



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ANA PAULA RODRIGUES DOS SANTOS

**EFICÁCIA DO USO DE HALOPERIDOL PARA A PREVENÇÃO DE
DELIRIUM EM PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador – Bahia

2023

ANA PAULA RODRIGUES DOS SANTOS

**EFICÁCIA DO USO DE HALOPERIDOL PARA A PREVENÇÃO DE
DELIRIUM EM PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Ana Luiza Velloso da Paz Matos

Salvador – Bahia

2023

Dedico esse trabalho a todos as
pessoas que estão comigo nessa
caminhada e não soltaram a
minha mão.

Santos, A.P.R; Velloso da Paz Matos, A.L. **Eficácia do uso de Haloperidol para a prevenção de Delirium em pacientes críticos: uma revisão sistemática.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Salvador – BA: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2023.

RESUMO

Introdução: O Delirium é uma condição neuropsiquiátrica confusional aguda caracterizada pela disfunção cognitiva global. Esse distúrbio está associado a maiores índices de mortalidade, sobretudo em pacientes críticos. Nesse sentido, o uso profilático de Haloperidol corresponde a uma conduta farmacológica usualmente realizada, ainda que não haja consenso na literatura sobre a relevância dessa medida. Assim, compreender a eficácia desse medicamento é fundamental para guiar intervenções que reduzam a ocorrência desse estado confusional e promovam melhores prognósticos aos indivíduos. **Objetivo:** Sumarizar as evidências científicas existentes na literatura acerca da eficácia do uso do Haloperidol para a prevenção de Delirium em pacientes críticos. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, guiada pelo protocolo PRISMA. Foi realizada uma busca de dados nas plataformas PUBMED/MEDLINE, Lilacs e Scielo, através da elaboração de descritores e da utilização de operadores booleanos condizentes com o tema da pesquisa. Os estudos foram avaliados por um revisor. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais publicados desde janeiro de 2012 até dezembro de 2022. Artigos publicados há mais de 11 anos, relatos de caso, revisões sistemáticas e estudos em duplicata foram excluídos. A qualidade dos artigos foi avaliada por meio da Cochrane Risk Of Bias Tool 2.0. **Resultados:** Os estudos selecionados reuniram uma amostra de 3994 pacientes, de forma que 1885 compuseram o grupo em que a intervenção ocorreu (utilização do haloperidol) e 1509 o grupo controle (Placebo). A média total de idade dos pacientes foi de 69,9 anos \pm 11,0 anos. No grupo intervenção (1885), 538 pacientes manifestaram Delirium, correspondendo acerca de 28,5% do total do grupo e 13,4% do total de indivíduos. Já no grupo placebo (1509), 409 pacientes manifestaram esse quadro, representando cerca de 27,1% do total do grupo e 10,2% do total de indivíduos. A média total de duração do Delirium correspondeu a 4,3 dias, com uma média de 5,6 dias no grupo intervenção, e 2,7 dias no grupo placebo. O tempo de permanência médio no hospital foi de 12,2 dias no grupo intervenção e 8,5 dias no grupo placebo. Efeitos adversos significativos não foram associados ao uso do Haloperidol. **Conclusão:** Não houve diferenças relevantes entre os grupos intervenção e placebo. O haloperidol não diminuiu a incidência, a duração do delirium e o tempo de permanência nos hospitais além de não reduzir significativamente o tempo de permanência nas unidades intensivas. São necessários mais ensaios clínicos randomizados e estudos para o estabelecimento da melhor conduta de profilaxia do delirium em pacientes críticos.

Palavras-chave: Delirium, Haloperidol, Profilaxia, Revisão Sistemática

Santos, A.P.R; Velloso da Paz Matos, A.L. **Efficacy of Haloperidol to prevent delirium in critically ill patients: a systematic review.** [Monography]. Salvador – BA: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2023.

ABSTRACT

Introduction: Delirium is an acute confusional neuropsychiatric condition characterized by global cognitive dysfunction. This disorder is associated with higher mortality rates, especially in critically ill patients. Therefore, the prophylactic use of Haloperidol corresponds to a pharmacological approach usually performed, although there is no consensus in the literature on the relevance of this measure. Thus, understanding the effectiveness of this medication is essential to guide interventions that reduce the occurrence of this confusional state and promote better prognosis for individuals.

Objective: To summarize the scientific evidence in the literature on the efficacy of haloperidol for the prevention of Delirium in critically ill patients.

Methodology: The present study is a systematic literature review, guided by the PRISMA protocol. A data search was carried out on the PUBMED/MEDLINE, Lilacs and Scielo platforms, through the elaboration of descriptors and the use of Boolean operators consistent with the research theme. Studies were evaluated by one reviewer. Clinical trials and observational studies published from January 2012 to December 2022 were included. Articles published more than 11 years ago, case reports, systematic reviews and duplicate studies were excluded. The quality of articles was assessed using the Cochrane Risk Of Bias Tool 2.0.

Results: The selected studies gathered a sample of 3994 patients, of which 1885 composed the group in which the intervention occurred (use of haloperidol) and 1509 the control group (Placebo). The total mean age of the patients was 69.9 years \pm 11.0 years. In the intervention group (1885), 538 patients manifested delirium, corresponding to approximately 28.5% of the total group and 13.4% of the total number of individuals. In the placebo group (1509), 409 patients manifested this condition, representing about 27.1% of the total group and 10.2% of the total number of individuals. The total mean duration of Delirium corresponded to 4.3 days, with a mean of 5.6 days in the intervention group and 2.7 days in the placebo group. The mean length of hospital stay was 12.2 days in the intervention group and 8.5 days in the placebo group. Significant adverse effects have not been associated with the use of Haloperidol.

Conclusion: There were no relevant differences between the intervention and placebo groups. Haloperidol did not decrease the incidence, duration of delirium and length of stay in hospitals, and did not significantly reduce length of stay in intensive care units. More randomized clinical trials and studies are needed to establish the best prophylaxis of delirium in critically ill patients.

Key-words: Delirium, Haloperidol, Prophylaxis, Systematic review

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo geral	9
2.2	Objetivos específicos	9
3	REFERENCIAL TEÓRICO	10
3.1	Epidemiologia	10
3.2	Classificação	10
3.3	Fatores de risco	11
3.4	Fisiopatologia	11
3.5	Diagnóstico	12
3.6	Prevenção	14
3.7	Tratamento	15
4	METODOLOGIA	16
4.1	Desenho de estudo	16
4.2	Amostra a ser estudada, critérios de inclusão e de exclusão	16
4.3	Instrumento de coleta de dados	16
4.4	Processo de seleção	17
4.5	Extração de dados e variáveis analisadas	17
4.6	Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	18
4.7	Análise dos dados	18
4.8	Situação ética da revisão	18
5	RESULTADOS	19
5.1	Identificação e seleção dos estudos	19
5.2	Características dos estudos analisados	20
5.3	Características gerais dos pacientes	24
5.4	Instrumentos de avaliação do Delirium	24
5.5	Incidência do Delirium	24
5.6	Duração do Delirium	25
5.7	Tempo de permanência no Hospital	25
5.8	Tempo de permanência na Unidade Intensiva	25
5.9	Efeitos adversos	25
5.10	Particularidades	26
5.11	Análise da qualidade dos artigos	30
6	DISCUSSÃO	31
7	CONCLUSÃO	33

8	REFERÊNCIAS.....	34
9	ANEXOS	37
9.1	ANEXO A.....	37
9.2	ANEXO B.....	38

1 INTRODUÇÃO

O Delirium é uma condição neuropsiquiátrica confusional aguda que se caracteriza por distúrbios na atenção e pela disfunção cognitiva global ¹. A afecção dos domínios cognitivos é variável e esse quadro pode durar horas, dias, semanas ou até meses. Alguns dos sintomas presentes em certos casos incluem alterações nos ciclos de sono-vigília, comprometimento da percepção espacial e temporal, alucinações e mudanças nas relações afetivas ².

Apesar de ser relativamente comum entre pacientes idosos e internados, tal condição ainda é subdiagnosticada, estando associada a maiores índices de mortalidade, principalmente no período pós-operatório. Esse estado confusional associa-se ainda a um maior risco de quedas, de declínio cognitivo funcional permanente, e de um tempo de hospitalização prolongado ³. Assim, intervenções múltiplas (farmacológicas e não farmacológicas) são realizadas no intuito de promover prognósticos melhores e reduzir a incidência do Delirium nas unidades de tratamento intensivo.

Nesse sentido, o uso profilático de Haloperidol (antipsicótico de primeira geração) corresponde a uma medida farmacológica usualmente prescrita para a profilaxia do Delirium, ainda que não haja consenso na literatura sobre a eficácia dessa medida. Esse medicamento foi lançado na Bélgica em outubro de 1959 e, já no início da década de 1960 passou a ser utilizado nos países ocidentais para o tratamento de psicoses e agitações psicomotoras. Seu principal mecanismo de ação consiste no bloqueio da sinalização dopaminérgica na via mesolímbica e sua meia-vida plasmática corresponde a cerca de 24 horas após administração oral e 21 horas após administração intramuscular.⁴ Diante disso, ao longo dos anos, para além do tratamento do Delirium, alguns estudos buscaram investigar o uso desse antipsicótico na prevenção de quadros confusionais agudos.

Uma meta-análise publicada em 2019 sugeriu que sua utilização não resulta em benefícios quando comparada ao placebo na prevenção do delirium em pacientes críticos ⁶. Já uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2020 sugeriu provável efetividade da profilaxia com Haloperidol em pacientes críticos no pós-operatório, ainda que com o surgimento de alguns mínimos

efeitos adversos como arritmias e prolongamento do intervalo QT (intervalo medido no eletrocardiograma que representa toda a atividade de despolarização e repolarização ventricular) (3). A última revisão sistemática conhecida pelos autores - sobre o tema ratificou a ausência de dados suficientes para justificar tal conduta, ressaltando a necessidade de realização e verificação de mais ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais ⁷.

Assim, diante dos resultados inconclusivos e mistos apresentados pelos estudos, nota-se a importância de uma revisão sistemática dos artigos publicados mais recentemente sobre o tema para que seja elucidada a eficácia do Haloperidol na prevenção de Delirium em pacientes críticos, de modo a orientar a prática médica com embasamento teórico-científico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sumarizar as evidências científicas existentes na literatura acerca da eficácia do uso do Haloperidol para a prevenção de Delirium em pacientes críticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a relação entre as características clínicas individuais dos pacientes com a eficácia do Haloperidol na prevenção do Delirium em pacientes críticos
- Sumarizar os desfechos clínicos do uso profilático de Haloperidol em pacientes críticos
- Comparar os estudos quanto às suas características, qualidade e vieses

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a prevalência geral do delirium em pacientes hospitalizados seja de aproximadamente 23%. No período pós-operatório, as taxas são maiores em pacientes submetidos a cirurgias complexas e usualmente são superiores a 20%, sobretudo no contexto de emergência ⁸. Esse quadro confusional agudo apresenta incidência de 15% a 25% após grandes cirurgias eletivas e incidência de 50% após procedimentos cirúrgicos de alto risco, a exemplo de cirurgias cardíacas ⁹.

Nas unidades intensivas, a prevalência é de 31.8% entre indivíduos intubados e não intubados, podendo atingir até cerca de 70% em pessoas sob ventilação mecânica ⁸. Quando associados a outros quadros a exemplo do estupor e coma, as taxas de delirium ultrapassam 75% nos indivíduos mecanicamente ventilados ⁹. Além disso, nos idosos os índices são usualmente maiores, situando-se entre 9% e 87%, ao tempo em que nas crianças e adolescentes há variação de 4% a 50% ⁸. O risco de desenvolver delirium aumenta cerca de 2% a cada ano, a partir do momento em que o indivíduo atinge 65 anos ². A diferença nessas taxas reflete a interação entre as características clínicas e individualizadas do doente e o número/gravidade dos fatores de risco, dependendo também do lugar de atendimento e da sensibilidade do método de detecção aplicado ⁸.

3.2 CLASSIFICAÇÃO

Os episódios de Delirium podem ser classificados em hipoativo, hiperativo e misto. O delirium hipoativo é caracterizado por letargia, hipocinesia e pensamento lento, sendo frequente em idosos; esse subtipo é menos aparente na clínica quando comparado ao hiperativo, sendo que nesse último, o indivíduo apresenta momentos de agitação e hiperatividade. No quadro misto, por sua vez, há uma alternância entre as fases hipoativa e hiperativa. Nas unidades

intensivas, há uma maior prevalência do delirium misto (54.9%) seguido pelo hipoativo (43.5%) ¹⁰.

3.3 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco podem ser classificados em predisponentes e precipitantes. Os primeiros correspondem às condições crônicas que tornam o paciente mais vulnerável a delirar; já os últimos se referem às condições agudas ou eventos que desencadeiam o quadro de delirium em si.

Dentre os fatores predisponentes, destacam-se: a idade avançada (acima de 65 anos), comprometimento cognitivo pré-existente, comorbidades múltiplas incluindo a depressão, polifarmácia, capacidade funcional prejudicada, histórico de consumo de álcool inadequado, desnutrição e anemia. Já entre os precipitantes, é possível citar: condições graves a exemplo de sepse e infecções, presença de cateteres, procedimentos cirúrgicos e anestésicos, dor, desidratação, distúrbios eletrolíticos e retenção urinária/fecal. Todos esses aspectos, quando em conjunto, ampliam a chance de ocorrência de delirium ¹¹.

3.4 FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos desse quadro confusional agudo ainda não são descritos com exatidão na literatura. Alguns estudos, no entanto, sugerem a ocorrência de causas bioquímicas diversas que promovem a descompensação cerebral global e o prejuízo ao processo de neurotransmissão. São elas: função cortical elevada, desbalanceamento nos níveis de acetilcolina e dopamina, alterações inflamatórias e metabolismo anormal de melatonina. Acredita-se ainda que em idosos, a reação do córtex cerebral aos processos inflamatórios é mais intensa, propiciando a ocorrência de delirium ¹².

3.5 DIAGNÓSTICO

A Society of Critical Care Medicine, maior organização médica sem fins lucrativos na prática de cuidados intensivos, recomenda que todos os pacientes nas unidades intensivas devem ser rotineiramente avaliados para Delirium. Nesse sentido, as ferramentas de detecção mais utilizadas na prática correspondem ao Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) e ao Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).

Intensive Care Delirium Screening Checklist é uma escala de estratificação de Delirium com boa aplicação que avalia 8 critérios, sendo o diagnóstico determinado quando o paciente apresenta ao mínimo 4 desses itens. Esses aspectos correspondem a: alteração do nível de consciência, desatenção, desorientação, psicose, mudanças na atividade psicomotora, fala inadequada, distúrbios do sono e flutuações dos sintomas ^{13,14}.

Ao utilizar a ICDSC, inicialmente é avaliado o nível de consciência em uma escala de 5 pontos que varia de uma resposta não responsiva a uma resposta exagerada (Tabela 1). Qualquer paciente que não esteja em coma (A) ou torporoso (B) é então avaliado para os 8 itens da lista de verificação, utilizando informações coletadas durante as 24 horas anteriores ^{13,14}.

Tabela 1 (adaptada) - Intensive Care Delirium Screening Checklist

<i>Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICSDSC)</i>	
<i>Lista</i>	<i>Descrição</i>
Nível de consciência alterado*	
A	Sem resposta
B	Resposta à estimulação intensa e repetitiva
C	Resposta à estimulação leve ou moderada
D	Vigília normal
E	Resposta exagerada à estimulação normal
Desatenção	Dificuldades para seguir instruções ou distraído facilmente
Desorientação	Temporal, espacial, ou com pessoas
Alucinação, desilusão, Psicose	Manifestação clínica ou comportamento sugestivo
Agitação psicomotora ou Retardo	Agitação requerindo uso de drogas, restrições ou desacelerações
Fala ou humor inapropriado	Relacionado a eventos ou situações, discurso inapropriado
Distúrbio de sono	Horas de sono < 4 horas ao dia, insônia, dormir o dia todo
Flutuação nos sintomas	Sintomas acima ocorrendo de forma intermitente
Score total	0 a 8

**Se o paciente estiver comatoso (A) ou torporoso (B), os outros itens não são avaliados no dia.*

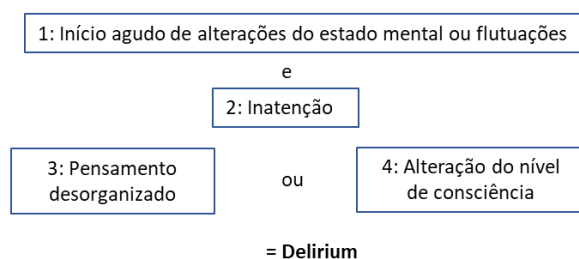
Fonte – Pařízková RČ. Delirium in the intensive care unit. *Vnitr Lek.* 2019;65(6):433–9. (10)

No Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), o diagnóstico é realizado em dois passos (Tabela 2). Inicialmente, o nível de consciência é analisado a partir da Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Essa escala varia de -5 a + 4 pontos, com a pontuação 0 representando um paciente calmo e alerta. Por convenção, se o paciente estiver comatoso (pontuação -4 ou -5), ele não poderá ser avaliado para o Delirium. Caso o RASS seja superior a -4, o passo 2 é feito, de forma que são analisadas 4 características pela CAM-ICU: Início agudo de alterações no estado mental, intenção, pensamento desorganizado e alteração do nível de consciência. Três de quatro características são necessárias para um diagnóstico de delirium. ^{13,14.}

Tabela 2 (adaptada) - Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit**Passo 1: Avaliar o nível de sedação (RASS*)**

- +4 – Combativo, violento, perigo imediato para funcionários
- +3 – Puxa ou remove tubo(s) ou catéter(s); agressivo
- +2 – Movimento frequentemente não proposital; luta contra a ventilação mecânica
- +1 – Ansioso, mas não apresenta movimentos agressivos ou vigorosos
- 0 – Alerta e calmo
- 1 – Não está completamente alerta, mas permanece acordado (abertura dos olhos ou contato visual) à estimulação verbal (>10 segundos)
- 2 – Desperta brevemente com contato visual à estimulação verbal (<10 segundos)
- 3 – Movimenta e abre os olhos à voz, porém não faz contato visual
- 4 – Sem resposta à estimulação verbal, mas abre os olhos à estimulação física
- 5 – Sem resposta à estimulação verbal ou física

Se RASS -4 ou -5, Parar e Reavaliar posteriormente
 Se RASS for > -4 (-3 a +4), prosseguir para o passo 2

Passo 2: Avaliação do Delirium (CAM-ICU)

Fonte – Pařízková RČ. Delirium in the intensive care unit. Vnitr Lek. 2019;65(6):433–9. (10)

3.6 PREVENÇÃO

Uma parcela significativa dos pacientes críticos desenvolve Delirium, especialmente aqueles mecanicamente ventilados ou que apresentam fatores de risco. Assim, a prevenção é imprescindível para melhores prognósticos.

As medidas de preventivas não farmacológicas incluem o reconhecimento precoce dos fatores de risco; a realização de fisioterapia, estimulação cognitiva, mobilização precoce, correção de déficits sensoriais, promoção do sono, identificação e tratamento de possíveis causas subjacentes ou complicações pós-operatórias, controle da dor, hidratação e nutrição adequadas, fornecimento de oxigênio, prevenção de constipação e remoção de dispositivos. As medidas farmacológicas são baseadas na compreensão atual sobre a fisiopatologia do

Delirium, incluindo medicamentos que atuam no balanceamento da dopamina e aumentam a atividade colinérgica. Os artigos publicados demonstram resultados inconclusivos em relação ao uso de Haloperidol e outros medicamentos, sendo necessária a análise precisa de estudos recentes para o esclarecimento dessa conduta profilática.¹⁵

3.7 TRATAMENTO

A abordagem ao paciente com Delirium engloba estratégias multidisciplinares. Nesse sentido, as condutas não farmacológicas preventivas devem ser reforçadas, no intuito de assegurar a manutenção adequada do ciclo sono-vigília, além de favorecer a orientação temporal e espacial, facilitar o reconhecimento com o ambiente e promover atividades de estimulação cognitiva. Não há dados suficientes na literatura que esclareçam a eficácia da utilização farmacológica de medicamentos no tratamento do Delirium. Apesar disso, na prática médica são frequentemente prescritos antipsicóticos típicos, a exemplo do Haloperidol e atípicos, os quais incluem a Quetiapina e Olanzapina. Assim, diante dos riscos de efeito adversos como sedação exagerada, pneumonia aspirativa e eventos cerebrovasculares, a utilização dessa classe de medicamentos é restrita aos casos de agitação grave e esgotamento das medidas preventivas¹⁶.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo com o desenho de uma Revisão Sistemática sem metanálise, classificado como secundário em relação à originalidade dos dados clínicos. O protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* - PRISMA (Anexo A) foi utilizado como guia para a construção da revisão sistemática ¹⁷.

4.2 AMOSTRA A SER ESTUDADA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais, na língua inglesa ou portuguesa, publicados até dezembro de 2022, nos quais pacientes críticos utilizaram o Haloperidol como profilaxia para o Delirium. Foram excluídos os artigos que possuíam uma temática discordante da proposta desse trabalho, estudos publicados há mais de 11 anos, relatos de caso, revisões sistemáticas e estudos duplicados.

4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Pubmed*-plataforma de busca gratuita desenvolvida pela National Library of Medicine composta pela Base de dados Medline, a qual indexa cerca de 5000 revistas publicadas nos Estados Unidos e em mais de 70 países; *LILACS* - (*Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) repositório bibliográfico de documentos científicos publicados na América Latina e Caribe desde 1992; *SciELO* (*Scientific Electronic Library Online*) - um portal criado em 1997 que reúne informações científicas de mais de 270 revistas brasileiras.

Com base na estratégia PICO (P=pacientes críticos, I= utilização de haloperidol, C=placebo,O=redução da incidência de delirium), os descritores, previamente

verificados nas plataformas *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DECs), foram combinados através de operadores booleanos conjurando a seguinte fórmula: ((haloperidol or aldol) AND (delirium)) AND (intensive care unit or icu). Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura.

4.4 PROCESSO DE SELEÇÃO

Os artigos foram pré-selecionados por um revisor independente. Os estudos encontrados através da fórmula de pesquisa utilizada nas bases de dados tiveram seus títulos e resumos lidos, sendo escolhidos aqueles que possuíram todos os critérios de inclusão e não possuíram nenhum critério de exclusão. Após o término dessa etapa, os estudos selecionados foram lidos na íntegra. Esse processo aconteceu entre agosto e outubro de 2022.

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS

Os dados dos estudos foram extraídos manualmente e corresponderam aos autores, os anos da publicação, em qual revista científica foram publicados, os tipos de estudos e os tamanhos de suas amostras, além dos métodos e critérios analisados. Foram extraídos também (dos estudos que possuíram tais dados), as seguintes variáveis: idade e sexo dos pacientes, escalas de avaliação de delirium, incidência e duração do delirium após a intervenção, tempo de permanência no hospital e nas unidades intensivas, intervenção (dosagem do medicamento), duração e efeitos adversos da intervenção e tempo de ventilação mecânica.

4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS

Seguindo o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA- Anexo A), o Cochrane Risk of Bias Table foi utilizado para avaliar a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos selecionados. Essa ferramenta possui 7 itens passíveis de análise, sendo eles a geração da sequência de randomização (viés de seleção), sigilo de alocação (viés de seleção), cegamento dos participantes e equipe (viés de performance), cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção), dados incompletos dos desfechos (viés de atrito), relato seletivo dos desfechos (viés de relato) e outras fontes de viés. Nesse sentido, o estudo/desfecho pode apresentar alto risco de viés, baixo risco ou ainda risco incerto. Além disso, nos domínios “cegamento dos participantes e equipe”, “cegamento dos avaliadores dos desfechos” e dados incompletos dos desfechos, a unidade de avaliação corresponde ao desfecho e não ao estudo em sua totalidade.

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os artigos selecionados na coleta preencheram uma planilha no programa Microsoft Excel, sendo essa feita pela autora exclusivamente para esse fim. Os dados, por sua vez, passaram por um processamento, sendo executados os cálculos de média simples, e em algumas variáveis, o desvio padrão.

4.8 SITUAÇÃO ÉTICA DA REVISÃO

Por se tratar de uma revisão sistemática, não é necessário realizar a submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Obteve-se o número (n) de 209 artigos na plataforma PubMed®; 19 artigos na plataforma LILACS e 10 artigos na plataforma SciELO, somando um total de 238 estudos. Desses, 95 foram excluídos por terem sido publicados antes de 2012 e 6 por serem duplicados, totalizando 137 artigos. Entre os 137 artigos, foram excluídos 30 revisões sistemáticas e 6 relatos de caso, totalizando 101 artigos.

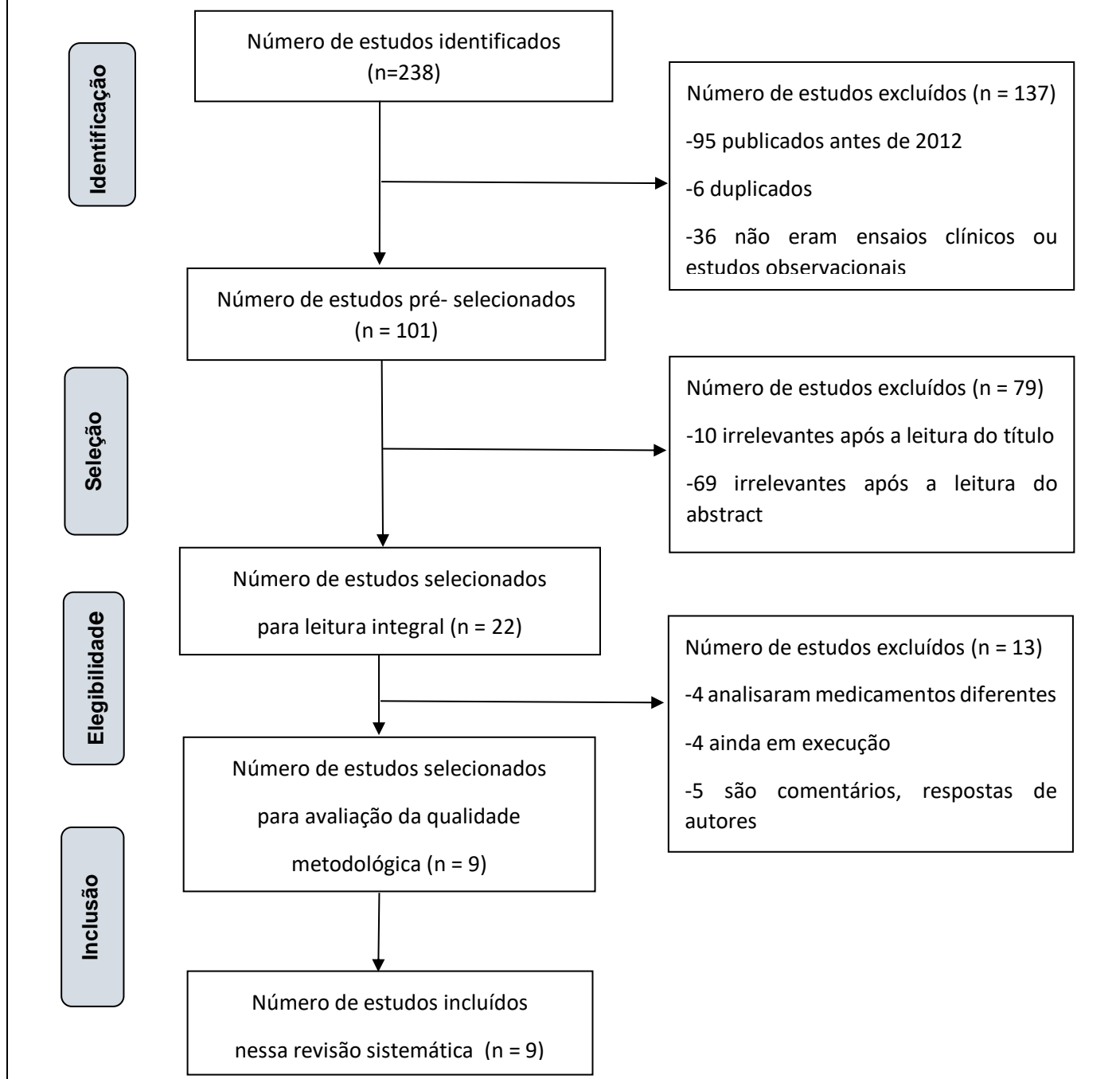
Os 101 estudos restantes tiveram seus títulos lidos, com a exclusão subsequente de 10 estudos, por não apresentarem relação alguma com o tema dessa revisão. Os 91 artigos restantes tiveram seus abstracts lidos, sendo excluídos desse montante 69 estudos por não possuírem o tema relacionado ao analisado pela presente revisão.

Pela autora, foram selecionados 22 artigos para leitura completa, sendo que desses foram excluídos 4 estudos por analisarem medicamentos diferentes do que essa revisão busca analisar; 4 estudos por estarem ainda em fase de execução e 5 por serem do tipo comentários.

Como obtenção final desse processo de seleção, após aplicação minuciosa de todos os critérios de inclusão e exclusão, foram aprovados 9 estudos para a composição final dessa revisão sistemática. O fluxograma da estratégia aplicada na seleção dos estudos está demonstrado na Figura 3.

Figura 3- Fluxograma de seleção de estudos

Fluxograma PRISMA



5.2 Características dos estudos analisados

Os 9 estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2012 e 2018, e seus desenhos metodológicos se segmentaram em ensaios clínicos randomizados (08 artigos) e estudo observacional prospectivo (1 artigo). As características desses artigos são descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos

AUTOR	ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	POPULAÇÃO EM ESTUDO	AMOSTRA	INTERVENÇÕES	DURAÇÃO DA INTERVENÇÃO	CARACTERÍSTICAS AVALIADAS
Al-Qadheeb et al ¹⁸	2016	Estados Unidos	Critical care medicine	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes ventilados mecanicamente com delirium subsindrômico	68	Haloperidol (n=34) 1.0 mg/ 6 h IV, Placebo (n=34)	10 dias de terapia ou até a alta da UTI	Incidência do delirium, duração do delirium, horas de agitação, tempo de permanência na UTI, disposição na UTI e hospital, efeitos adversos (prolongamento do intervalo QT, sintomas extrapiramidais, sedação excessiva, hipotensão)
Fukata et al ¹⁹	2014	Japão	Surgery today	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com idades ≥ 75 anos submetidos a cirurgias eletivas ortopédicas ou do aparelho digestivo	119	Haloperidol (n=59) 2.5 mg /d por 3 dias após a cirurgia Placebo (n=60)	3 dias após a cirurgia	Escala NEECHAM antes e após a operação, incidência do delirium, duração do delirium
Fukata et al ²⁰	2016	Japão	Surgery today	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com idades ≥ 75 anos submetidos a cirurgias eletivas ortopédicas ou do aparelho digestivo	201	Haloperidol (n=101) 5 mg /d por 5 dias após a cirurgia Placebo (n=100)	5 dias após a cirurgia	Escala NEECHAM antes e após a operação, incidência do delirium, duração do delirium
Page et al ²¹	2013	Reino Unido	The Lancet Respiratory Medicine	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com idades ≥ 18 anos, com ventilação mecânica em até 72 horas a partir da admissão	141	Haloperidol (n=71) 2.5 mg/8 h Placebo (n=70)	Até a alta da UTI, até a cessão do delirium, ou do coma durante 2 dias consecutivos, ou após um máximo de 14 dias de tratamento	Números de dias sem delirium ou coma, número de dias com delirium, necessidade de ventilação mecânica, mortalidade em 28 dias, permanência na UTI e no hospital, sedação excessiva, prolongamento do intervalo QT, sintomas extrapiramidais

AUTOR	ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	POPULAÇÃO EM ESTUDO	AMOSTRA	INTERVENÇÕES	DURAÇÃO DA INTERVENÇÃO	CARACTERÍSTICAS AVALIADAS
Khan et al ²²	2018	Estados Unidos	Journal of The American Geriatrics Society	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes submetidos a cirurgias torácicas	135	Haloperidol (n=68) 0.5 mg / IV / 3 vezes ao dia Placebo (n=67)	11 doses no total	Incidência do delirium, duração do delirium, tempo de permanência na UTI e no hospital, tempo de ventilação mecânica, alta do hospital, mortalidade, prolongamento do intervalo QT, sintomas extrapiramidais
Pedersen et al ²³	2013	Dinamarca	Interactive cardiovascular and thoracic surgery	Coorte prospectiva	Pacientes com idades ≥ 18 anos, agendados para cirurgia cardíaca aberta	240	Haloperidol (n=123) 2,5-5mg /VO/ 3 vezes ao dia por 1.5 dias, e redução em 2 dias Placebo (n=117)	1 mês	Incidência do delirium, início e duração do delirium após a cirurgia, proporção de dias livres de delirium ou coma, tempo de permanência na unidade intensiva, complicações e mortalidade nos 180 dias
Wang et al ²⁴	2012	China	Critical care medicine	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com idades ≥ 65 anos admitidos em unidades intensivas após cirurgias cardíacas	457	Haloperidol (n=229) 2.5 mg IV seguido por 0.1mg/h por 12 horas Placebo (n=228)	12 horas após a cirurgia	Tempo de permanência na UTI, tempo de início do delirium, número de dias sem delirium, ocorrência de complicações não relacionadas ao delirium (dentro 7 e 28 dias), tempo de permanência no hospital após a cirurgia

AUTOR	ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	POPULAÇÃO EM ESTUDO	AMOSTRA	INTERVENÇÕES	DURAÇÃO DA INTERVENÇÃO	CARACTERÍSTICAS AVALIADAS
Boogard et al ²⁵	2018	Países baixos	The Journal of the American Medical Association	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com idades \geq 18 anos, com estadia antecipada de pelo menos 2 dias na UTI	1789	Haloperidol (n=1082) 1mg/8h ou 2 mg/8 h IV Placebo (n=707)	Contínua até o dia 28, até a alta da UTI, ou até a ocorrência do delirium	Número de pacientes sobreviventes (após 28 dias e após 70 dias), incidência do delirium, dias livres de delirium, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e no hospital, readmissão na UTI, incidência de sintomas extrapiramidais
Schrijver et al ²⁶	2017	Países baixos	Age and ageing journal	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com idades \geq 70 anos admitidos no departamento de emergência	242	Haloperidol (n=118) 1 mg/ VO/ 2 vezes ao dia Placebo (n=124)	Máximo de 14 doses	Incidência do delirium, duração e severidade do delirium, efeitos adversos, alterações no intervalo QT, admissão na UTI, tempo de permanência no hospital, readmissões, mortalidade

_Abreviações: UTI – Unidade de Terapia Intensiva, mg – miligramas, h – horas, IV – intravenoso, VO – Via oral

5.3 Características gerais dos pacientes

Os estudos selecionados reuniram uma amostra de 3994 pacientes, de forma que 1885 compuseram o grupo em que a intervenção ocorreu (utilização do haloperidol) e 1509 o grupo controle (placebo). A média total de idade dos pacientes foi de 69,9 anos \pm 11,0 anos, sendo 1992 homens (58,7%) e 1402 mulheres (41,2%). No grupo intervenção, a média total de idade foi de 69,4 \pm 11,2 anos e no Placebo, essa média foi de 69,4 \pm 10,7 anos.

5.4 Instrumentos de avaliação do Delirium

Os instrumentos de avaliação do Delirium variaram conforme os artigos. O estudo de Al-Qadheeb et al¹⁸ utilizou o ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist). Os artigos de Fukata et al¹⁹ e Fukata et al²⁰ por sua vez avaliaram o Delirium através da escala NEECHAM (The Neelon and Champagne Confusion Scale). Os estudos de Page et al²¹, Khan et al²², Pedersen et al²³, Wang et al²⁴ e Boogard et al²⁵ utilizaram o Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), com a particularidade de que este último também fez uso do ICDSC. Por fim, o artigo de Schrijver et al²⁶ avaliou o Delirium por meio do DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta edição).

5.5 Incidência do Delirium

A incidência do Delirium foi medida em todos os artigos selecionados. Dentre todos os pacientes incluídos nessa revisão sistemática (3994), 947 pacientes apresentaram Delirium. No grupo intervenção (1885), 538 pacientes manifestaram tal quadro, correspondendo a aproximadamente 28,5% do total do grupo e 13,4% do total de indivíduos. Já no grupo placebo (1509), 409 pacientes manifestaram o delirium, representando cerca de 27,1% do total do grupo e 10,2% do total de indivíduos.

5.6 Duração do Delirium

A duração do Delirium foi medida em 8 dos 9 artigos selecionados, já que o estudo de Wang et al²⁴ não apresentou tal dado, sendo assim desconsiderado do cálculo. A média total de duração correspondeu a 4,3 dias. No grupo intervenção, o Delirium apresentou duração média de 5,6 dias e, no grupo placebo, duração média de 2,7 dias.

5.7 Tempo de permanência no Hospital

O tempo de permanência dos pacientes no hospital foi medido em 7 dos 9 artigos selecionados, já que os estudos de Al-Qadheeb et al¹⁸ e Fukata et al¹⁹ não descreveram tal dado, sendo assim desconsiderados do cálculo. A média total desse tempo correspondeu a 10,6 dias. No grupo intervenção, o tempo médio correspondeu a 12,2 dias e, no grupo placebo, a 8,5 dias.

5.8 Tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva

O tempo de permanência dos pacientes nas unidades de terapia intensiva foi medido em 5 dos 9 artigos selecionados, já que os estudos de Fukata et al¹⁹, Fukata et al²⁰, Pedersen et al²³ e Schrijver et al²⁶ não descreveram tal dado, sendo assim desconsiderados do cálculo. A média total desse tempo foi de 7,5 dias. No grupo intervenção, o tempo médio correspondeu a 6,9 dias e, no grupo placebo, a 8,2 dias.

5.9 Efeitos adversos

Nos artigos de Fukata et al¹⁹, Fukata et al²⁰ e Pedersen et al²³ não foram verificados efeitos adversos associados à utilização do Haloperidol. Nos demais estudos, os efeitos adversos descritos incluíram sintomas extrapiramidais - 53 pacientes apresentaram tal quadro no grupo intervenção e 41 pacientes no grupo placebo, o que corresponde respectivamente a 2,8% e 2,7% de do total de indivíduos de cada um desses grupos; prolongamento do intervalo QT - 82 pacientes apresentaram tal quadro no grupo intervenção

e 50 pacientes no grupo placebo, representando respectivamente 4,4% e 3,3% do total de indivíduos de cada um desses grupos. Tais efeitos não foram atribuídos necessariamente ao uso do Haloperidol.

Os artigos de Al-Qadheeb et al¹⁸ e Page et al²¹ descreveram sedação excessiva como efeito adverso. No primeiro estudo, apenas 1 paciente do grupo intervenção (2,9%) apresentou esse sintoma; já no segundo houve sedação excessiva em 8 pacientes do grupo intervenção (11,2%) e em 5 indivíduos do grupo placebo (7,1%). Além disso, o primeiro artigo descreveu a ocorrência de hipotensão em 1 paciente do grupo intervenção (2,9%) e em 1 paciente do grupo placebo (2,9%).

O estudo de Schrijver et al²⁶ reportou a ocorrência de sonolência em 1,7% dos pacientes do grupo intervenção (n=2); leucopenia em 2 indivíduos do grupo intervenção (1,7%) e em 2 indivíduos do grupo placebo (1,6%); síndrome coronariana aguda em 2 pacientes do grupo intervenção (1,7%) e em 2 pacientes do grupo placebo (1,6%); e ataque isquêmico transitório em 2 pacientes do grupo intervenção (1,7%).

5.10 Particularidades

Os artigos de Khan et al²², Wang et al²⁴ e Boogard et al²⁵ descreveram o número de dias em que os pacientes permaneceram sob ventilação mecânica. A média de dias de respiração assistida correspondeu a 3,1% do total dos pacientes desses artigos, sendo 3,8% dentre os indivíduos do grupo intervenção e 2,1% dos pacientes no grupo placebo. O estudo de Page et al²¹ reportou a mediana do número de dias livres de ventilação mecânica, a qual correspondeu a 21 dias no grupo intervenção e 17 dias no grupo placebo.

Tabela 2 – Resultados dos estudos (n=9)

AUTOR	IDADE MÉDIA (ANOS)	SEXO (M / F)	ESCALA DE AVALIAÇÃO DO DELIRIUM	INCIDÊNCIA DO DELIRIUM (n)	DURAÇÃO DO DELIRIUM	TEMPO DE PERMANÊNCIA (Hospital)	TEMPO DE PERMANÊNCIA (Unidade intensiva)	EFEITOS ADVERSOS n (haloperidol) / n (placebo)
Al-Qadheeb et al ¹⁸	Haloperidol:61.7±16.9 Placebo: 59.3±14.9	Haloperidol:18/16 Placebo:20/14	ICDSC	Haloperidol:12 Placebo:8	Haloperidol: 2d Placebo: 3d	NR	Haloperidol: 6,5d Placebo: 7d	Sintomas extrapiramidais: 4/1 Prolongamento do QT:1/0 Sedação excessiva:1/0 Hipotensão:1/1
Fukata et al ¹⁹	Haloperidol:80.5 ± 0.5 Placebo: 80.2 ± 0.5	Haloperidol:32/27 Placebo:32/30	NEECHAM	Haloperidol:25 Placebo:20	Haloperidol:1d Placebo:1d	NR	NR	0
Fukata et al ²⁰	Haloperidol:82.0 ± 4.4 Placebo: 81.3 ± 4.3	Haloperidol:50/51 Placebo:51/49	NEECHAM	Haloperidol:18 Placebo:32	Haloperidol:2d Placebo:2d	Haloperidol: 16d Placebo: 16d	NR	0
Page et al ²¹	Haloperidol:67.9 ±16.5 Placebo: 68,7 ± 14.9	Haloperidol:37/34 Placebo:45/25	CAM-ICU	Haloperidol:5 Placebo:5	Haloperidol:5d Placebo:5d	Haloperidol: 18,5d Placebo: 26d	Haloperidol: 9,5d Placebo: 9d	Sintomas extrapiramidais: 0/1 Prolongamento do QT:7/4 Sedação excessiva:8/5

AUTOR	IDADE MÉDIA (ANOS)	SEXO (M / F)	ESCALA DE AVALIAÇÃO DO DELIRIUM	INCIDÊNCIA DO DELIRIUM (n)	DURAÇÃO DO DELIRIUM	TEMPO DE PERMANÊNCIA (Hospital)	TEMPO DE PERMANÊNCIA (Unidade intensiva)	EFEITOS ADVERSOS n (haloperidol) / n (placebo)
Khan et al ¹²²	60	Haloperidol:46/22 Placebo:54/13	CAM-ICU	Haloperidol:15 Placebo:19	Haloperidol:1d Placebo:1d	Haloperidol: 10d Placebo: 10d	Haloperidol: 2,2d Placebo: 2,3d	Sintomas extrapiramidais: 2/8 Prolongamento do QT:3/4
Pedersen et al ¹²³	66	Haloperidol:91/26 Placebo:82/41	CAM-ICU	Haloperidol:22 Placebo:21	Haloperidol:3d Placebo:1d	Haloperidol: 9d Placebo:9d	NR	0
Wang et al ¹²⁴	Haloperidol: Placebo:	Haloperidol:145/84 Placebo:143/85	CAM-ICU	Haloperidol:35 Placebo:53	NR	Haloperidol: 11d Placebo:11d	Haloperidol: 21,3d Placebo: 23d	Sintomas extrapiramidais: 0/0 Prolongamento do QT:4/5
Boogard et al ¹²⁵	Haloperidol:66.1 ± 12.6 Placebo: 67 ± 12.6	Haloperidol:206/144 Placebo:434/273	CAM-ICU ou ICDSC	Haloperidol:383 Placebo:233	Haloperidol:7d Placebo:3d	Haloperidol: 13d Placebo:5d	Haloperidol: 9d Placebo:4d	Sintomas extrapiramidais: 48/30 Prolongamento do QT:64/36

AUTOR	IDADE MÉDIA (ANOS)	SEXO (M / F)	ESCALA DE AVALIAÇÃO DO DELIRIUM	INCIDÊNCIA DO DELIRIUM (n)	DURAÇÃO DO DELIRIUM	TEMPO DE PERMANÊNCIA (Hospital)	TEMPO DE PERMANÊNCIA (Unidade intensiva)	EFEITOS ADVERSOS n (haloperidol) / n (placebo)
Schrijver et al ²⁶	Haloperidol: 83.5 ± 6.2 Placebo: 83.4 ± 6.4	Haloperidol:57/61 Placebo:51/73	DSM-IV	Haloperidol:23 Placebo:18	Haloperidol:4d Placebo:3d	Haloperidol: 7d Placebo:7d	NR	Sintomas extrapiramidais: 2/2 Sonolência: 2/0 Leucopenia: 2/2 SCA: 2/2 AIT: 2/0

NR– Não reportado, CAM-ICU – Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, ICDSC – Intensive Care Delirium Screening Checklist, NEECHAM – The Neelon and Champagne Confusion Scale, DSM IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, n – número de pacientes, d – dias, SCA – Síndrome Coronariana aguda, AIT – Ataque isquêmico transitório

5.11 Análise da qualidade dos artigos

Os artigos foram analisados segundo o Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias, resultando nas pontuações evidenciadas nas Tabela 3.

Tabela 3- Risco de viés dos estudos

AUTOR	GERAÇÃO DA SEQUÊNCIA DE RANDOMIZAÇÃO	SIGILO DE ALOCAÇÃO	CEGAMENTO DE PARTICIPANTES E EQUIPE	CEGAMENTO DOS AVALIADORES DOS DESFECHOS	DADOS INCOMPLETOS	RELATO SELETIVO DOS DESFECHOS	OUTRAS FONTES DE VIÉS
Al-Qadheeb et al ¹⁸							
Fukata et al ¹⁹							
Fukata et al ²⁰							
Page et al ²¹							
Khan et al ²²							
Pedersen et al ²³							
Wang et al ²⁴							
Boogard et al ²⁵							
Schrijver et al ²⁶							

Baixo risco de viés;
 Risco incerto;
 Alto risco de viés

6 DISCUSSÃO

A profilaxia do Delirium em pacientes críticos através da utilização do Haloperidol é pauta de discussão sobre a eficácia desse medicamento e seus efeitos nos desfechos clínicos do paciente.

Nesse sentido, a presente revisão sistemática não encontrou diferenças significativas entre os grupos intervenção e placebo dos artigos, de forma que o uso profilático do antipsicótico em questão não reduziu significativamente a incidência, a duração do delirium, o tempo de permanência no hospital além de não diminuir significativamente o tempo de permanência nas unidades de terapia intensiva. Na revisão sistemática de Neufeld et al²⁷, o uso do Haloperidol não foi associado a mudanças na incidência e severidade do Delirium, e nem à redução do tempo de permanência no hospital e nas unidades intensivas. Outros estudos corroboram ainda com os achados da presente revisão como a meta-análise desenvolvida por Chen Z et al⁶, a qual sugeriu que o uso do Haloperidol não promove benefícios quando comparada ao placebo na prevenção do delirium em paciente adultos críticos.

Um dos artigos da presente revisão, no entanto, demonstrou que a profilaxia com doses baixas de Haloperidol reduziu significativamente a incidência de pacientes idosos admitidos na UTI após cirurgias eletivas não cardíacas²⁴. Um segundo ensaio clínico randomizado dessa revisão também sugeriu que a administração desse antipsicótico de forma preventiva diminuiu a incidência do delirium pós-operatório em idosos submetidos a cirurgias eletivas ortopédicas ou do aparelho digestivo²⁰. Esses dados corroboram com a metanálise proposta por Zeng et al²⁸ a qual reportou que o uso de altas doses de Haloperidol pode reduzir a incidência do Delirium em pacientes cirúrgicos críticos. Essas diferenças entre os estudos já publicados justificam a execução de ensaios clínicos maiores para que a eficácia do haloperidol seja melhor elucidada.

Quanto aos efeitos advesos da utilização do Haloperidol, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo placebo, de forma que 3 dos ensaios incluídos não reportaram qualquer sintoma colateral e os demais reportaram uma incidência mínima de sintomas extrapiramidais, prolongamento de QT, arritmias, sedação excessiva, dentre outros. Na metanálise de Zayed et al ²⁹, o antipsicótico também não foi associado a um aumentado risco de efeitos adversos graves.

Além disso, estudos recentes demonstraram maior eficácia de outros medicamentos na profilaxia do Delirium. Um ensaio clínico randomizado publicado em 2016 sugeriu que a Dexmedetomidina é mais efetiva na redução da incidência do delirium em pacientes críticos quando comparados ao Haloperidol, além de promover diminuição do tempo de permanência na unidade intensiva e menos efeitos colaterais ³⁰. Outras intervenções farmacológicas também podem ser promissoras na prevenção do delirium, a exemplo da administração intravenosa de acetaminafeno e propofol.³¹

Essa revisão possui algumas limitações, dentre elas a heterogeneidade existente nos grupos intervenção e placebo dos artigos incluídos para a análise. Os ensaios e a coorte prospectiva foram realizados em indivíduos de distintas idades, nacionalidades e condições médicas, ocorrendo aplicação de diferentes doses do medicamento em distintos períodos de tempo. A curta duração das intervenções também pode prejudicar na obtenção de resultados mais fidedignos. Além disso, nessa revisão houve a seleção de um estudo observacional, e ainda que esse esteja em minoria, o ideal seria que todos os estudos incluídos fossem ensaios clínicos randomizados, mas a literatura ainda carece de mais estudos sobre o tema. Outra limitação envolve a qualidade desses estudos selecionados, os quais apresentam risco de viés tolerável mas que podem interferir na interpretação do resultados. Assim, diante das limitações propostas, a presente revisão cumpre a função a qual se propôs, colaborando com a execução de ensaios clínicos randomizados para uma análise mais minuciosa e acurada.

7 CONCLUSÃO

O uso profilático do Haloperidol não diminuiu a incidência, a duração do delirium e o tempo de permanência dos pacientes críticos no hospital, além de não reduzir significativamente o tempo de permanência nas unidades de terapia intensiva. Efeitos adversos graves não foram associados à utilização desse antipsicótico. Nesse sentido, diante do cenário de envelhecimento populacional brasileiro e mundial, o qual indiretamente constitui fator de risco importante para o desenvolvimento de delirium sobretudo nas unidades intensivas, é fundamental estabelecer a melhor conduta para a prevenção desse quadro confusional agudo. Assim, mais ensaios clínicos randomizados com o uso desse antipsicótico devem ser feitos além de ser necessária a investigação da eficácia de outras medidas farmacológicas, a exemplo da utilização da Dexmedetomidina. Dessa forma, é imprescindível avaliar alternativas eficazes à utilização do Haloperidol de modo a assegurar desfechos clínicos favoráveis aos pacientes críticos.

8 REFERÊNCIAS

1. Wu YC, Tseng PT, Tu YK, Hsu CY, Liang CS, Yeh TC, et al. Association of Delirium Response and Safety of Pharmacological Interventions for the Management and Prevention of Delirium: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):526–35.
2. Slooter AJC, Van De Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients [Internet]. 1st ed. Vol. 141, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2017. 449–466 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9>
3. Lin P, Zhang J, Shi F, Liang ZA. Can haloperidol prophylaxis reduce the incidence of delirium in critically ill patients in intensive care units? A systematic review and meta-analysis. *Hear Lung* [Internet]. 2020;49(3):265–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.01.010>
4. Beach SR, Gross AF, Hartney KE, Taylor JB, Rundell JR. Intravenous haloperidol: A systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2020;67(June):42–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2020.08.008>
5. Gattaz WF, Forlenza O V. Dr. Paul Janssen (1926-2003). *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2003;30(6):189–90.
6. Chen Z, Chen R, Zheng D, Su Y, Wen S, Guo H, et al. Efficacy and safety of haloperidol for delirium prevention in adult patients: An updated meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* [Internet]. 2020;61(August):109623. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.09.017>
7. Marra A, Vargas M, Buonanno P, Iacovazzo C, Kotfis K, Servillo G. Haloperidol for preventing delirium in ICU patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(3):1582–91.
8. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1).
9. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1456–66.
10. Kotfis K, Marra A, Wesley Ely E. ICU delirium ' A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(2):128–40.
11. Lorentz MN, Mesquita RF De. V22S4a03. 2012;22(Supl 4):12–9.
12. Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med*. 2020;173(7):ITC49–64.
13. Pařízková RČ. Delirium in the intensive care unit. *Vnitr Lek*. 2019;65(6):433–9.
14. Carvalho JPLM, De Almeida ARP, Gusmao-Flores D. Delirium rating

- scales in critically ill patients: A systematic literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(2):148–54.
15. Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG, Delirium C. Delirio en Reanimacion 2016. Revision. 2016;(6):1229–41.
 16. Pais A, Delirium P De. Protocolo de Delirium. 2015;1–9.
 17. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
 18. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, et al. Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium with Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Crit Care Med*. 2016;44(3):583–91.
 19. Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, et al. Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today*. 2014;44(12):2305–13.
 20. Fukata S, Kawabata Y, Fujishiro K, Kitagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, et al. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today*. 2017;47(7):815–26.
 21. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013;1(7):515–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70166-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70166-8)
 22. Khan BA, Perkins AJ, Campbell NL, Gao S, Khan SH, Wang S, et al. Preventing Postoperative Delirium After Major Noncardiac Thoracic Surgery—A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2289–97.
 23. Pedersen SS, Kirkegaard T, Jørgensen MB, Jørgensen VL. Effects of a screening and treatment protocol with haloperidol on post-cardiotomy delirium: A prospective cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(4):438–45.
 24. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):731–9.
 25. Van Den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(7):680–90.
 26. Schrijver EJM, De Vries OJ, Van De Ven PM, Bet PM, Kamper AM,

- Diepeveen SHA, et al. Haloperidol versus placebo for delirium prevention in acutely hospitalised older at risk patients: A multi-centre double-blind randomised controlled clinical trial. *Age Ageing*. 2018;47(1):48–55.
27. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(4):705–14.
 28. Shen YZ, Peng K, Zhang J, Meng XW, Ji FH. Effects of Haloperidol on Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Princ Pract*. 2018;27(3):250–9.
 29. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Banifadel M, Haykal T, Chahine A, et al. Haloperidol for the management of delirium in adult intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2019;50:280–6.
 30. Abdelgalel EF. Egyptian Society of Anesthesiologists Dexmedetomidine versus haloperidol for prevention of delirium during non-invasive mechanical ventilation. *Egypt J Anaesth [Internet]*. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.egja.2016.05.008>
 31. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, Gara BO, Eikermann M, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined. 2019;

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

* It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

9.2 ANEXO B

Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of Bias

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Selection bias	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence
	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations before assignment
Performance bias	Blinding of participants and personnel*	Describe all measures used, if any, to blind trial participants and researchers from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study
Detection bias	Blinding of outcome assessment*	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessment from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessment
Attrition bias	Incomplete outcome data*	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomised participants), reasons for attrition or exclusions where reported, and any reinclusions in analyses for the review	Attrition bias due to amount, nature, or handling of incomplete outcome data
Reporting bias	Selective reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found	Reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Anything else, ideally prespecified	State any important concerns about bias not covered in the other domains in the tool	Bias due to problems not covered elsewhere

*Assessments should be made for each main outcome or class of outcomes.

