIZAÇÃO E SELECÇÃO DE EVIDENCIA CIENTIFICA	37
4.2. ANÁLISE CRÍTICA DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	41
5. RESULTADOS	45
5.1. META-ANÁLISE DOS RESULTADOS	48
6. DISCUSSÃO	51
 7. Conclusões	 55
 Referências bibliográficas	 59
ANEXOS	65
Anexo I – Escalas de avaliação de Delírio (ECDSC e CAM-UCI)	67
Anexo II – JBI data extraction form for systematic review of experimental /observational studies	71
 APÊNDICES	 75
Apêndice I – Características dos estudos incluídos	77
Apêndice II – Estudos excluídos e motivos	83

Apêndice III - Avaliação crítica da qualidade dos estudos após reunião de consenso dos investigadores	87
--	-----------

Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos

BPS- Escala Comportamental de Dor

CAM-ICU - Confusion Assessment Method for ICU

Cf. - Confira

CPOT- Critical –Care pain Observation Tool

ECDSC- Intensive Screening Delirium scale Checklist

ECG- Escala de Coma de Glasgow,

ESEnfC – Escola Superior de Enfermagem de Coimbra

ESSV – Escola Superior de Saúde de Viseu

IC – Intervalo de Confiança

JBI – Joanna Briggs Institute

MAAS- Escala de avaliação de atividade motora

PIC[O]D – Participantes, Intervenção, Comparações, *Outcomes* e Desenho

RASS- Escala Richmond Agitação-Sedação

RCT – Randomized Controlled Trial

RevMan – *Review Manager*

RR – Risco Relativo

SAS- Escala sedação e agitação

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

mBDRS- Modified Blessed dementia rating scale

IQCODE- Informant Questionnaire of Cognitive Dysfunction in the Elderly

APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

Índice de quadros

	Pág.
Quadro 1 – Estratégias de pesquisa	39
Quadro 2 – Critérios de selecção dos estudos	40
Quadro 3 - Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado e controlado.	41
Quadro 4 – JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort and Case-control studies	42
Quadro 5 – Estudos incluídos na revisão sistemática	45

Índice de Figuras e Gráficos

	Pag.
Figura 1- Resumo do risco de erro de acordo com a avaliação crítica dos revisores	49
Figura 2 - Percentagem de todos os estudos para cada domínio	49
Gráfico 1- <i>Forest plot</i> da comparação do haloperidol versus placebo para o <i>outcome</i> incidência do delírio por subgrupos de desenho dos estudos incluídos	50

INTRODUÇÃO

Dor e ansiedade, bem como episódios de delírio, são frequentemente observados em doentes internados nas unidades de cuidados intensivos. Dada a diversidade de procedimentos invasivos a que são sujeitos, a administração de analgésicos e sedativos é muitas vezes necessária, para promover o alívio da ansiedade, o conforto do doente, facilitar a adaptação à ventilação mecânica e a prestação de outros cuidados.

Neste contexto, tal como a evolução tecnológica, as práticas de administração de sedação e analgesia, assim como as medidas de redução do delírio, tem vindo a sofrer processos de evolução, com objetivo minimizar os efeitos negativos associados ao internamento em UCI (Peitz, Balas, Olsen, Pun & Ely, 2013).

Morandi et al. (2008) referem que o delírio (disfunção cerebral aguda) é uma perturbação potencialmente ameaçadora à vida e à função cerebral, que ocorre frequentemente em doentes críticos, chegando a ser sinónimos de síndrome agudo de unidade de cuidados intensivos, síndrome disfunção cerebral ou insuficiência cerebral aguda.

Sendo este o distúrbio comportamental mais comum em ambiente médico-cirúrgico, em meio hospitalar, a prevalência varia de 11% a 33% na admissão. A incidência varia entre 6% e 56% dos pacientes internados, 15% a 53% no pós-operatório em doentes idosos, e 80% ou mais dos doentes de unidades de cuidados intensivos (UCI) (Mendes & Kremen, 2012).

Pinto (2011) alerta para a necessidade urgente de elaboração de protocolos de sedo-analgesia, nas unidades de cuidados intensivos portuguesas, para a aplicação de escalas validadas para avaliação da dor, sedação e delírio, a aplicação de métodos de prevenção e tratamento do delírio.

Pandharipande, Patel e Barr (2014) vem reforçar a importância da ligação entre as estratégias de gestão da dor, agitação e delírio como: desmame ventilação mecânica, mobilização precoce e higiene do sono em doentes de UCI, que irá resultar numa significativa melhoria na assistência ao doente crítico.

No âmbito da Unidade Curricular de Relatório Final emerge a necessidade de realização trabalho de dissertação. Face à inquietação despertada pela temática abordada, surgiu a seguinte questão de investigação:

- Qual é eficácia da utilização de haloperidol em utentes de cuidados intensivos na prevenção de delírio?

Formula-se também o seguinte objetivo:

- Determinar a eficácia da utilização de haloperidol em utentes de cuidados intensivos na prevenção de delírio

Ao elaborar o presente trabalho pretende-se esquematizar, de uma forma lógica e sequencial, as várias etapas a seguir neste trabalho de investigação.

Relativamente à estratégia metodológica a utilizar, com vista a reunir de forma sistemática os resultados existentes no domínio em estudo, pretendendo alcançar o maior nível de evidência e grau de recomendação, segue-se uma revisão sistemática de literatura com meta-análise.

Este estudo está estruturado em duas partes distintas, sendo que a primeira comporta a fundamentação teórica que sustenta a justificação deste tema, dividida em três capítulos: o doente crítico numa UCI; o delírio em contexto de UCI e medidas preventivas de delírio. A segunda parte refere-se à metodologia sendo constituída pelos seguintes capítulos: Procedimentos metodológicos, Resultados, Discussão de resultados e por último a Conclusão. O percurso realizado, ao longo deste estudo, terminará com as referências bibliográficas e alguns anexos que foi considerado pertinente incluir, de forma a facilitar a sua compreensão.

Espera-se, com este estudo, alertar para a problemática do delírio em contexto de UCI, contribuindo para uma melhoria na qualidade dos cuidados ao doente crítico.

1- O DOENTE CRÍTICO NUMA UCI

O estado clínico do doente internado em UCI é maioritariamente crítico, dinâmico e requer medidas de intervenção invasivas, numa abordagem individual, tendo em conta as suas necessidades e prioridades de estabilização.

O doente crítico é, segundo a Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e Comissão da Competência em Emergência Médica da Ordem dos Médicos (2008), a pessoa que depende de meios avançados de monitorização e terapêutica para a sua sobrevivência devido a falência profunda ou disfunção de um ou mais órgãos ou sistemas.

O internamento em UCI é, de acordo com Urden et al. (2008), a maior parte das vezes, um acontecimento súbito na vida da pessoa. O seu estado crítico e o ambiente da UCI desencadeiam uma resposta de *stress*.

Dor e agitação são situações frequentemente vivenciados em doentes de cuidados intensivos, não só pela situação de doença, mas também pelas medidas invasivas associadas ao tratamento.

A gestão da agitação, da dor e da adaptação ao ventilador são situações clínicas em UCI, com indicação comum para recurso a terapêutica sedativa (Sessler & Varney, 2008).

Devlin, Fraser, Kanji & Riker (2001) referem que sedação inadequada pode aumentar a agitação dos doentes, que por sua vez aumentam a probabilidade de remover dispositivos invasivos, discincronia com prótese ventilatória, aumento do consumo de oxigênio, ou lembranças desagradáveis.

Por outro lado, Jacobi *et al.* (2002) defendem que a sobre-sedação deve ser evitada, uma vez que está associada a um aumento da duração da ventilação mecânica e ao tempo de internamento em UCI.

Goodwin, Lewin e Mirski (2012) reforçam que, as tendências atuais, reorientaram para estratégias de minimizar a quantidade de sedação, para melhorar a autonomia do doente e preservar tanto o exame neurológico como a função cognitiva. Dotson (2010) acrescenta que otimizar o conforto do doente, evitando a sedação em excesso é uma meta desafiante em UCI.

Hábitos de gestão inadequada da dor, agitação e delírio, desencadeada pela interpretação das pistas e comportamento do doente, seguidas por rotinas tradicionais,

levam ao controlo do comportamento do doente, nomeadamente pela administração de sedação.

Muitos desses hábitos são, segundo Peitz et al. (2013), baseados em falsas suposições sobre os riscos e benefícios das estratégias utilizadas, nomeadamente: todos os doentes sob ventilação mecânica necessitam de medicação sedativa; os doentes mais sedados são mais fáceis de cuidar; apenas os doentes cirúrgicos tem dor; sedativos ajudam os doentes de UCI a dormir; o delírio é uma consequência benigna e esperada do internamento em UCI e a sua avaliação e o seu reconhecimento é consistente e uniforme; todas as formas de delírio em UCI são semelhantes e tem tratamento eficaz com medicação, interrupções diárias de sedação não são seguras; sedativos e analgésicos não acumulam com o uso prolongado; a sedação profunda e amnesia causada pela administração de sedativos em doentes de UCI traduz melhores resultados psicológicos, especialmente stress pós traumático.

Os mesmos autores salientam a importância de uma abordagem da agitação assente numa “*analgosedação*”, dando primazia ao controle da dor, despistando sempre a presença de delírio.

Sessler, Grap e Ramsay (2008) salientam a importância da gestão de analgesia e sedação em UCI com base numa avaliação e monitorização de parâmetros chave com objetivo de detetar e quantificar a dor e agitação/sedação. O uso frequente de escalas de avaliação destes parâmetros promove uma gestão mais eficaz, nomeadamente na administração de medicação, sendo que essa medição frequente, reflete a natureza dinâmica da dor, agitação e sedação, que mudam constantemente no doente crítico.

As escalas de sedação/agitação podem ser usadas para identificar e avaliar o nível de agitação e profundidade de sedação, ajudando assim a evitar o excesso de sedação e avaliar de forma contínua a eficácia da terapia selecionada. Existem quatro escalas de sedação e agitação desenvolvidas para adultos: Escala de Coma de Glasgow (ECG), Escala de Ramsay, Escala sedação e agitação (SAS) Escala de avaliação de atividade motora (MAAS), e a Escala Richmond Agitação – Sedação, RASS. (Junior, Neto, Figueiredo & Park, 2008).

Foram divulgadas por Barr et al. (2013) as diretrizes sobre a dor, agitação e delírio fornecendo uma ampla síntese de intervenções desta tríade, que visa melhorar resultados, a curto e longo prazo, do doente, nas unidades de cuidados intensivos, que vem espelhar que a abordagem tradicional, nomeadamente os métodos de gestão de dor, sedação e delírio em doentes de UCI podem estar em desacordo com várias das recomendações das diretrizes de abordagem das mesmas podendo levar a maus resultados nestes doentes.

Com base nestes pressupostos Peitz et al. (2013) vem reforçar a importância de avaliações frequentes de doentes para detetar dor significativa, sobre ou sub-sedação e delírio, usando ferramentas de avaliação válidas e confiáveis, vão ajudar a formar novas "pistas" para ajudar a mudar a prática clínica, avaliando os três itens em conjunto, para a aplicação de protocolos de gestão integrados.

Das várias escalas para avaliação de dor, agitação e delírio Barr et al. (2013, p.264) recomendam:

- A dor deve ser avaliada em todos os doentes de UCI, de forma frequente tanto em repouso como em procedimentos de rotina, recorrendo a Escala Comportamental de Dor (BPS) e a Critical –Care pain observation tool (CPOT);

- Para monitorização da profundidade da sedação e agitação recomendam a Escala Richmond Agitação – Sedação (RASS) e a Escala sedação e agitação (SAS) como sendo as mais válidas e confiáveis ferramentas de avaliação de sedação para medição da qualidade e profundidade da sedação em doentes UCI;

- A deteção e monitorização de delírio deve ser realizada na prática diária. A *Confusion Assessment Method para a UCI (CAM-ICU)* e a *Intensive Screening Delirium scale Checklist (ICDSC)* são as mais válidas e confiáveis para avaliação do delírio em doentes adultos de UCI.

Sessler et al. (2002) descreve a RASS como uma escala de 10 pontos com quatro níveis de ansiedade ou agitação (1-4 [combativo]), um nível para descrever estado de calma e alerta (0) e 5 níveis de sedação (-1 a -5), culminando em -5, não reativo. Os valores e definições para cada nível estão dispostos numa tabela com instruções para a avaliação, devidamente descritas.

Seis escalas de delírio foram identificadas por Carvalho, Almeida & Gusmao-Flores. (2013): *Delirium Detection Score*, o *Cognitive Test of Delirium*, a *Memorial Delirium Assessment Scale*, o *Intensive Care Delirium Screening Checklist*, a *The Neelon and Champagne Confusion Scale* e a *Delirium Rating Scale-Revised-98*. A *Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)* e a *Confusion Assessment Method adapted for use in the ICU (CAM-ICU)* são as mais utilizadas e melhor validadas, com sensibilidade adequada no contexto de investigação. Ambas são baseadas em critérios validos do DSM-IV para a definição de delírio.

A ICDSC consiste em oito itens pontuados como um (presente) ou 0 (ausente), tem pontos de corte para “não delírio” (Pontuação = 0), “sub síndrome delírio” (pontuação 1-3) e “delírio” (pontuação > 4) (Cf. Apêndice I).

Utilizando a CAM-ICU obtém-se um resultado binário ('não delírio' ou 'delírio'). O primeiro passo é a avaliação da sedação, que é quantificada pela escala de RASS. Se a RASS for superior a - 4 (ou seja, de -3 até +4), avalia-se com base num conjunto de questões (Cf. Apêndice I) (Ely et al, 2004).

Zaal, e Slooter, (2012) defendem que a CAM-ICU apresenta uma sensibilidade superior em comparação com o ICDSC, no entanto, quando utilizada na prática diária, o CAM-ICU não deteta metade dos doentes em delírio. A ICDSC é capaz de avaliar diferentes sintomas de delírio e definir sub síndrome de delírio, até agora, nenhuma é capaz avaliar a gravidade de delírio, não havendo critérios universais para a sua severidade como a duração de um episódio delírio importante, se este é híper ou hipoativo, a presença ou ausência de delírio, alucinações, desorientação para determinar a gravidade do delírio da UTI.

O desenvolvimento de escalas de avaliação de delírio, tal como a Confusion Assessment Method para a UCI (CAM-ICU) permitiu, segundo Hughes, Ely e Pandharipande (2011) o rápido diagnóstico de delírio por médicos não-psiquiátricos e outros profissionais de saúde, mesmo quando os doentes estão submetidos a ventilação mecânica. No entanto, aguarda-se ainda o desenvolvimento de estratégias e protocolos para prevenção e tratamento de delírio, baseadas em evidências eficazes de dados em ensaios clínicos de ambas as estratégias quer não farmacológicas quer farmacológicas.

2- O DELÍRIO EM CONTEXTO DE UCI

Desde sempre o foco da atuação em cuidados intensivos incide, essencialmente, na avaliação, preservação e reversão de falências multiorgãos. Apenas recentemente o alvo de preocupação passou a ser também o cérebro. Salluh (2010) defende que o delírio é já considerado como uma "falência de órgão", o cérebro.

Pun e Ely (2007) relataram que doentes internados em UCI, estão mais vulneráveis para o desenvolvimento de delírio, em 20 a 50 % os de menor gravidade ou que não recebem ventilação mecânica e em 60 a 80% dos doentes submetidos a ventilação mecânica.

Barr et al. (2013) defende que delírio está associado ao aumento da mortalidade em doentes de UCI de adultos, com aumento do tempo de internamento hospitalar e está associado com o desenvolvimento de comprometimento cognitivo pós- UCI.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico, 5ª edição (DSM-5) da *American Psychiatric Association*, delírio é uma perturbação da consciência, caracterizada pela reduzida capacidade de se concentrar, manter, ou desviar a atenção, que se desenvolve ao longo de um curto período de tempo (geralmente horas até dias) e tende a flutuar durante o decurso de um dia (Ferri, 2015).

Morandi et al. (2008) define o delírio como conjunto de alterações agudas ou flutuação no estado mental e na desatenção, quando acompanhado com um pensamento desorganizado ou uma alteração do nível de consciência.

Povinelli et al. (2008) classificam três tipos de delírio:

- *Hiperativo*, quando o doente se mantém hiperalerta, com um relativo aumento da atividade psicomotora, traços de agressividade, agitação, e repetidas tentativas de retirar sondas e cateteres, com um quadro mais comum de ilusões e alucinações;

- *Hipoativo* quando o doente apresenta um estado letárgico, determinado por um quadro hipoalerta, redução da atividade psicomotora, sedação e apatia;

- *Misto*, quando se depara com o doente que alterna seu estado em períodos de hiperatividade e de hipoatividade durante o dia, apresentando claramente as características de ambas as formas.

Ferri (2015) acrescenta ainda que o delírio pode caracterizar-se como uma perturbação adicional na cognição (por exemplo, défice de memória, a desorganização, a linguagem, a habilidade visual e espacial, ou perceção). Esta perturbação é causada por condição médica, intoxicação por substância ou retirada (ou seja, devido a uma droga de abuso ou medicamento) ou exposição a uma toxina, ou é devido a múltiplas etiologias.

Apesar de diagnosticada em 60 a 85 % dos doentes submetidos à ventilação mecânica, o delírio ainda não é reconhecido porque a maioria dos doentes apresenta delírio hipoativo ou "tranquilo", caracterizado por sintomas "negativos" (por exemplo, desatenção) que a equipa não reconhece facilmente. (Pun & Ely, 2007).

Mendez e Kremen (2012) referem que este fenómeno (delírio) é uma consequência comum de muitos distúrbios fisiopatológicos que reduzem ou alteram o metabolismo e oxigenação cerebral, que resultam num comprometimento difuso em múltiplas vias e sistemas neuronais.

Segundo Reischies et al. (2005) a disfunção do córtex cingulado anterior está envolvido em distúrbios da gestão da atenção, o córtex pré-frontal bilateral envolvido na manutenção da atenção e controle executivo, a junção temporoparietal região responsável por desviar a atenção, o tálamo em envolver a atenção e as estruturas do tronco cerebral superior em deslocar o foco de atenção. Pequenas lesões no tálamo pode causar delírio.

Inouye (2006) refere que há evidências de um défice colinérgico em delírio. Os agentes anticolinérgicos podem induzir as alterações clínicas e de eletroencefalograma de delírio, que são reversíveis com a administração de medicamentos colinérgicos. Uma diminuição da acetilcolina que resulta na diminuição da perfusão no córtex frontal. Hipoglicemia, hipoxia, e outras alterações metabólicas podem afetar diferencialmente funções mediada por acetilcolina. Outros neurotransmissores podem ser envolvido em delírio, incluindo a dopamina, a serotonina, a noradrenalina, glutamina, opiáceos, e a histamina.

O delírio pode ser multifatorial. Ferri (2015) aponta como principais causas da sua origem:

- Drogas, principalmente benzodiazepinas, narcóticos, anticolinérgicos, beta-bloqueantes, esteróides, medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides, digoxina, podem causar delírio; também, estados de abstinência, tais como a privação do álcool ou benzodiazepinas pode causar delírio;

- Infeção ou inflamação;

- Metabólica por insuficiência renal ou hepática, tiroide, desregulação adrenal ou glicose, anemia, deficiência de vitaminas (B 12), como a encefalopatia, erros inatos do metabolismo, como porfirias ou doença de Wilson;

- Stresse: cirurgia, problemas de sono, dor, febre, hipoxia, anestesia, alterações ambientais, retenção fecal ou urinária, queimaduras;

- Fluidos, eletrólitos, nutrição: desregulação do cálcio, magnésio, potássio, ou de sódio; desidratação; sobrecarga de volume; pH alterado;

- Desordem cerebral como infecção do SNC, lesão na cabeça, encefalopatia hipertensiva.

Hipp e Ely (2012) defendem que o reconhecimento da etiologia subjacente e a redução de fatores de risco para o desenvolvimento de delírio continuam a ser a primeira etapa da gestão, a próxima etapa é o tratamento farmacológico.

As consequências do delírio são graves. Mendes e Kremen (2012) apontam as hospitalizações prolongadas, aumento da mortalidade, as altas taxas de descargas para outras instituições e grave impacto sobre cuidadores e cônjuges.

Fatores de risco de delírio no doente de UCI

O ambiente hostil de UCI, a fragilidade e exposição do doente, a utilização de sedativos, analgésicos e hipnóticos mais frequentemente utilizados nas UCI para alcançar conforto dos doentes são, segundo Hipp e Ely (2012) todos deliriogênicos.

Dos variados fatores que predispoem risco de delírio Huai e Ye (2014) salientam:

- exposição a benzodiazepinas;

- disfunções cognitivas e preexistência de demência;

- consumo de álcool e tabaco quando consumidos em excesso, em dependência;

- antecedentes de hipertensão (associado ao fato de que, quando internados em UCI os doentes sofrem baixas de tensão arterial significativas, por choque ou efeito da sedação, causando hipoperfusão cerebral ou hipoxia);

- idade, devido às alterações da estrutura cerebral, incluindo o volume cerebral e a produção de neurotransmissores e ao aparecimento de aterosclerose;

- ventilação mecânica.

A consciencialização da existência de que a maioria dos fatores de risco presentes nos doentes de UCI, quer pela sua preexistência na pessoa, quer pelo ambiente e

consequência iatrogênica do tratamento em doença crítica, são fundamentais para que os profissionais de saúde estejam mais despertos para avaliar o risco potencial de incidência do delírio e atuar na sua prática diária para a prevenção do mesmo.

3- MEDIDAS PREVENTIVAS DE INCIDÊNCIA DE DELÍRIO EM UCI

Ao longo das duas últimas décadas as indicações de intervenções terapêuticas mudaram no decorrer das novas evidências científicas e ensaios clínicos. Contudo, num estudo realizado a nível nacional, onde incluía todas as UCI portuguesas, Pinto (2011) refere que 60% das unidades não pesquisam nem avaliam o delírio. Nas restantes, a avaliação do delírio através de escalas validadas não esteve associada à existência de um protocolo escrito de sedo-analgesia.

Peitz et al. (2013) salienta os benefícios de treinos de acordar espontâneo, de tentativas de respiração espontânea e mobilidade precoce na prevenção do delírio. No entanto, algumas destas abordagens podem relacionar-se com as práticas quotidianas das unidades e não propriamente com uma preocupação orientada para o tratamento do delírio (como a manutenção do ritmo circadiano na UCI, redução da intensidade das luzes e do ruído, durante a noite).

Dotson (2010) refere que a suspensão diária de sedação pode diminuir a sedação excessiva, reduzir a duração da ventilação mecânica, tempo de internamento em UCI, diminuir a probabilidade de alterações no estado mental, diminuir a frequência de complicações associadas à doença crítica, reduzindo a dose total de benzodiazepinas e opiáceos administrados.

Peitz et al. (2013) oferece uma nova visão, baseada em evidências, para uma melhor gestão da agitação e delírio. Assim, fundamenta que nem todos os doentes de UCI em ventilação mecânica exigem sedação, doentes sedados não são os mais fáceis de cuidar, a maioria dos doentes críticos apresentam dor, nem sempre a sedação ajuda os doentes de UCI a dormir melhor, delírio é um efeito nefasto e não necessário. A avaliação e reconhecimento do delírio não é uniforme e consistente, nem todo o delírio em UCI é semelhante e pode ser gerido de forma eficaz por medicamentos.

Apesar destes dados de estudos mais recentes, de onde emergem práticas importantes como mobilização precoce ou suspensão diária de sedação, estes estão longe de ser universalmente adotados em unidades de cuidados intensivos, uma vez que a aplicação destas intervenções, na prática, implicam reorganização da uma equipe multidisciplinar e, em alguns casos, aumenta os gastos para as instituições.

As novas estratégias farmacológicas para prevenir e tratar o delírio devem ser combinadas com abordagens não farmacológicas.

Hughes, Ely e Pandharipande (2011) defendem a estratégia de *Libertação e Animação*. A *libertação* consiste na utilização de protocolos de sedação por objetivos, adequado para reduzir os efeitos nocivos da exposição à sedação. A *animação* está relacionada com mobilização precoce, que tem sido mostrado para reduzir delírio e melhorar os resultados neuro cognitivos.

Nesta linha de pensamento, Hipp e Ely (2012) implementam a abordagem denominada - [ABCDEF]: (Acess, prevent and manage pain) avaliar, prevenir e tratar a dor, (Breathing trials) coordenação da respiração, (Choice) escolha de sedação e analgesia, (Delirium assess) avaliação e tratamento do delírio, (Early exercise) mobilidade precoce e exercício, (Family engagement), envolvimento e empoderamento da família. Acrescentam ainda a importância da modificação dos paradigmas de sedação por meio da redução do uso de benzodiazepínicos.

Huai e Ye (2014), num estudo realizado, sobre os vários fatores de risco para o delírio, salientaram a importância da identificação precoce dos doentes internados em uma UCI com alto risco de desenvolver delírio, para implementar o mais breve possível as estratégias preventivas, para permitir intervenções direcionadas a fatores modificáveis, realizando avaliações mais frequentes da existência de delírio.

Durante alguns anos as orientações da *Society of Critical Care Medicine* (Jacobi et al., 2002) recomendavam o haloperidol como a droga de escolha para o tratamento do delírio, embora se reconheça que isso foi baseado em dados de resultados de estudos de não randomizados, em série de casos e relatos.

Contudo, segundo Ely et al. (2004) o haloperidol, antipsicótico "típico", é o agente neuroléptico mais amplamente utilizado para delírio, caracterizado por não suprimir o impulso respiratório e funciona como um antagonista do recetor de dopamina, resultando em tratamento de sintomatologia positiva (alucinações, padrões de pensamentos desestruturado, entre outras) e produzir um efeito sedativo variável.

Posteriormente Milbrandt et al. (2005) salienta o uso benéfico do haloperidol na diminuição da mortalidade, numa uma análise retrospectiva de doentes críticos (em cuidados intensivos, sob ventilação mecânica).

Kalisvaart et al. (2005) salientaram a profilaxia com haloperidol de baixa dose, que reduziu a duração e gravidade do delírio, embora a real prevalência de delírio tenha sido reduzida.

Morandi, Hughes, Girard, McAuley, Ely, e Pandharipande (2011) consideram as estatinas como medicações potenciais, com base na hipótese de que podem tanto prevenir, quanto tratar o delírio por meio de seus efeitos anti-inflamatórios capazes de modular as vias moleculares da inflamação, mecanismos chave na patogênese do delírio.

Antipsicóticos mais recentes, nomeadamente a risperidona, ziprasidona, a quetiapina ou olanzepina, também podem ser úteis para o delírio. A justificação centra-se no fato de que eles afetam não apenas a dopamina, mas também outros neurotransmissores potencialmente importantes, como a serotonina, acetilcolina e noradrenalina

Recentemente Hughes, Ely e Pandharipande (2011) vem reforçar que as benzodiazepinas não são recomendadas para controlar o delírio devido a probabilidade de sedação excessiva, exacerbação de confusão e depressão respiratória. No entanto, elas continuam a ser as drogas de escolha para o tratamento de *delirium tremens* (e outros síndromas de abstinência) e convulsões. É provável, contudo, que a acumulação residual destas drogas podem levar ao delírio prolongado. Em certas populações, especialmente pacientes idosos que sofrem de demência subjacente, as benzodiazepinas, pode levar a um aumento da agitação e confusão.

Em 2012 Hipp e Ely reconhecem que não existem medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a prevenção ou tratamento de delírio.

A literatura aponta a necessidade de mais estudos sobre prevenção, tratamento e efeitos do delírio. Brummel et al. (2014) sugere a realização de mais estudos sobre o mecanismo subjacentes entre o delírio e a incapacidade longo-prazo, sobre as medidas destinadas a prevenir e tratar o delírio em UCI.

Todas as novas evidências serão possíveis de execução após a consciencialização dos efeitos a longo prazo de delírio e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes. A implementação de novos protocolos de avaliação de risco de delírio, prevenção, avaliação e tratamento do delírio são outra meta desafiante na melhoria da qualidade dos cuidados em UCI e na preservação da função cerebral.

4- PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A realização desta revisão sistemática de literatura com meta-análise assenta nos fundamentos referidos na *Cochrane Handbook*, uma vez que procura reunir toda a evidência empírica que se encaixa em critérios de elegibilidade pré-especificados, a fim de responder a uma pergunta de pesquisa específica, recorrendo a métodos explícitos e sistemáticos com objetivo de proporcionar resultados fiáveis dos quais se possam tirar conclusões. Para o efeito, adotaram-se os princípios de Higgins e Green (2011):

1. Formulação da questão problema;
2. Localização e seleção dos estudos;
3. Avaliação crítica dos estudos;
4. Colheita de dados;
5. Análise e apresentação dos dados;
6. Interpretação dos resultados;
7. Aperfeiçoamento e atualização da revisão.

4.1.- LOCALIZAÇÃO E SELECÇÃO DE EVIDENCIA CIENTIFICA

Numa fase inicial foi consultada informação relativa a problemática em estudo na Biblioteca *on-line* do conhecimento, no repositório aberto da Universidade do Porto, bem como a base de dados da Escola Superior de Saúde de Viseu (ESSV), e o Repositório Científico da Escola Superior de Enfermagem de Coimbra (ESEnfC), de forma a conhecer a informação e pesquisas recentes sobre a temática.

Após a realização deste procedimento, foi formulada a seguinte questão de investigação, que orienta o presente trabalho:

- Qual é eficácia da utilização de haloperidol em utentes de cuidados intensivos na prevenção de delírio?

Formula-se também o seguinte objetivo:

- Determinar a eficácia da utilização profilática de haloperidol em utentes de cuidados intensivos com risco de delírio.

A localização e seleção de estudos foi um processo constituído por três etapas:

1) Elaboração de uma pesquisa inicial simples limitada à MEDLINE e CINAHL, seguida de uma análise das palavras dos títulos e resumos, e dos termos indexados para descrever os estudos. Continuamente procurou-se confirmar se os termos preliminares constituíam descritores MeSH através do site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>, obtendo resposta positiva para:

- #1 MeSH descriptor “Delirium” (explode all trees);
- #2 MeSH descriptor “Haloperidol” (explode all trees);
- #3 MeSH descriptor “Critical Care” (explode all trees);
- #4 MeSH descriptor “Intensive care” (explode all trees);
- #5 MeSH descriptor “Adult” (explode all trees).

2) A segunda pesquisa foi efetuada entre Janeiro e Março de 2015, que compreendeu pesquisas eletrónicas nas seguintes bases de dados, via EBSCO: CINAHL Complete, MEDLINE Complete, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Methodology Register, Library, Information Science & Technology Abstracts, MedicLatina, Health Technology Assessments, NHS Economic Evaluation Database. Para aceder aos artigos em texto completo, que não se obtiveram por outros meios recorreu-se ao Scielo - Scientific Electronic Library Online e ao Google Académico pela conjugação booleana de todos os descritores identificados:

#6 [#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5] (subject);

#7 [#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5] (title and abstract).

Nas bases de dados em que os descritores MeSH não eram utilizados como indexação, recorreu-se a seguinte fórmula booleana:

- Delirium AND haloperidol OR critical care OR intensive care OR adult

3) Foram analisados estudos adicionais extraídos das listas das referências bibliográficas de todos os estudos identificados.

Utilizou-se também o motor de busca da internet Google, com o objetivo de obter textos completos de alguns estudos.

A primeira amostra selecionada ficou composta por 817851 estudos, contudo, devido ao tamanho da amostragem foram aplicados limitadores de pesquisa, tendo apenas sido considerados os estudos que cumprissem os seguintes requisitos (Cf. Quadro1):

- Estudos publicados em Inglês, Espanhol e Português, sendo os demais excluídos;
- Estudos com data de publicação de Janeiro de 2005 até Março de 2015.

Quadro 1 - Estratégia de pesquisa

Frase Booleana	Artigos Identificados nas bases de Dados	Artigos identificados pela aplicação dos limitadores de pesquisa
(AB Delirium) AND (AB Haloperidol) OR (AB Critical Care) OR (AB intensive care) OR (SU Adult)	via EBSCO: CINAHL Complete (39829) MEDLINE Complete (100922) Database of Abstracts of Reviews of Effects (231) Cochrane Central Register of Controlled Trials (779) Cochrane Database of Systematic Reviews(779); Cochrane Methodology Register; Library Information Science & Technology Abstracts (3) MedicLatina (2753) Health Technology Assessments (208); NHS Economic Evaluation Database (192).	236

Perante a primeira pesquisa e aplicação de critérios de seleção, tornou-se necessária a aplicação de um teste de relevância preliminar para refinar a seleção inicial de artigos que foram analisados na íntegra, visto que esta primeira exclusão trata apenas de refinamento da amostra, sendo removidas somente aquelas referências que são óbvias de exclusão.

O Teste de Relevância I, tal como nos descreve Pereira e Bachion (2006), foi composto por uma lista clara de perguntas, nomeadamente:

- O estudo aborda o tema de interesse para a investigação?
- O estudo foi publicado no período selecionado para a investigação proposta pelos revisores do projeto de pesquisa de Revisão Sistemática?

- O estudo foi publicado em idioma selecionado para a investigação pelos revisores, e determinado no projeto de pesquisa de Revisão Sistemática?

- O estudo encontra-se disponível em *full text*, os autores podem ser contactados ou ser obtido por outras fontes?

- O estudo envolve seres humanos?

Quando qualquer pergunta tiver como resposta uma negação, o estudo foi excluído da revisão. Os estudos submetidos ao teste de relevância I foram novamente avaliados por dois investigadores de forma independente, chegando a 197 estudos.

Ao obter esta seleção foram analisados os artigos em texto completo com base na aplicação do método PICOD, apresentado no quadro 2, onde estão descritos os critérios de seleção seguidos.

Quadro 2 - Critérios de seleção de estudos

Critérios de seleção	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Participantes	Utentes adultos com 18 anos ou mais, em ambiente hospital de cuidados intensivos polivalentes, submetidos a ventilação mecânica	Utentes com antecedente de patologia psiquiátrica, de cuidados paliativos e extubados.
Intervenção	Utilização de haloperidol na profilaxia do delírio, em perfusão, bólus ou via oral.	
Comparações	“Standard care” e outras comparações enunciadas na literatura.	
Outcomes / Resultados	- Desenvolvimento de quadro de delírio; - Avaliação de incidência de delírio através de escalas validadas	
Desenho	- Estudos experimentais, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos controlados não-randomizados; e estudos quasi-experimentais, inclusive os estudos <i>antes-e-depois</i> e estudos <i>coorte</i> .	Outros estudos primários além dos estabelecidos nos critérios de inclusão. Estudos secundários.

Aplicados os critérios supramencionados, eliminados 179 estudos por aplicação dos critérios de inclusão e posteriormente, após a sua leitura na íntegra foram eliminados 14 (Cf. Apendice II). Ficam incluídos 4 estudos na revisão, de acordo com o esquema apresentado, perante o consenso, entre os revisores.

Após a identificação da necessidade da revisão, formulada a questão de investigação, identificada a literatura pertinente na área, localizados e selecionados os estudos, teve lugar a análise artigos selecionados, respeitando-se os passos preconizados por Higgins e Green, (2011) para elaboração de estudos de revisão sistemática, como se apresentou anteriormente.

4.2 ANÁLISE CRÍTICA DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Separadamente, os estudos selecionados foram avaliados pelos dois revisores antes da inclusão dos mesmos na revisão, sem que algum tivesse conhecimento dos resultados da análise do outro, em qualquer momento da sua realização, tal como descrevem Higgins e Green (2011).

Para proceder a análise crítica dos 4 estudos selecionados, tomou-se como instrumento de avaliação, para os estudos de desenho experimentais a “*Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado e controlado*” (Quadro 3), do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, que somente considera “estudos de qualidade” aqueles que são avaliados um score igual ou superior a 75% (Bugalho & Carneiro, 2004).

Quadro 3 – Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	N/A
1. A gama de indivíduos foi bem definida?	2	0	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	0	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?		1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS	S	?	N	N/A
15. A dimensão do efeito terapêutico foi importante?	2	1	0	n/a

16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a

Fonte: (Carneiro, 2008)

Guiados pelos critérios de avaliação crítica dos estudos apresentados em quadro, obteve-se um cálculo final (obtido através da duplicação do número de questões aplicáveis e multiplicando por 100, de modo a obter-se uma percentagem), que corresponde à classificação do estudo. Esta consiste na divisão do score total pelo score máximo possível pela soma dos scores de acordo com as respostas, afirmativas (score 2), possivelmente ou como pouco claras (score 1) e negativas (score 0) (Bugalho & Carneiro, 2004; Carneiro, 2008).

Os estudos que serviram de suporte à presente Revisão Sistemática da Literatura (cf. Anexo V) revelam uma classificação final de avaliação crítica superior a 75%.

Para os estudos com desenhos descritivo-correlacionais do tipo *cohort* a o “*JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort and Case-control studies*” (Quadro 4), cujos autores consideraram “estudos de qualidade” os que obtêm até um máximo de duas respostas negativas (Joanna Briggs Institute [JBI], 2012,2014).

Para a avaliação crítica utilizou-se o instrumento padronizado de *Colaboração Cochrane* através do software *Cochrane Collaboration’s Review Manager* (RevMan 5.2.8; <http://ims.cochrane.org/RevMan>).

Quadro 4 – JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort and Case-control studies.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A amostra é representativa da população em estudo (como um todo)?	2	1	0	n/a
2. Os utentes são semelhantes na sua condição/ doença?	2	1	0	n/a
3. O risco de erro foi minimizado em relação à seleção de casos e do controlo?	2	1	0	n/a
4. Os <i>confounding factors</i> foram identificados e declaradas estratégias para lidar com os mesmos?	2	1	0	n/a
5. Os resultados foram avaliados através de critérios objetivos?	2	1	0	n/a
6. Os utentes foram seguidos durante um período de tempo suficiente?	2	1	0	n/a
7. Os resultados dos utentes que se retiraram do estudo foram descritos e incluídos na análise?	2	1	0	n/a
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?	2	1	0	n/a
9. A análise estatística utilizada foi apropriada?	2	1	0	n/a

Fonte: Adaptado de JBI (2012; 2014).

Do consenso estabelecido entre os revisores assumiu-se que seriam considerados estudos de qualidade os que obtivessem pelo menos sete respostas positivas. Nesse sentido atestamos a qualidade do estudo avaliado.

Apos a análise da qualidade dos estudos seguiu-se a extração e sínteses de dados dos mesmos. Para o efeito, recorrendo ao instrumento “The Joanna Briggs Institute data extraction form for systematic review of experimental/observational studies” (cf. Anexo II), foram recolhidos os dados de cada estudo que incluem pormenores característicos sobre os objetivos, as intervenções, a população, os métodos do estudo, os resultados pertinentes para a questão em estudo.

Foram criadas tabelas onde são descritos os estudos incluídos e respetiva avaliação crítica da qualidade dos mesmos, resultado do consenso dos investigadores (Cf. Apêndice III), bem como para os estudos excluídos referindo o respetivo motivo (Cf. Apêndice II).

5- RESULTADOS

Dos 4 artigos selecionados, de acordo com os critérios de seleção, apresentam-se os seguintes resultados que foram posteriormente submetidos a análise. Todos os estudos identificados através do método explicado na secção anterior são RCT: (Wang et al., 2012; Girard et al., 2010; Page et al., 2013) à exceção do estudo de van der Boogaard, Schoonhoven, Achterberg, Hoeven e Pickkers (2013) que é um estudo de Cohort.

Os estudos selecionados encontram-se em língua estrangeira (inglês). Foram realizados em diferentes países: Holanda, China, Inglaterra e Reino Unido. Todos os artigos são recentes, com publicações entre 2010 e 2013.

No quadro seguinte (cf. Quadro 5) estão apresentados e descritos os estudos incluídos na revisão no que respeita à metodologia, participantes e intervenção/objetivos e resultados. O tipo de estudos realizado pelos autores justificaram a pertinência e possíveis contributos das investigações e apresentaram os respetivos métodos.

Quadro 5- Estudos incluídos na revisão sistemática

Autor/Ano País	Participantes	Título	Intervenções	Método	Análise crítica da qualidade
van den Boogaard et al., 2013 Holanda	177 Utentes de unidades de cuidados intensivos de Radboud University Nijmegen Medical Centre, Holanda durante 1 ano.	<i>“Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium”</i>	Administração de haloperidol 1mg 8/8 h ou 0.5mg 8/8 h endovenoso	Cohort	7 Pontos
Wang et al., 2012 China	457 Doentes, de 65 anos ou mais admitidos numa unidade de cuidados intensivos após não cirurgia cardíaca.	<i>“Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled</i>	Administração de haloperidol (0.5 mg endovenoso em bólus, seguida de perfusão contínua até 0.1 mg/h durante 12 horas; n = 229) ou placebo (n = 228), aleatoriamente	<i>Rand</i> <i>mizado,</i> <i>controla</i> <i>do</i> <i>duplam</i> <i>ente</i> <i>cego,</i> <i>controla</i> <i>do por</i> <i>placebo</i>	97.5

		<i>trial</i>	apos admissão na unidade.		
Girard et al. 2010 Inglaterra	101 Doentes sob ventilação mecânica de foro médico ou cirúrgico, de seis unidades de cuidados intensivos	<i>“Feasibility, Efficacy, and Safety of Antipsychotics for ICU Delirium: the MIND Randomized, Placebo-Controlled Trial”</i>	Administração de haloperidol ou ziprasidona ou placebo a cada 6 horas até 14 dias. Frequência de administração foi ajustado duas vezes por dia de acordo com o estado delírio, nível de sedação, e os efeitos secundários.	<i>Randomizado, duplamente cego, controlado por placebo</i>	95
Page et al. 2013 Reino Unido	141 Doentes críticos (≥18 anos) que necessitam de ventilação mecânica no prazo de 72 h após admissão	<i>“Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial”</i>	Administração de haloperidol 2 · 5 mg ou 0 · 9 % de soro fisiológico por via intravenosa a cada 8 h, no máximo de 14 dias de tratamento.	<i>Randomizado, controlado duplamente cego, controlado por placebo</i>	90

Os artigos referenciados anteriormente incidem sobre a problemática da prevenção do delírio em doentes de cuidados intensivos, recorrendo a medidas farmacológicas, nomeadamente ao uso do haloperidol. São referentes a estudos quantitativos que apresentam resultados mensuráveis. Serão expostos resultados considerados importantes para este estudo os que estiverem relacionados com a fase conceptual, fase metodológica e fase empírica. (Cf. Apêndice I)

van den Boogaard et al. (2013) avaliaram os efeitos da implementação de um protocolo de prevenção de delírio em pacientes, com alto risco de desenvolver delírio, em unidade de cuidados intensivos. Para o efeito realizaram um estudo antes / depois pela administração de haloperidol em doentes com um risco de delírio de $\geq 50\%$, ou com antecedentes de abuso de álcool ou demência. A avaliação foi focado principalmente na incidência delírio, dias sem presença de delírio e mortalidade em 28 dias. Os resultados do tratamento profilático foram comparados com um grupo controle histórico e um grupo presente que não recebeu tratamento profilático. A intervenção resultou numa menor

incidência delírio (65% vs. 75%, $p = 0,01$) e no aumento de dias sem presença de delírio (mediana de 20 dias (IQR 8-27) versus mediana 13 dias (3-27), $p = 0,003$) no grupo de intervenção em comparação com o grupo de controlo. Pelos resultados obtidos concluíram que a intervenção implementada tem efeitos benéficos, mas só poderão ser confirmados num estudo randomizado.

Wang et al. (2012) para avaliarem a eficácia e segurança a curto prazo de uma dose baixa de haloperidol endovenoso na prevenção delírio, realizou um estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo em dois centros idênticos de cuidados intensivos. Avaliou a incidência de delírio nos primeiros 7 dias após a cirurgia e posteriormente o tempo para o início do delírio, o número de dias sem presença de delírio, tempo de internamento na unidade, todas as causas de mortalidade em 28 dias e eventos adversos. O delírio foi avaliado usando a Escala de avaliação CAM-ICU- Confusion Assessment Method para a UCI. Concluíram que a administração profilática de curto prazo de baixas doses de haloperidol intravenoso diminuiu significativamente a incidência de delírio pós-operatório e que o tempo médio ao aparecimento de delírio, em número médio de dias livres de delírio foi significativamente mais longa.

Girard et al. (2010) para demonstrarem a viabilidade de anti-psicóticos para delírio em cuidados intensivos, testou a hipótese de que a sua utilização faria aumentar os dias de internamento sem presença de delírio. Para isso, num estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, para receber haloperidol ou ziprasidona ou placebo. A frequência de administração foi ajustada duas vezes por dia de acordo com o *status* de delírio, nível de sedação e efeitos colaterais. Avaliou também o impacto da intervenção sobre os dias de internamento sem ventilação, tempo de internamento no hospital e mortalidade. Concluiu que o tratamento com anti psicóticos não diminuiu o número de dias sem delírio ou coma nem aumentou os efeitos adversos.

Page et al. (2013) tiveram como objetivo determinar se o tratamento precoce com haloperidol diminuía o número de dias de internamento com incidência de delírio. Para o efeito realizou um estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo. Os seus resultados não apoiam a hipótese de que o haloperidol modifica duração do número de dias sem presença de delírio, embora possa ser usado com segurança e deva ser utilizado para a gestão a curto prazo da agitação aguda.

Em todos os estudos o número e características da amostra de indivíduos em estudo foi bem definida. Todos incidiram sobre a intervenção - administração de doses de haloperidol -, em grupos previamente selecionados. Contudo os grupos de controlo foram

variando consoante o tipo de estudo.

5.1 – META-ANÁLISE DOS RESULTADOS

A comparação da eficácia da utilização de haloperidol em utentes de cuidados intensivos na prevenção de delírio, com o grupo de controlo, foi realizada através de uma metanálise das incidências do delírio em ambos os grupos (com o seu uso e com placebo).

Com o objetivo de verificar a existência de heterogeneidade entre os estudos, procedeu-se ao cálculo do teste Q de Cochran e o I^2 de Higgins & Thompson, assentando no pressuposto que um valor de I^2 próximo de 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo de 25% indica baixa heterogeneidade, próximo de 50% indica heterogeneidade moderada e próximo de 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos. Os valores de I^2 mais elevados que assinalam um alto nível de heterogeneidade (>75%) a adequação do agrupamento foi cuidadosamente considerado (Higgins, Thompson, Deeks & Altman, 2003; Santos & Cunha, 2013).

Assumindo a existência de algum nível de heterogeneidade clínica que não é passível de ser controlada, adotou-se o modelo de efeitos aleatórios para a realização da meta-análise, que considera que o efeito de interesse, não é o mesmo em todos os estudos. Para este modelo os estudos que fazem parte da meta-análise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos e cria resultados combinados com maior intervalo de confiança, daí serem os mais recomendados. São no entanto criticados por atribuírem maior peso a estudos menores (Santos & Cunha, 2013).

Foi utilizado o método estatístico Mantel-Haenszel e os dados dicotómicos foram expressos em risco relativo com intervalo de confiança de 95% (IC).

O risco de viés dos estudos incluídos foi analisado através do “the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias” (Higgins & Green, 2011) com objetivo de atestar a medição da qualidade dos estudos incluídos, como demonstramos na figura seguinte, que o sumaria e que apresenta todas as decisões em tabulação cruzada por estudo incluído (cf. Figura 1).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Girard et al. 2010	+	+	+	?	+	+	+
Page et al., 2013	+	+	+	?	+	+	+
van den Boogaard et al., 2013	-	+	-	-	+	+	+
Wang et al., 2012	+	+	+	?	+	+	+

Figura 1 – Resumo do risco de erro de acordo com a avaliação crítica dos revisores.

O peso, em porcentagem, de todos os estudos para cada domínio (cf. Figura 3) é também apresentado a seguir.

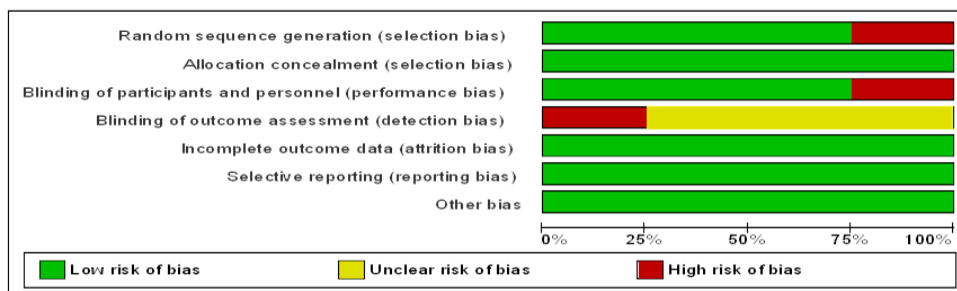


Figura 3- Porcentagem de todos os estudos para cada domínio

Foram, portanto, incluídos três estudos na meta-análise, onde se comparam as incidências do delírio com a utilização de haloperidol e do placebo/ *standard care*, perfazendo dois RCT e um estudo cohort envolvendo um total de 1074 utentes. (Cf. Gráfico 1). Não foi incluído o estudo de Girard et al. , dada a existência de mais que uma intervenção ou utilização de mais do que um anti psicótico ou mais grupos comparativos.

Assim, através da análise dos resultados da meta-análise e do respetivo *forest plot* podemos inferir que, como o resultado combinado da meta-análise toca a linha vertical, não existe significância estatística. Todavia, devemos salientar que existe um efeito benéfico no grupo que utilizou o haloperidol embora não exista significância estatística o que é corroborado pelo valor do resultado metanalítico (RR=0.91, IC 95%=0.65-1.27; $p=0.58$). Do estudo da heterogeneidade podemos inferir que esta é estatisticamente significativa e que se classifica como alta ($Tau^2=0.07$, $X^2=19.8$, $df=2$, $p<0.0001$; $I^2=90\%$).

Também foi testado se o desenho dos estudos incluídos no nosso *corpus* influenciou a medida metanalítica total. Para isso realizámos uma meta-análise por subgrupos (estratificada para estudos RCT e para estudos cohort) analisando as diferenças.

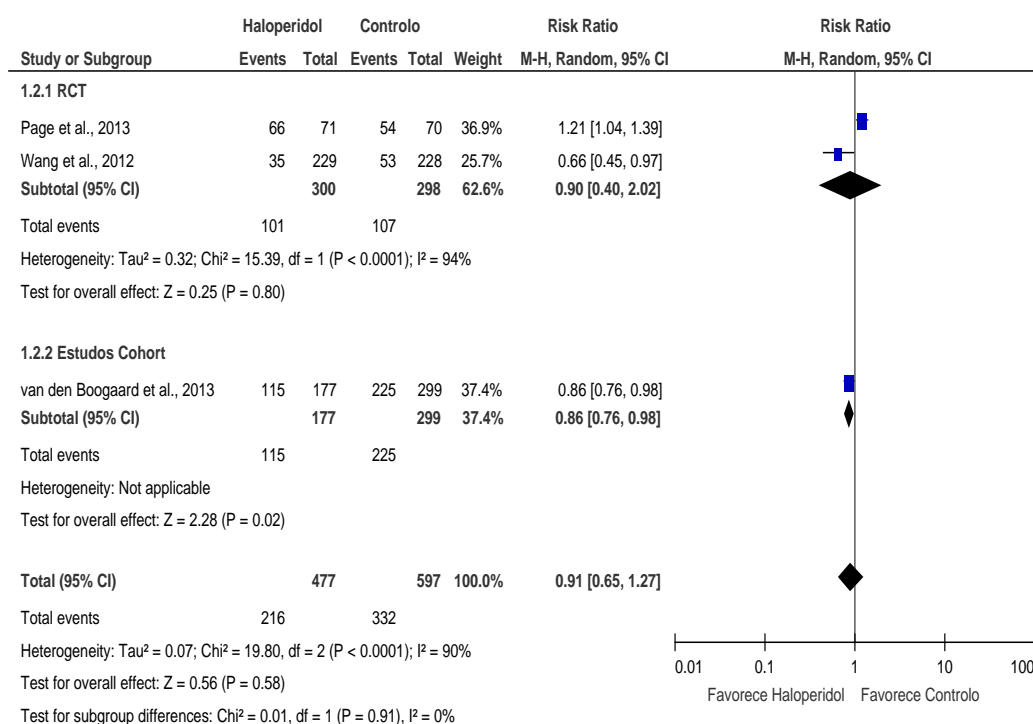


Gráfico 1 – *Forest plot* da comparação do haloperidol versus placebo para o *outcome* incidência do delírio por subgrupos de desenho dos estudos incluídos.

Os resultados ($X^2=0.01$, $df=1$, $p=0.91$; $I^2=0\%$) sugerem não existir heterogeneidade entre os subgrupos pelo que se pode aceitar a integração metanalítica do estudo realizado van den Boogaard et al. (2013) assumindo-se que este procedimento não trará heterogeneidade estatística relevante para os nossos resultados.

6- DISCUSSÃO

Os resultados obtidos após análise dos estudos selecionados, de acordo com os critérios de seleção estabelecidos para o efeito, foram apresentados. O passo seguinte será a sua discussão, refletindo sobre os aspetos metodológicos condicionados à própria qualidade da revisão e respetiva meta-análise, a validade das suas conclusões e inferências. Os principais resultados encontrados serão discutidos, explorando as diferenças encontradas e da exequibilidade dos resultados.

Após a avaliação dos estudos pelas grelhas de avaliação do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, anteriormente referida, podem ser considerados “estudos de qualidade” porque obtiveram um score igual ou superior a 75%. Considerando alguns aspetos que surgiram da utilização do “the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias”, do risco de viés e pela semelhança dos estudos ousámos realizar a meta-análise.

Os estudos incluídos são dois RCT e um estudo *Cohort* e, com base nas orientações de classificação desenvolvidas por Joanna Briggs Institut sobre os níveis de evidência e graus de recomendação, o nível de evidência apurado é o 1.B. Os nossos resultados diferem das orientações referenciadas por Barr et al (2013).

Analisando os nossos resultados, podemos inferir que existe um efeito benéfico na utilização do haloperidol na prevenção de incidência de delírio (RR=0.91, IC 95%=0.65-1.27; $p=0.58$), embora não exista significância estatística o que é corroborado pelo valor do resultado metanalítico.

Do estudo da heterogeneidade podemos inferir que esta é estatisticamente significativa e que se classifica como alta ($Tau^2=0.07$, $X^2=19.8$, $df=2$, $p<0.0001$; $I^2=90\%$), que poderá dever-se a vários fatores. Apesar de todos os estudos incluídos reunirem os critérios de inclusão predefinidos neste trabalho, existem algumas características relativas a qualidade metodológica (heterogeneidade metodológica) ou às especificidades de cada estudo, que podem ter influenciado os resultados dos mesmos, nomeadamente, a fórmula, concentração e via de administração do fármaco, as características dos elementos (doentes) incluídos nas amostras do estudos, a utilização de escalas de avaliação de delírio, dor e agitação, ou avaliação de propensão para o delírio.

O haloperidol é usualmente administrado por via intravenosa intermitente em cuidados intensivos. Nos estudos selecionados a forma de administração foi variando. Wang et al. (2010) justificando a baixa biodisponibilidade após administração oral, no seu estudo optaram por uma infusão intravenosa contínua de haloperidol, com objetivo de obter uma concentração sérica consistente, por um período muito mais curto e profilático, em contraste com outros estudos como Kalisvaart et al. (2005) que optou pela via oral ou Girand et al (2010). Estes últimos apontam como causa para os baixos níveis de eficácia do tratamento, o fato de as alterações na absorção de devido à doença crítica podem ter diminuído concentrações circulantes da droga em estudo.

Wang et al, 2010 não realizaram testes cognitivos e psiquiátricos como depressão, comprometimento cognitivo e demência que podem influenciar a ocorrência de delírio pós-operatório, diluindo o efeito profilático de haloperidol em pacientes com alta probabilidade de desenvolver delírio. No entanto, porque este foi um estudo randomizado e controlado, é expectável que estas variáveis se apresentam igualmente nos dois grupos. Já Girand et al (2010) limitaram um grupo bem definido da amostra onde excluíram vários fatores que poderiam influenciar por si o estado cognitivo ou precipitação de delírio, demência e disfunção cognitiva foram identificadas usando escalas de avaliação apropriados. O tamanho de amostra era pequeno e não se verificou presença de um protocolo de sedação padronizado.

Apesar de não protocolado nem obrigatório em todos os participantes, no estudo de Girand et al (2010) foram realizadas intervenções não-farmacológicas para prevenir ou tratar o delírio, que segundo os resultados de Hipp e Ely (2012) são bastante eficazes na sua prevenção e incidência, o que pode ter influenciado os resultados.

No estudo de Page et al (2013) existiu um protocolo de sedação bem definido, consoante a avaliação da escala de RASS, considerando também a preocupação com a analgesia, gerida de forma subjetiva, sem recurso a uma escala de dor formal. Medidas não farmacológicas também foram incluídas. O delírio foi avaliado utilizando o CAM-ICU 4 vezes por dia, sendo que a condição de ausência de delírio só era considerada se todas as avaliações fossem negativas. Neste estudo, o tratamento precoce com haloperidol não modifica a prevalência ou a duração do delírio, contudo constatou-se que pode reduzir a necessidade de sedativos. O estudo tem várias limitações nomeadamente por ser realizado num único local, embora a população de pacientes foi amplamente representativa da população geral de ICU. Pode ter havido um desequilíbrio de fatores de risco para o qual os dados não foram identificados, embora isso não afete diretamente um estudo randomizado.

Agitação continua a ser a motivação mais comum para uso de haloperidol em doentes críticos (considerando que a RASS de +2 ou mais no grupo que recebeu o haloperidol em comparação com aqueles que receberam placebo). Assim, o haloperidol é um agente útil para gestão de agitação, apesar de não ter nenhum efeito no delírio.

Estudos em doentes críticos usando o haloperidol são limitados na qualidade. As recentes diretrizes de prática clínica de dor, agitação e delírio, de Barr et al. (2013), concluíram que nenhuma recomendação poderia ser feita em relação ao uso de haloperidol para prevenir ou tratar o delírio em doentes de UCI, dado não haver dados convincentes que o demonstrem.

van den Boogaard et al. (2013) no seu estudo antes e depois parece mostrar que profilaxia de haloperidol de baixa dose, em doentes críticos, podem ter efeitos benéficos. A incidência de delírio real foi de 65% no grupo de intervenção, em comparação com 75% no grupo controle ($P = 0,01$). O número de dias sem delírio foi significativamente maior no grupo de intervenção (mediana 20 dias (intervalo interquartil 8-27) versus mediana 13 dias (3-27) ($P = 0,003$) embora este estudo tenha limitações quanto ao seu desenho.

Van der Boorgard et al (2013) recorrendo a uma escala desenhada pelos mesmos, de previsão de delírio com um alto valor preditivo- PREDELIRIC modelo composto por 10 preditores, sugerem que quanto maior o risco previsto, maior a eficácia da profilaxia com haloperidol. Os doentes do foro médico beneficiam mais que os cirúrgicos, fato que pode ser devido o maior risco de delírio nesses pacientes, ou as diferenças no mecanismo subjacente de delírio.

Importante, durante o estudo completo não havia nenhuma mudança importante na política médica para analgesia, bem como para sedação, ilustrada por dezenas RASS semelhantes nos dois grupos. Portanto, parece improvável que viés dependente do tempo desempenharam um papel importante no estudo. Contudo o desenho do estudo é limitador para garantir conclusões, emergindo a necessidade de um RCT.

Serafim et al. (2015) numa revisão sistemática sobre a prevenção farmacológica e tratamento de delírio em doentes de UCI referem que o impacto das intervenções no tempo de internamento em UCI variou significativamente entre os diferentes estudos, mas nenhuma intervenção foi eficaz nem associada a uma significativa redução da mesma. Contudo, nenhum estudo descrito teve efeito significativo no tratamento de delírio em UCI, nem realizou um acompanhamento a longo prazo para avaliar o impacto do seu tratamento no comprometimento cognitivo e funcional.

Patel, Poston, Pohlman, Hall JB & Kress (2014) defendem que o nem sempre o delírio é o mesmo e as suas consequências variam de acordo com características específicas, nomeadamente, a sua duração ou persistência.

Troglič et al (2015) numa revisão sistemática de estratégias de implementação para avaliação, prevenção e gestão de delírio em UCI e o seu impacto sobre os resultados clínicos mostram que programas que incluam avaliação, prevenção e gestão de delírio de UCI podem melhorar a sua eficácia quando não só profissionais de saúde são direcionados para a mudança comportamental, mas também mudanças organizacionais são empregadas. A gestão de delírio deve ser integrada com a gestão da dor e de agitação (PAD), em associação com estratégias como despertar e mobilização precoce, treinos respiratórios (bundle ABCDE).

7- CONCLUSÕES

Zelar pela excelência dos cuidados, especialmente ao doente de cuidados intensivos é, ou deverá ser, mais que um dever, uma missão para a equipa multidisciplinar. O foco dos cuidados deve ser o doente, de forma holística, estabelecendo prioridades de intervenção mas nunca descorando a função cerebral.

Identificados os fatores desencadeantes de delírio, inevitavelmente presentes na maioria dos doentes, quer pelos seus antecedentes pessoais, quer pela complexidade dos tratamentos e cuidados a que são sujeitos e os seus efeitos iatrogénicos (fato comum a maioria dos doente internados em UCI), a equipa deverá focar-se na sua prevenção, dada a grande probabilidade de este acontecer. As estratégias a utilizar para o efeito tem sido alvo de investigação pela comunidade científica.

Os efeitos cognitivos negativos resultantes do internamento por doença crítica continuam a ganhar reconhecimento e representam um espaço propício para dar continuidade à investigação.

Com base na evidência dos quatro estudos selecionados sobre a problemática da prevenção delírio em cuidados intensivos, conseguiu-se responder à questão de investigação orientadora desta revisão sistemática de literatura com meta análise. Existe um efeito benéfico nos grupos que utilizaram o haloperidol, na prevenção ou aumento de dias com ausência de delírio, embora não exista significância estatística, o que é corroborado pelo valor meta-analítico (RR=0.91, IC 95%=0.65-1.27; $p=0.58$).

Destaca-se que, apesar da limitação respeitante à exclusão de outras bases de dados, consideradas relevantes neste âmbito, não se considera improdutivo este trabalho. Pelo contrário, a sua concretização é grandemente proveitosa por abordar um tema onde é necessário investir-se mais. Há uma carência de uma maior preocupação por esta área, para que se possa aperfeiçoar a prática clínica no âmbito do delírio.

Implicações para a prática

Torna-se fundamental que os profissionais de saúde que trabalham na área, estejam mais sensibilizados para os fatores de incidência da síndrome confusional aguda e que

contribuam com a intervenção destinada à prevenção recorrendo às estratégias farmacológicas e não farmacológicas descritas na literatura.

O enfermeiro especialista em Enfermagem de Médico-cirúrgica é um profissional competente, que deve atuar na defesa da integridade do doente crítico, estando mais atento para a avaliação da dor, da agitação e delírio, alertando e incentivando a equipa multidisciplinar para o mesmo.

Apesar de a prescrição de terapêutica farmacológica ser da responsabilidade do médico assistente, cabe ao enfermeiro especialista divulgar e partilhar a informação e as recomendações identificadas neste estudo, com vista a melhoria contínua dos cuidados. A sensibilização para a problemática do delírio é um dever de qualquer enfermeiro competente.

Na prática urge a criação de protocolos de atuação para a gestão da dor, agitação e delírio, recorrendo a recomendações devidamente fundamentadas e baseadas na evidência científica, onde a prevenção pode ser incluída.

A consciencialização das complicações para a qualidade de vida do doente, associadas ao desenvolvimento do quadro de delírio, deve despertar ainda mais para a importância do recurso a estas estratégias.

Implicações para a investigação

Refletindo sobre os objetivos identificados para neste trabalho, considera-se que foram encontradas algumas limitações, especialmente, pela escassez de investigações estudos que envolvessem a temática em questão. Tal como foi sugestão, dos estudos referenciados ao longo do trabalho, sugere-se maior investigação sobre a prevenção do delírio, especialmente com RCT multicêntricos, devidamente elaborados para comparar os benefícios clínicos e relação custo-eficácia dos diferentes fármacos anti psicóticos.

São necessários RCT que confirmem a aplicação de um protocolo de atuação para a prevenção do delírio, gestão eficaz da dor e agitação do doente, numa tríade constante, com intervenções padronizadas para a avaliação (recorrendo a escalas devidamente identificadas) e intervenção.

Sugerem-se mais pesquisas para determinar se as estratégias ativas para minimizar ou tratar anormalidades cognitivas, durante o tempo de permanência nas UCI, traduzem resultados que evidenciem melhor função cognitiva dos doentes a longo prazo, assim como

novas investigações no sentido de justificar o investimento nos recursos humanos especializados, devidamente formados, para o cuidado do doente crítico individualizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barr J., et al. (2013, Janeiro). *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. American college of critical care medicine. *Critical care medicine*, Volume 41. Nº 1 pp. 263–306.
- Brummel, N. E. et al. (2014,February). *Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation*. *Critical care medicine*. volume 42. Nº 2 pp.369-377. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a645bd.
- Bugalho, A. & Carneiro, A. (2004). *Intervenções para Aumentar a Adesão Terapêutica em Patologias Crônicas*. 1.ª Edição. Lisboa: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. ISSN 1074-308.
- Carneiro, A. (2008). Como avaliar a investigação clínica: O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *J. Port Gastrenterol*, Nº 15(1), pp.30-36. ISSN 0872-8178.
- Carvalho, J., Almeida, A., & Gusmao-Flores. (2013). Escalas de avaliação de delirium em pacientes graves: revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25 (2), pp.148-154. <https://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20130026>
- Devlin J., Fraser, G., Kanji S. & Riker R. (2001, December). *Sedation assessment in critically ill adults*. *The Annals of Pharmacotherapy*. Volume 35. p.1624-1632.
- Dotson, B. (2010, June 15): *Daily interruption of sedation in patients treated with mechanical ventilation*. *American Journal of Health-System Pharmacy* Vol. 67 nº12 p. 1002-1006 doi: 10.2146/ajhp090134
- Ely E. W., et al. (2004): Current opinions on the importance, diagnosis and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 health professionals. *Critical care medicine*, Volume 32 Nº2. pp. 106-112
- Ferri, F., (2015). *Ferri's clinical advisor*. copyright © 2015. Elsevier inc –consultado a 19 de janeiro, <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-c20100683209>
- Girard, T. et al. (2010, February). *Feasibility, Efficacy, and Safety of Antipsychotics for ICU Delirium: the MIND Randomized, Placebo-Controlled Trial*. *Critical Care Medicine*. Volume 38 Nº2: pp.428–437.

- Goodwin H., Lewin J. & Mirski, M. (2012). "Cooperative sedation": optimizing comfort while maximizing systemic and neurological function. *Critical care* 16:217
doi:10.1186/cc11231
- Hipp D. & Ely E. (2012): *Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients*. *Neurotherapeutics* N° 9(1) pp.158-175 doi: 10.1007/s13311-011-0102-9
- Higgins, J.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J. & Altman, D.G. (2003). Measuring in consistency in meta-analysis. *BMJ*, 327, 557–60.
- Higgins, J.P.T. & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. London: The Cochrane Collaboration. Acedido em <http://www.cochrane-handbook.org>.
- Huai, J. & Ye X. M. (2014). *A meta-analysis of critically ill patients reveals several risk factors for delirium*. *Hospital general psychiatry* N° 36. issue 5. Pp. 488-496.
- Hughes C. G., Ely E.W. & Pandharipande P. P. (2011, Janeiro). Management of pain, anxiety and delirium. *Critical care*. sexta edição 205, pp.1492-149.
- Inouye S. K. (2006): *Delirium in older persons*. *New england journal medicine* N° 354. pp. 1157-1165. doi:10.1186/cc6148
- Jacobi J., et al. (2002). *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult*. *Critical care medicine* Volume 30 n°1. p.119–141.
- Joanna Briggs Institute. (2012). *User Manual: Version 5.0 System for the Unified Management, Assessment and Review of Information*. The Joanna Briggs Institute. Acedido em <http://www.nursingcenter.com/evidencebasedpracticenetwork/Home/JBI@LWW/JBI-SUMARI.aspx?id=1917714>.
- Joanna Briggs Institute. (2013). *The JBI Approach – Levels of Evidence and Grades of Recommendation*. The Joanna Briggs Institute. Acedido em <http://joannabriggs.org/jbiapproach.html#tabbed-nav=Grades-of-Recommendation>.
- Joanna Briggs Institute. (2014). *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition*. Australia: The Joanna Briggs Institute/ The University of Adelaide. ISBN: 978-1-920684-11-2.
- Junior A., Neto R, Figueiredo W., & Park M. (2008). Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Medical Journal*, 126(4), 215-219.

- Kalisvaart K., et al. (2005). *Haloperidol prophylaxis for hip surgery elderly patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled*. American geriatric society n°53: pp. 1658-1666
- Mendez M. F. & Kremen S. A. (2012). *Neurology in Clinical Practice. Chapter 4 Delirium*. Elsevier. p. 26-36. Doi: 10.1016/b978-1-4377-0434-1.00004-9
- Milbrandt E, K. et al. (2005). *Haloperidol use is associated with shorter hospital mortality in patients under mechanical ventilation*. Critical care medicine N° 33. pp. 226-285. doi: 10.1097/01.CCM.0000150743.16005.9A
- Morandi A. et al. (2008, October). *Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients*. Intensive care medicine, 2008, Volume 34, Issue 10, pp 1907-1915. doi 10.1007/s00134-008-1177-6
- Morandi, A., Hughes, C. G., Girard, T. D., McAuley, D. F., Ely, E. W., & Pandharipande, P. P. (2011). *Statins and Brain Dysfunction: A Hypothesis to Reduce the Burden of Cognitive Impairment in Patients Who Are Critically Ill*. *Chest*, 140(3). pp.580–585. <http://doi.org/10.1378/chest.10-3065>
- Page, V. et al. (2013, September): *Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *TheLancet.com/respiratory* Volume3, N°1: pp515–523.
- Pandharipande P. P., Patel M. B. & Barr J. (2014). *Management of pain, agitation, and delirium in critically ill patients*. Review article - *Polskie archiwum medycyny wewnętrzej*, 124 (3) p.114-123. PMID:24424616
- Patel S.B., Poston J.T., Pohlman A., Hall J.B. & Kress J. (2014): *Rapidly Reversible, Sedation-related Delirium versus Persistent Delirium in the Intensive Care Unit*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 189, No. 6. pp. 658-665. doi: [10.1164/rccm.201310-1815OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1815OC)
- Peitz G. J., Balas M.C., Olsen K.M., Pun B.T. & Ely E.W. (2013, September). *Top 10 myths regarding sedation and delirium in the ICU*. *Critical care medicine*. volume 41. number 9 (suppl.)p. s46- s56. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a168f5
- Pereira, A.L. & Bachion, M.M. (2006). *Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência*. *Revista Gaúcha Enfermagem*, Porto Alegre (RS), 27(4), pp.491-498.

- Pinto, F.J., (2011, Junho). *Sedação e Analgesia em Unidades de Cuidados Intensivos em Portugal – resultados de um inquérito nacional*. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar / Centro Hospitalar do Porto. Universidade do Porto.
- Povinelli, et al. (2008, Julho). *Delírio no paciente idoso*. Revista Brasileira Medicina. v.65, n.supl.1, p:27-32.
- Pun, B. T. & Ely W., (2007): *The importance of diagnosing and managing ICU Delirium*. Chest 132(2). Pp.624-636. doi:10.1378/chest.06-1795
- Reischies F. M. et al (2005, February): *Electrophysiological and neuropsychological analysis of a delirious state: the role of the anterior cingulate gyrus*. Psychiatry Magazine; Volume138. pp. 171-181
- Salluh J. et al. (2010). *Delirium in critical care epidemiology (decca): an international study*. Critical Care, 14: pp. R210 doi:10.1186/cc9333
- Santos, E. & Cunha, M. (2013): *Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas*. *Millenium*. (Janeiro/junho) Viseu. ISSN 1647-662X, 44, 85-98. Acedido em: <http://www.ipv.pt/millenium/Millenium44/7.pdf>
- Serafim, R. B. et al. (2015). *Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review*. *Journal of Critical Care*, Volume30 nº4, pp799-807. doi:10.1016/j.jcrc.2015.04.005
- Sessler C. et al (2002). *The Richmond Agitation–Sedation Scale*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 166, Nº 10. pp.1338-1344. doi: [10.1164/rccm.2107138](http://doi.org/10.1164/rccm.2107138)
- Sessler, C. N., Jo Grap, M., & Ramsay, M. A. (2008). *Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit*. *Critical Care*, 12 (Suppl 3), S2. <http://doi.org/10.1186/cc6148>
- Sessler C. & Varney k. (2008): *Patient-focused sedation and analgesia in the ICU*. Chest 133(2):p. 552–565
- Sociedade portuguesa de cuidados intensivos e comissão da competência em emergência médica da ordem dos médicos (2008). *Transporte de Doentes Críticos – Recomendações*. Lisboa, Acedido em http://www.spci.pt/docs/guiatransporte/9764_miolo.pdf
- Trogrlič, Z., et al. (2015). *A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical*

outcomes. *Critical Care*, Volume 19(1) pp.157-167. <http://doi.org/10.1186/s13054-015-0886-9>

Urden, L. et al. (2008). *Theilan's Enfermagem de Cuidados Intensivos: diagnóstico e Intervenção*. 5ª Edição, Lisboa, Lusodidactica, 1265p. ISBN 978-989-8075-08-6

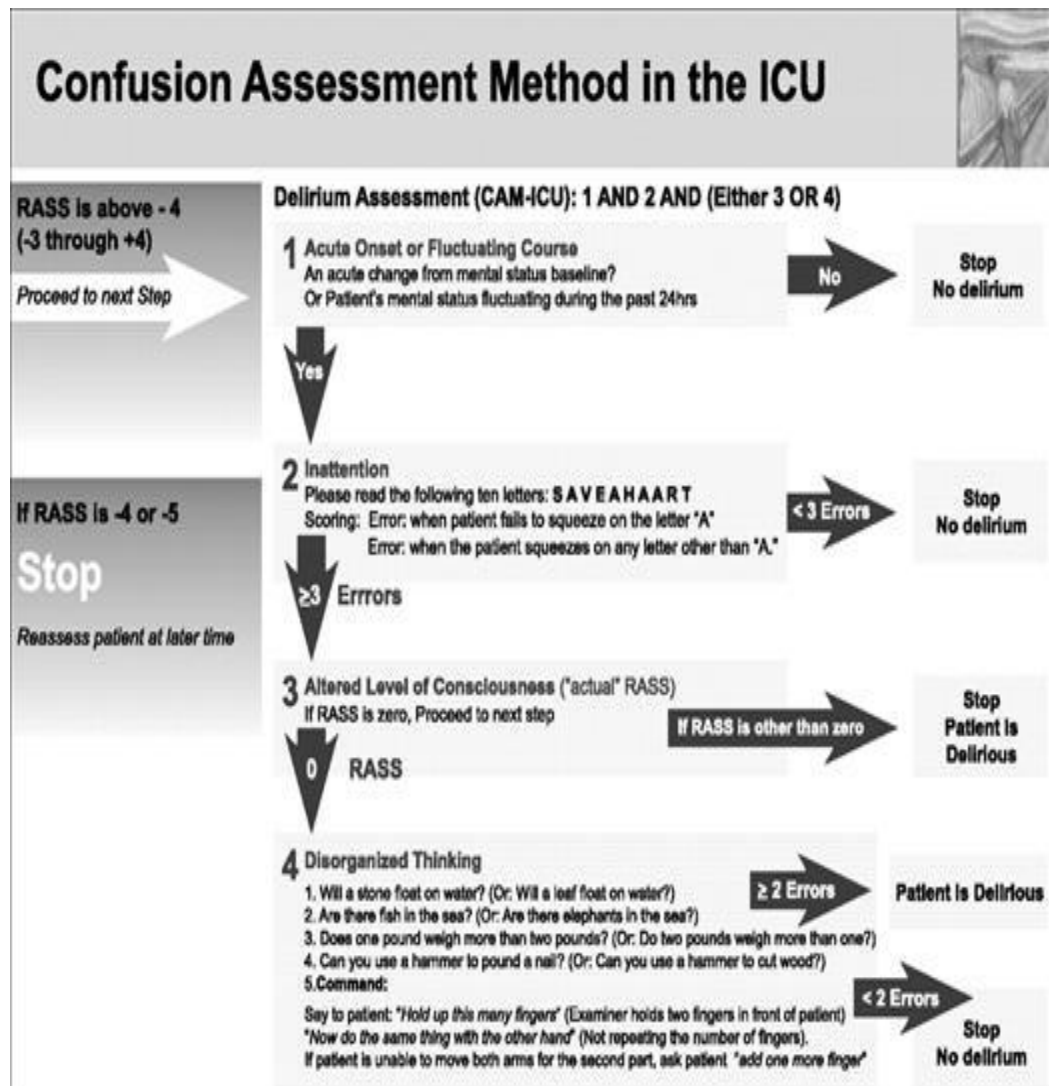
van der Boogaard, M.; Schoonhoven, L. ; Achterberg, T. ; Hoeven J. ;Pickkers, P. (2013, January). *Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium*. *Critical Care* Volume 17 nº9. doi: 10.1186/cc11933.

Wang, W; et al (2012). *Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial*. *Critical Care Medicine*. Vol. 40, No.3. pp. 731-739

Zaal, I. J., & Slooter, A. C. (2012, July). *Delirium in critically ill patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management*. *Therapy In Practice- Drugs*. Volume 72, Issue 11, pp 1457-1471.

Anexos

Anexo I – Escalas de avaliação de Delírio (ECDSC e CAM-UCI)



Fonte: Vasilevskis EE, Ely E, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. *Chest* (2010)

Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)

<ul style="list-style-type: none"> • Score your patient over the entire shift. Components don't all need to be present at the same time. • Components #1 through #4 require a focused bedside patient assessment. This cannot be completed when the patient is deeply sedated or comatose (i.e., SAS = 1 or 2; RASS = -4 or -5). • Components #5 through #8 are based on observations throughout the entire shift. Information from the prior 24 hours (i.e., from prior 1-2 nursing shifts) should be obtained for components #7 and #8. 			
1. Altered level of consciousness			
Deep sedation/coma over entire shift [SAS= 1, 2; RASS = -4,-5]	= Not assessable	No	0
Agitation [SAS = 5, 6, or 7; RASS= 1-4] at any point	= 1 point	1	Yes
Normal wakefulness [SAS = 4; RASS = 0] over the entire shift	= 0 points		
Light sedation [SAS = 3; RASS= -1, -2, -3]	= 1 point (if no recent sedatives) = 0 points (if recent sedatives)		
2. Inattention			
Difficulty following instructions or conversation; easily distracted by external stimuli. Will not reliably squeeze hands to spoken letter "A": S A V E A H A A R T		No	0
		1	Yes
3. Disorientation			
In addition to name, place, and date, does the patient recognize ICU caregivers? Does patient know what kind of place they are in? (List examples such as dentist's office, home, work, hospital.)		No	0
		1	Yes
4. Hallucination, delusion, or psychosis			
Ask the patient if they are having hallucinations or delusions (e.g., trying to catch an object that isn't there). Are they afraid of the people or things around them?		No	0
		1	Yes
5. Psychomotor agitation or retardation			
EITHER: Hyperactivity requiring the use of sedative drugs or restraints to control potentially dangerous behavior (e.g., pulling IV lines out or hitting staff). OR: Hypoactive or clinically noticeable psychomotor slowing or retardation.		No	0
		1	Yes
6. Inappropriate speech or mood			
Patient displays inappropriate emotion, disorganized or incoherent speech, sexual or inappropriate interactions, or is apathetic or overly demanding.		No	0
		1	Yes
7. Sleep-wake cycle disturbance			
EITHER: Frequent awakening/<4 hours sleep at night. OR: Sleeping during much of the day.		No	0
		1	Yes
8. Symptom fluctuation			
Fluctuation of any of the above symptoms over a 24-hour period.		No	0
		1	Yes
TOTAL SHIFT SCORE (Min 0 – Max 8)			

Fonte: Vasilevskis EE, Ely E, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. Chest (2010)

**Anexo II – JBI data extraction form for systematic review of
experimental/observational studies**

Reviewer _____ Date _____
 Author _____ Year _____
 Journal _____ Record Number _____

Included studies RCT Quasi-RCT Longitudinal
 Retrospective Observational Other _____

Participants

Setting _____

Population _____

Interventions

Intervention 1 _____

Intervention 2 _____

Intervention 3 _____

Clinical outcome measures

Outcome Description	Scale/measure

Meta-analysis results**Dichotomous data**

Outcome	Intervention () number / total number	Intervention () number / total number	Statistic Combined measure (CI)

Continuous data

Outcome	Intervention () number / total number	Intervention () number / total number	Statistic Combined measure (CI)

Summary of Narrative Results

Authors Conclusions

Comments

Apêndices

Apêndice I – Características dos estudos incluídos

Wang, W; Li, HL; Wang, DX; Zhu, X; Li, SL; Yao, GQ; Chen, KS; Gu, XE; Zhu, SN: (2012): *Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial*. *Critical Care Medicine*. Vol. 40, No.

3

Objectivo	Avaliar a eficácia e segurança a curto prazo de uma dose baixa de haloperidol intravenoso para a prevenção delírio
Participantes	457 pacientes 65 anos ou mais velhos que foram internados em unidade de terapia intensiva após cirurgia não cardíaca
Intervenções	Administração de haloperidol (0.5 mg endovenoso em bólus, seguida de perfusão continua ate 0.1 mg/h durante 12 horas; n = 229) ou placebo (n = 228), aleatoriamente apos admissão na unidade
Método	Estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo
Resultados	<p>- A incidência de delírio durante os primeiros 7 dias após a cirurgia foi de 15,3% (35/229) no grupo de haloperidol e 23,2% (53/228) no grupo controle (p = .031. O tempo médio de início de delírio e o número médio de dias de delírio livre foram significativamente mais longo (6,2 dias [intervalo de confiança de 95% 5.9_6.4] vs 5,7 dias _95% intervalo de confiança 5.4_6.0; _ p. = .021; e 6,8 dias 0,5 vs 6,7 _ dias 0,8; p = .027, respectivamente).</p> <p>- O Tempo de internamento na unidade de cuidados intensivos foi significativamente menor (21.3 hrs _95% intervalo de confiança 20.3_22.2_ vs 23,0 hrs _95% intervalo de confiança 20,9 – 25,1]; p = .024) no grupo de haloperidol do que no grupo controle.</p> <p>- Não houve diferença significativa no que diz respeito a mortalidade 28 dias entre os dois grupos (0,9% [2/229] vs. 2,6% [6/228]; p = .175. Sem efeitos secundários relacionados com a droga foram documentados.</p>
Conclusões	A administração profilática de baixa dose de haloperidol por via intravenosa, diminuiu significativamente a incidência de delírio durante os primeiros 7 dias de pós-operatório. Ela atrasou também significativamente o aparecimento de delírio pós-operatório.
Implicações para a pratica/ investigação	Um ligeiro aumento de dias sem delírio-free e uma ligeira diminuição no tempo de internamento em ICU sugerem a realização de mais investigação.

Girard, T. ; Pandharipande P. ; Carson, S. ; Schmidt, G. ; Wright P. ; Canonico, B.; Pun, B.; Thompson, J. ; Shintani, A. ; Meltzer M.; Bernard, G. ; Dittus, R.; Ely, W. (2010): *Feasibility, Efficacy, and Safety of Antipsychotics for ICU Delirium: the MIND Randomized, Placebo-Controlled Trial*. *Critical Care Medicine*. February 38(2): 428–437.

Objetivo	Demonstrar a viabilidade dos anti psicóticos para delírio em doentes de UCI e o seu efeito no aumento de dias de internamento sem presença de delírio
Participantes	101 Doentes sob ventilação mecânica de foro médico ou cirúrgico, de seis unidades de cuidados intensivos
Intervenções	Administração de haloperidol ou ziprasidona ou placebo a cada 6 horas até 14 dias. A frequência de administração foi ajustada duas vezes por dia de acordo com o estado delírio, nível de sedação, e os efeitos secundários. Avaliação duas vezes ao dia de disfunção cerebral aguda, usando a escala CAM-ICU e o nível de sedação-agitação com a escala de RASS
Método	Estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo
Resultados	O grupo do haloperidol passou um semelhante número dias vivo sem delírio ou coma 14,0 [6.0 – 18,0]) assim como o grupo da ziprasidona (15,0 dias [9.1 – 18,0]) e grupos placebo (12.5 [1.2 – 17,2] dias) ($p = 0,66$). Não foram detetadas diferenças noutras variáveis clínicas, incluindo dias livre de ventilador ($p = 0,25$), tempo de internamento hospitalar ($p = 0,68$) e a mortalidade ($p = 0,81$).
Conclusões	O tratamento com anti psicóticos neste estudo piloto foi limitado, não se verificou melhoria no número de dias vivos sem delírio ou coma nem isso fez aumentar os resultados adversos.
Implicações para a prática/ investigação	A necessidade de um grande estudo para determinar se o uso de anti psicóticos para delírio de ICU é apropriado.

Page, V. ; Ely W. ; Gates S. ; Zhao X. B.; Alce T. ; Shintani A.; Jackson Jim; Perkins G. D., McAuley D. F. (2013): *Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *TheLancet.com/respiratory* on Sep 3, 1: 515–23

Objectivo	Avaliar a eficácia do tratamento precoce com haloperidol, em sobreviventes de doença crítica, na diminuição do tempo de delírio ou coma.
Participantes	141 Doentes críticos (≥18 anos) que necessitam de ventilação mecânica no prazo de 72 h após admissão
Intervenções	Administração de haloperidol 2 · 5 mg ou 0 · 9 % de soro fisiológico por via intravenosa a cada 8 h, no máximo de 14 dias de tratamento, independentemente do estado de coma ou delírio. O delírio foi avaliado utilizando a escala CAM-ICU
Método	Estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo
Resultados	Não se verificaram diferenças entre os grupos sobre o numero de dias sem delírio ou coma (mediana vs 5 dias [IQR 0-10] [11-0] 6 dias; p = 0 · 53). Os efeitos adversos mais comuns foi sobre sedação (pacientes no grupo haloperidol vs seis no grupo placebo) e alteração traçado cardíaco no intervalo QT(sete pacientes no grupo haloperidol vs seis no grupo placebo). Nenhum paciente teve um acontecimento adverso grave relacionado com a droga em estudo.
Conclusões	Haloperidol não influencia o tempo de duração do delírio em doentes de UCI, embora o haloperidol pode ser usado com segurança.
Implicações para a prática/ investigação	O uso de haloperidol por via intravenosa deve ser usado para a gestão de curto prazo de agitação aguda.

Van der Boogaard, M. V. ; Schoonhoven, L. ; Achterberg, T. ; Hoeven J. ;Pickkers, P. ;(2013): *Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium*. *Critical Care* 17:R9

Objetivo	Avaliar o uso profilático do haloperidol em doentes de UCI com um risco elevado de desenvolver delírio
Participantes	177 Utentes de unidades de cuidados intensivos de Radboud University Nijmegen Medical Centre, Holanda durante 1 ano.
Intervenções	Administração de haloperidol 1 mg 8/8 h ou 0.5 mg 8/8 h endovenoso
Método	Cohort – Comparação resultados antes e depois
Resultados	<p>Profilaxia de Haloperidol resultou em uma menor incidência de delírio (65% contra 75%, $P = 0,01$) e mais dias sem presença de delírio (mediana 20 dias (IQR 8-27) vs mediana 13 dias (3-27), $P = 0,003$) no grupo de intervenção em relação ao grupo controle.</p> <p>A profilaxia de haloperidol resultou em menos re-admissões UCI (11% vs. 18%, $P = 0,03$) e não-planeada remoção de tubos/linhas (12% vs 19%, $P = 0,02$).</p>
Conclusões	<p>O tratamento profilático com haloperidol em baixas doses em doentes críticos com alto risco para o desenvolvimento de delírio provavelmente tem efeitos benéficos. Estes resultados carecem de estudo randomizado controlado.</p> <p>Quanto maior for o risco de delírio maior será o efeito do uso do haloperidol na redução da incidência do mesmo</p>
Implicações para a prática/ investigação	<p>A identificação de alto risco de delírio com um modelo de previsão (PREDELIRIC) facilita a prevenção de delírio alvo.</p> <p>Estar desperto para o fato que os doentes foro médico terem maior risco de delírio</p>

Apêndice II – Estudos excluídos e motivos

Estudo	Motivo de exclusão
Prevention of icu delirium and delirium-related outcome with haloperidol: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial.	Participantes
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.	Resultados
Antipsychotic use and diagnosis of delirium in the intensive care unit	Intervenção
Effects of a screening and treatment protocol with haloperidol on post-cardiotomy delirium: a prospective cohort study	Resultados
Prevention of icu delirium and delirium-related outcome with haloperidol: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial	Resultados
Implementation of a delirium assessment tool in the icu can influence haloperidol use	Desenho
Interventions for preventing delirium in hospitalised patients	Desenho
Efficacy and safety of haloperidol prophylaxis for delirium prevention in older medical and surgical at-risk patients acutely admitted to hospital through the emergency department: study protocol of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	Participantes
Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients (structured abstract)	SEM Full text
Dexmedetomidine vs. Haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial	Intervenção
Haloperidol dosing strategies in the treatment of delirium in the critically ill	Desenho
Atypical antipsychotics for the treatment of icu delirium	Desenho
A review of pharmacologic management and prevention strategies for delirium in the intensive care unit	Desenho

**Apêndice III - Avaliação crítica da qualidade dos estudos após reunião de consenso
dos investigadores**

Wang, W; Li, HL; Wang, DX; Zhu, X; Li, SL; Yao, GQ; Chen, KS; Gu, XE; Zhu, SN: (2012): *Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial*. *Critical Care Medicine* Vol. 40, No. 3

Validade dos resultados	Avaliação
1. A gama de doentes foi bem definida?	2
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2
4. Os doentes foram aleatorizados?	2
5. A aleatorização foi ocultada?	2
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2
7. O método de aleatorização foi explicado?	2
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	1
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	2
Importância dos resultados	
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2
17. Esse efeito tem importância clínica?	2
Aplicabilidade dos resultados	
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2

2- Resposta afirmativa- Sim; 1- Pouco claro/possivelmente; 0- Resposta negativa- Não n/a- Não aplicável.

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

Classificação = 97,5%

Girard, T. ; Pandharipande P. ; Carson, S. ; Schmidt, G. ; Wright P. ; Canonico, B.; Pun, B.; Thompson, J. ; Shintani, A. ; Meltzer M.; Bernard, G. ; Dittus, R.; Ely, W. (2010): *Feasibility, Efficacy, and Safety of Antipsychotics for ICU Delirium: the MIND Randomized, Placebo-Controlled Trial*. *Critical Care Medicine*. February 38(2): 428–437.

Validade dos resultados	Avaliação
1. A gama de doentes foi bem definida?	2
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2
4. Os doentes foram aleatorizados?	2
5. A aleatorização foi ocultada?	2
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2
7. O método de aleatorização foi explicado?	2
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	1
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	1
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	2
Importância dos resultados	
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2
17. Esse efeito tem importância clínica?	2
Aplicabilidade dos resultados	
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2

2- Resposta afirmativa- Sim; 1- Pouco claro/possivelmente; 0- Resposta negativa- Não
n/a- Não aplicável.

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

Classificação = 95%

Page, V. ; Ely W. ; Gates S. ; Zhao X. B.; Alce T. ; Shintani A.; Jackson Jim; Perkins G. D., McAuley D. F. (2013): *Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *TheLancet.com/respiratory* on Sep 3, 1: 515–23

Validade dos resultados	Avaliação
1. A gama de doentes foi bem definida?	2
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2
4. Os doentes foram aleatorizados?	2
5. A aleatorização foi ocultada?	2
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2
7. O método de aleatorização foi explicado?	2
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	1
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	1
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	0
Importância dos resultados	
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2
17. Esse efeito tem importância clínica?	2
Aplicabilidade dos resultados	
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2

2- Resposta afirmativa- Sim; 1- Pouco claro/possivelmente; 0- Resposta negativa- Não n/a- Não aplicável.

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

Classificação = 90%

van der Boogaard, M., Schoonhoven, L. , Achterberg, T. , Hoeven J., Pickkers, P. (2013): *Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium*. Critical Care Volume 17:R9

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A amostra é representativa da população em estudo (como um todo)?	X			
2. Os utentes são semelhantes na sua condição/ doença?	X			
3. O risco de erro foi minimizado em relação à seleção de casos e do controlo?	X			
4. Os <i>confounding factors</i> foram identificados e declaradas estratégias para lidar com os mesmos?		X		
5. Os resultados foram avaliados através de critérios objetivos?	X			
6. Os utentes foram seguidos durante um período de tempo suficiente?	X			
7. Os resultados dos utentes que se retiraram do estudo foram descritos e incluídos na análise?			X	
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?	X			
9. A análise estatística utilizada foi apropriada?	X			

Fonte: Adaptado de JBI (2012; 2014).

Análise – Do consenso estabelecido entre os revisores assumiu-se que seriam considerados estudos de qualidade os que obtivessem pelo menos **sete respostas positivas**. Nesse sentido atestamos a qualidade do estudo avaliado.