Drug-Induced Delirium among

Older People

**Embora subdiagnosticado, o delírio é um problema comum e potencialmente prevenível em doentes mais velhos, estando associado à morbimortalidade. Os medicamentos têm sido associados ao desenvolvimento de delírios na população geriátrica e podem ser considerados como o gatilho mais facilmente reversível.** A polifarmácia, a prescrição de drogas deliriogénicas, anticolinérgicas e potencialmente inadequadas são factores que contribuem para a ocorrência do distúrbio. Além disso, alterações nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, que são intrínsecos do processo de envelhecimento, podem contribuir para a deficiência cognitiva. A identificação e inversão das condições clínicas associadas ao delirium são o primeiro passo para tratar a perturbação, bem como a atenuação dos fatores ambientais e a exposição aos fármacos deliriogénicos. **As provas actuais não apoiam a prescrição de antipsicóticos e benzodiazepínicos para o tratamento do delírio.** Contudo, o uso judicioso de antipsicóticos de primeira ou segunda geração pode ser considerado em casos graves. A intervenção multi-componente não-farmacológica, baseada em software para identificar medicamentos que possam contribuir para o delírio, modelos preditivos, ferramentas, formação de profissionais de saúde e acções activas de farmacovigilância podem contribuir para o rastreio, prevenção e gestão do delírio em pessoas idosas. Além disso, é também importante melhorar o relatório de delírios induzidos por medicamentos nos registos médicos, desenvolver planos de gestão de risco adequados e evitar a iatrogénese em cascata.

1. Definição, diagnóstico e tratamento

**De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais [1], o delírio é definido como uma síndrome complexa caracterizada pela perturbação na atenção (capacidade reduzida de dirigir, focalizar, sustentar e deslocar a atenção), na consciência (orientação reduzida para o ambiente), e uma perturbação adicional na cognição (défice de memória, desorientação, linguagem, capacidade visuoespacial, ou percepção), que não são melhor explicadas por outra perturbação neurocognitiva preexistente, estabelecida, ou evolutiva. Há provas de que é uma consequência fisiológica directa de outra condição médica, intoxicação ou retirada de substância (ou seja, devido a uma droga de abuso ou a um medicamento), ou exposição a uma toxina, ou é devido a múltiplas etiologias [1].** A perturbação desenvolve-se durante um curto período de tempo, geralmente de horas a alguns dias, e tende a flutuar ao longo do dia, muitas vezes com agravamento à noite e à noite quando os estímulos externos de orientação diminuem [1]. O delírio é considerado um grave problema global de saúde pública porque pode aumentar a taxa de morbilidade e mortalidade [2], prolongar a hospitalização, promover a institucionalização, piorar os resultados físicos, cognitivos e sociais [3], além de aumentar os custos de saúde [4] e a perda de independência entre as pessoas afetadas por esta condição de saúde [5].

Relativamente à apresentação clínica do delírio baseado no comportamento psicomotor

a) hiperactivo (o indivíduo tem um nível hiperactivo de actividade psicomotora que pode ser acompanhado de capacidade de humor, agitação e/ou recusa em cooperar com cuidados médicos); b) hipoativo (o indivíduo tem um nível hipoativo de actividade psicomotora que pode ser acompanhado de lentidão e letargia que se aproxima do estupor); c) nível misto de actividade (o indivíduo tem um nível normal de actividade psicomotora mesmo que a atenção e a consciência sejam perturbadas. Também inclui indivíduos cujo nível de actividade flutua rapidamente) [1].

O delírio também pode ser classificado em 5 subtipos:

i) delírio de intoxicação por substâncias;

ii) delírio de abstinência de substâncias;

iii) delírio induzido por medicação;

iv) delírio devido a outra condição médica; e

v) delírio devido a múltiplas etiologias [1].

O diagnóstico de delírio induzido por medicação é aplicado quando a perturbação na atenção e uma perturbação adicional na cognição surgem como uma reacção adversa ao medicamento [1]. Os códigos de diagnóstico, de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados (CID-10), dependem do tipo de substância relacionada com o delirium (Quadro 1). Em Junho de 2018, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou uma versão pré-final do CID-11 [6]. Sob as perturbações mentais, comportamentais ou de desenvolvimento neurológico, o grupo das perturbações neurocognitivas (6), inclui o delírio (6D70), que também pode ser classificado como sendo devido a: uma condição médica classificada noutro lugar (6D70. 0), substâncias psicoactivas, incluindo medicamentos (6D70.1); factores etiológicos múltiplos (6D70.2), factores etiológicos desconhecidos ou não especificados (6D70.3), delírio, outra causa especificada (6D70.Y) e; delírio, causa não especificada ou desconhecida (6D70.Z) [6]. Embora os mecanismos fisiopatológicos do delírio permaneçam pouco claros, várias evidências sugerem a participação de diferentes neurotransmissores e biomarcadores. Entre os mecanismos mais investigados encontra-se a disfunção colinérgica, que pode contribuir para algumas das manifestações conhecidas como presentes no delírio, tais como défices cognitivos associados à perda de memória [7, 8].

A identificação e inversão das condições clínicas associadas ao delirium são o primeiro passo para tratar a perturbação, bem como a atenuação dos factores ambientais e a exposição aos fármacos deliriogénicos [9]. Devem ser previstas abordagens não farmacológicas a fim de prevenir e gerir os sintomas neuropsiquiátricos relacionados com o delírio, tais como: **evitar o uso de imobilizações físicas, cateteres e alarmes de cama, ambular o paciente, abordar a deficiência sensorial, encorajar a exposição à luz brilhante durante o dia, entre outros [8].** A literatura actual não apoia a prescrição de antipsicóticos [10] e benzodiazepínicos [11] para o tratamento de delírios em doentes hospitalizados. Um estudo de meta-análise descobriu que a prescrição de antipsicóticos não controlava os sintomas do delírio nem reduzia a gravidade e mortalidade associada à doença, quando comparada com outros tratamentos. Além disso, não foram observadas diferenças entre os antipsicóticos típicos e atípicos em doentes hospitalizados em enfermarias não críticas, relativamente à resolução dos sintomas de delírio [12]. Contudo, o uso judicioso de antipsicóticos de primeira e segunda geração pode ser considerado para o tratamento de sintomas graves de delírio, especialmente na gestão da agitação associada ao subtipo hiperactivo [13], bem como quando as intervenções não-farmacológicas falharam e os sintomas colocam o indivíduo afectado em risco e são angustiantes para a família e para os prestadores de cuidados. Nestes casos, o tratamento deve começar com doses baixas e ser ainda titulado até se obter o efeito requerido [8].

Relativamente à prevenção, as intervenções multi-componentes não-farmacológicas demonstraram reduzir a incidência do delírio, em comparação com os cuidados habituais adoptados entre os internados não críticos [14]. No entanto, não há provas claras de que os inibidores da colinesterase, medicação antipsicótica ou melatonina sejam capazes de reduzir a sua incidência [14]. No entanto, a utilização de tecnologia para ajudar o farmacêutico a identificar os medicamentos associados à ocorrência de delírio pode contribuir para diminuir a incidência do distúrbio nas pessoas idosas [15]. Esta abordagem permite ajustes de medicamentos com o objetivo de prevenir ou resolver problemas relacionados com medicamentos associados a perturbações neurológicas.

**Epidemiologia do delírio**

O delírio é a síndrome psiquiátrica mais comum em doentes hospitalizados [16]. A ocorrência geral de casos de delírio nos hospitais pode situar-se entre 29 e 82%. Numa revisão sistemática da literatura, que avaliou a ocorrência de delirium em doentes internados na admissão, os autores relacionaram uma taxa de ocorrência na Europa entre 4% em França e 31% na Suécia [17]. Na comunidade, esta ocorrência é reduzida para 1-2%. Esta grande diferença em percentagens resulta de as unidades de emergência serem os locais para onde as pessoas que apresentam os sinais e sintomas de delírio normalmente vão. De facto, 17% dos idosos da comunidade e 40% das pessoas que vivem em lares de idosos frequentam frequentemente unidades de emergência com este diagnóstico. Além disso, durante a hospitalização há muitos factores que contribuem para o aumento do risco de ocorrência de delírio [18, 19]. Assim, são observadas diferenças na incidência de delirium entre as diferentes unidades de internamento num hospital (Quadro 2). As unidades de cuidados intensivos (UCI), cuidados paliativos, oncologia e pós-operatório são normalmente os locais onde os eventos de delírio ocorrem mais, cerca de 50-82% [18, 19]. Esta grande variação na ocorrência de delírios, quando se comparam diferentes unidades, pode ser extrapolada para o seu prognóstico. Os principais prognósticos em doentes com delírio são quedas, infecção associada a cateteres, fraqueza, maior permanência hospitalar e morte, sendo este risco 2 a 4 vezes maior em doentes internados na UCI, e 1,5 vezes maior em doentes internados em enfermarias gerais [19]. Por esta razão, a prevenção do delírio é muito importante nos cuidados de saúde. Assim, um melhor conhecimento dos principais factores de risco relacionados com o delírio é essencial para todos os profissionais de saúde que prestam assistência directa a estes pacientes.

Embora um único factor possa causar delírio, especialmente nas pessoas idosas, a sua ocorrência é geralmente considerada multifactorial. Além disso, tal como observado na incidência de casos, a ocorrência de delírio está associada à vulnerabilidade do paciente a fatores prejudiciais, por exemplo, os pacientes críticos podem começar a experimentar delírios a partir da administração de um sedativo, em contraste com os pacientes saudáveis onde é improvável que esta síndrome ocorra devido ao envolvimento de um único estímulo. Consequentemente, existem fatores de vulnerabilidade associados individualmente, bem como factores precipitantes que podem potencialmente aumentar ou não o risco de desencadear o delírio (Quadro 3).

Em relação aos fatores de vulnerabilidade do indivíduo na população em geral, a ocorrência de delírio está normalmente mais associada ao envolvimento de outras comorbilidades, tais como derrame cerebral e depressão. **Em pessoas internadas em hospitais, outros factores estão também associados à ocorrência de delírio, tais como demência, deficiência cognitiva, deficiência funcional, deficiência visual, historial de elevado consumo de álcool e idade avançada (> 70 anos) [18].** Relativamente aos factores precipitantes, a ocorrência de delírio na população em geral está na sua maioria associada a parâmetros laboratoriais anormais, tais como **ureia sérica elevada**. Nos doentes internados, para além das perturbações metabólicas resultantes de testes laboratoriais, vale a pena mencionar outros factores importantes, tais como a **polifarmácia (≥ 5 drogas**), o **uso de drogas psicoactivas, e especialmente as restrições físicas [18].**

﻿3. Delirium in older people Delirium

**O delírio é uma síndrome comum e potencialmente evitável em doentes mais idosos hospitalizados, estando associado a elevadas taxas de mortalidade que variam entre 25-33%, resultando assim em estadias hospitalares mais longas, elevados custos de saúde, declínio funcional, aumento das quedas, readmissões hospitalares, desenvolvimento de demência ou deficiência cognitiva a longo prazo, e maiores taxas de morbilidade.** O delírio também pode causar eventos adversos após a hospitalização, incluindo limitações funcionais duradouras, declínio cognitivo persistente, e perda de qualidade de vida para o paciente e para os prestadores de cuidados. A ocorrência de novos casos de delírio durante a hospitalização de pessoas mais velhas varia entre 6-56%; enquanto a prevalência de delírio no momento da admissão de pessoas mais velhas varia entre 14-24%. Além disso, com o avanço da idade da população, o delírio constitui uma preocupação de saúde pública, uma vez que tende a aumentar no futuro [20-23]. **Embora em alguns casos o delírio possa ser causado por um único medicamento ou doença subjacente, na maioria dos casos o delírio é o resultado da acção combinada de factores predisponentes e precipitantes. É, portanto, uma condição multifactorial, que envolve a inter-relação entre a vulnerabilidade do paciente ao delírio no momento da admissão hospitalar (factores predisponentes) e factores precipitantes que podem surgir durante a hospitalização. Nesta perspectiva, os pacientes considerados vulneráveis (por exemplo, aqueles com demência ou uma doença subjacente grave) podem experimentar delírios devido à utilização de uma única dose de um sedativo destinado a dormir. Em contraste, os pacientes resistentes ao desenvolvimento do delírio podem apresentar esta condição após uma série de combinações, tais como anestesia geral, cirurgia principal, privação de sono, imobilização e uso de múltiplos fármacos psicoactivos [20].** Em geral, uma intervenção em um ou mais destes factores é considerada suficiente para que o delírio seja resolvido [23]. Os principais factores predisponentes para a ocorrência do delírio no momento da admissão hospitalar são a gravidade da doença subjacente, o défice visual, o nível cognitivo basal e a desidratação. **Por outro lado, existem factores precipitantes que contribuem para o desenvolvimento do delírio durante a hospitalização, por exemplo: uso de restrições físicas, desnutrição, adição de mais de três drogas no dia anterior, especialmente drogas psicoactivas, uso de cateter urinário. Sabe-se que a demência é o factor predisponente mais prevalente no momento da hospitalização, uma vez que é capaz de aumentar em duas a cinco vezes a possibilidade de desenvolver delírios; no entanto, qualquer doença crónica pode predispor o delírio. Entre os factores precipitantes, destaca-se o uso de drogas, sendo considerado um factor extremamente habitual durante a hospitalização, originando até 40% dos casos. Consequentemente, a ocorrência de delírios aumenta em proporção directa com o número de drogas utilizadas, devido à maior probabilidade de ocorrência de eventos adversos e de interacções medicamentosas [23].**

Assim, a fim de evitar o desenvolvimento de delírios resultantes do uso de fármacos, tornou-se necessário desenvolver planos de gestão de risco, o que é actualmente um pré-requisito para um bom serviço de farmacovigilância [9]. É um facto que a prevenção do delírio nos idosos deve ser o principal objectivo em toda a oferta de cuidados de saúde prestados pelos profissionais de saúde, uma vez que a prevenção do delírio é sempre preferível ao seu tratamento. No entanto, quando o delírio ocorre, a intervenção precoce e a gestão adequada têm demonstrado melhorar os resultados para estes pacientes [21, 22]. Apesar das consequências adversas associadas ao delirium, o desempenho dos profissionais de saúde no reconhecimento, registo e tratamento do delirium continua a ser inadequado. A falta de conhecimento dos factores de risco relacionados com o delirium em pessoas idosas hospitalizadas é responsável por falhas nos registos das fichas médicas, na notificação e na comunicação da ocorrência de delirium. Além disso, a existência de lacunas de conhecimento no rastreio e diagnóstico utilizando ferramentas baseadas em provas são as principais barreiras aos cuidados [22]. A confirmação do diagnóstico de delírio em pessoas idosas pode ser um desafio em situações clínicas complexas, com múltiplas exigências e ainda mais quando o diagnóstico é feito por centros de saúde não especializados ou por profissionais não qualificados. **As manifestações clínicas do delírio e os factores associados a esta condição podem ser confundidos com elementos característicos do envelhecimento, bem como ser reconhecidos apenas como casos de demência ou depressão [24, 25].** A avaliação do delírio sobreposto à demência pré-existente deve fazer parte do diagnóstico diferencial, tal como acontece em 90% dos casos com pessoas idosas hospitalizadas [26]. Além disso, as apresentações hiperactivas de delírio podem ser mal diagnosticadas como episódios hipomaníacos [24, 25]. As estimativas indicam que o reconhecimento do delírio nos cuidados habituais só acontece em 12-35% das ocorrências [26]. **Considerando que a prevenção do delírio é essencial nas instituições de saúde, foram desenvolvidas e publicadas internacionalmente directrizes clínicas e modelos que promovem a prevenção, diagnóstico e tratamento do delírio. Contudo, parece que não foram devidamente implementadas na prática clínica, o que reforça a necessidade de iniciar uma abordagem centrada no doente na detecção, prevenção e tratamento do delírio, bem como no planeamento da alta [27].** A previsão do delírio nos serviços de saúde é extremamente relevante para direccionar recursos para programas de prevenção para pacientes com maior probabilidade de ter a síndrome. Embora tenham sido desenvolvidas diferentes ferramentas nos últimos anos, ainda não existem modelos de previsão com desempenho adequado e recomendações para uso rotineiro nos serviços de saúde. Considerando o actual período de evidência, a inserção de modelos de previsão e inteligência artificial no sector da saúde é um campo promissor para a investigação futura [28]. Além disso, quando associada a um programa de segurança dos pacientes, tem o potencial de melhorar significativamente a qualidade dos cuidados de saúde. Para melhorar este cenário, existem estratégias de apoio e ferramentas para a avaliação do delírio. Inicialmente, é extremamente importante estar atento aos sinais e sintomas, bem como na observação precoce do seu início (aparecimento de perturbações e flutuações mentais), para evitar um agravamento indesejável [18, 26]. Portanto, a história do episódio é fundamental, com a consistência recorde das etapas que resultaram no evento e, portanto, será possível realizar uma avaliação abrangente das potenciais causas desencadeantes [18, 26]. Assim, a notoriedade da instrução das pessoas justifica-se porque, para além da equipa de saúde, os membros da família e/ou prestadores de cuidados serão também cruciais para a recolha desta informação [18].

**Relativamente aos instrumentos de apoio à decisão diagnóstica, estudos na literatura demonstraram fornecer instrumentos validados para este fim [29]. Entre eles, vale a pena destacar o Confusion Assessment Method (CAM) [30], devido à fiabilidade das suas propriedades psicométricas (especificidade de 89% e sensibilidade de 94%) e devido à quantidade de provas que apoiam as melhorias na avaliação resultantes da sua utilização [18, 31]. Início agudo, pensamento confuso, falta de concentração, perda de consciência, desorientação, perturbações perceptíveis, hipoatividade e hiperactividade, prejuízo da memória e alteração do ciclo sono-vigília são os factores analisados pela CAM, com um tempo de aplicação de 5 minutos [30].** Ainda sobre a aplicabilidade, esta ferramenta tem versões adaptadas às áreas que diferem nos níveis de cuidados de saúde para as pessoas idosas (lares, unidades de emergência e de cuidados intensivos) [32, 33]. A fim de garantir a sensibilidade e especificidade da CAM, há uma indicação de que o avaliador deve ser treinado para a administração atempada do método e, para assegurar a hipótese de delírio, a cognição dos idosos deve ser avaliada por algum teste específico (por exemplo, Short Portable Mental Status Questionnaire [34], Mini-Mental State Examination [35], Montreal Cognitive Assessment [36] ou o Mini-Cog [37].

No entanto, a implementação de directrizes de rastreio, detecção, documentação e notificação delirium apresenta vários desafios, estando associada a uma série de questões contextuais e organizacionais. Uma das principais questões a considerar pelos profissionais de saúde é a utilização de uma variedade de descritores para documentar e comunicar as suas avaliações do delírio, uma vez que informações importantes e necessárias para a prevenção e tratamento do delírio podem não ser comunicadas de forma eficiente nos registos médicos [22]. **Os registos médicos incluem geralmente descritores, tais como desorientação, agitação, nível de consciência alterado, estado mental flutuante, confusão, comportamento negativo e alucinações, mas o termo delírio é raramente mencionado [22].** Este factor restringe a identificação deste tipo de incidente num sistema de farmacovigilância activa, bem como prejudica a avaliação adequada do caso no processo de vigilância passiva de eventos adversos relacionados com drogas. Portanto, é essencial ter em consideração estas técnicas baseadas em provas, dado que os episódios de delírio estão relacionados com síndromes geriátricas (incontinência, lesões por pressão e quedas), e com um prognóstico a longo prazo da taxa de sobrevivência atenuada, condições de saúde que resultam na necessidade de reabilitação e outras adversidades que afectam a cognição, tais como a demência [18, 38]. Os idosos que foram afectados pelo delírio podem ser estratificados num público vulnerável a maus resultados e este contexto prevê uma epidemia alarmante, dado o aumento da longevidade da população [38]. A Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) aponta o delirium como um indicador da qualidade dos cuidados de saúde, pois **estima-se que até 40% dos casos podem ser evitados na população em geral e as intervenções preventivas devem envolver o ambiente de cuidados (por exemplo, iluminação, disponibilidade de calendário, relógio e outros sinais), a cultura de práticas de equipa (por exemplo, implementação de protocolos de rastreio e avaliação contínua do delirium, desprescrição e revisão da farmacoterapia), para além de medidas de identificação preliminar dos factores de risco [39]. Prevenir, reconhecer e tratar o delírio tornou-se uma prioridade de saúde pública. Devido à obtenção de atributos de qualidade e segurança a todos os níveis de cuidados para os idosos, para além de ter em conta a gravidade das complicações causadas (como má qualidade de vida, aumento da hospitalização e risco de morte) e os elevados custos consecutivos** (de $ 143 a $ 152 mil milhões por ano), é necessário incentivar a formação de profissionais de saúde que lhes permitam reconhecer casos de delírio, bem como factores de risco, tratamento e prevenção [18, 26]. A documentação adequada relativa à ocorrência de delírios nos serviços de saúde e a iniciativa de educar a população sobre esta doença, pode contribuir grandemente para a melhoria da gestão desta condição clínica [18,26].

Problemas relacionados com drogas (DRPs) no contexto de delírios induzidos por drogas

Os idosos são uma população em alto risco de apresentar DRPs e desnecessariamente sofrem de doenças e lesões resultantes do consumo excessivo ou inadequado de drogas. O delírio induzido por medicamentos aparece como uma consequência frequente destes PRD, que estão associados a aspectos de necessidade, aderência, eficácia, ou segurança do tratamento farmacológico. No tratamento de pacientes mais idosos, a revisão regular da farmacoterapia é um serviço essencial, mas é frequentemente negligenciado. Os farmacêuticos hospitalares e comunitários estão numa posição ideal para desempenhar esta tarefa [40].

O comportamento da equipa de profissionais de saúde em apenas renovar prescrições anteriores de doentes polimédicos, sem praticar a revisão da farmacoterapia, pode resultar na manutenção de tratamentos que já não são necessários. Assim, torna-se essencial avaliar a manutenção de cada medicamento em termos do seu benefício, quando comparado com o potencial deliriogénico e a carga anticolinérgica, com precaução adicional na descontinuação do medicamento nos doentes que apresentem uma probabilidade aumentada de delirium devido à síndrome de abstinência de substâncias [41]. A revisão deve também incluir medicamentos de venda livre ou de fácil acesso, medicamentos à base de plantas e suplementos, que também estão associados ao delirium (por exemplo, anticolinérgicos, anti-histamínicos, drogas inflamatórias não esteróides, relaxantes musculares) [41, 42]. Qualquer droga utilizada para tratar delirium, como antipsicóticos e benzodiazepínicos, causará efeitos psicoactivos e pode prejudicar ainda mais o estado de consciência. Por conseguinte, a prescrição de tais medicamentos deve ser desencorajada, uma vez que consistem num DRP de necessidade (medicamento desnecessário), excepto em casos com sintomas graves que ponham em risco as pessoas mais velhas, especialmente na gestão da agitação associada ao subtipo hiperactivo de delírio. Se o uso de antipsicóticos for de facto obrigatório, a dose mais baixa e o período de tratamento mais curto possível deve ser a opção escolhida. As benzodiazepinas estão restritas à gestão do delírio devido à retirada de álcool e outras drogas [13, 43].

Por outro lado, o tratamento farmacológico é regularmente necessário na gestão de factores que podem contribuir para a alteração do estado de consciência, tais como dor, infecções, doenças renais, desidratação, perturbações metabólicas e hidroelectrolíticas, entre outros [18, 19]. A ausência de intervenções farmacológicas a este respeito constitui também um DRP (medicamento necessário não prescrito). O delírio também pode resultar de problemas de aderência (DRP de aderência). O envelhecimento traz uma série de barreiras físicas, mentais e sociais ao acompanhamento adequado da farmacoterapia, tais como deficiência visual, auditiva e de destreza, dificuldade de compreensão e falta de apoio domiciliário. No esquema farmacoterapêutico, a confusão predispõe à ocorrência de overdoses ou mesmo à retirada abrupta dos medicamentos, situações que desencadeiam delírios. O farmacêutico pode desenvolver estratégias para facilitar a auto-administração, sensibilizar o paciente e reduzir a complexidade da farmacoterapia (mudança de fármacos ou de formulações, criação de caixas e directrizes, activação de alarmes, etc.), para além de acções educativas para encorajar a adesão [40, 44]. Alguns factores não farmacológicos podem também contribuir para o desenvolvimento do delírio e, quando tratados de forma ineficaz (DRP de eficácia), podem aumentar a probabilidade da sua ocorrência. A mudança brusca na atenção, consciência e funções cognitivas pode ser desencadeada, por exemplo, por infecção descontrolada, estado de desidratação não invertido, e gestão inadequada da dor (doses insuficientes de opiáceos) [45]. Todos os subtipos de delírio podem ser induzidos por Reacções Adversas de Drogas (RAM) [46].

Quando a atenção e a perturbação da cognição aparecem como um efeito secundário de um medicamento tomado conforme prescrito, este é caracterizado como um DRP de segurança [1]. Em pessoas idosas, especialmente as diagnosticadas com demência [46], a maioria destes medicamentos deliriogénicos têm propriedades anticolinérgicas e são considerados potencialmente inadequados para este grupo etário [47-49], sendo a pirilamina e a metescopolamina recentemente acrescentadas à lista de medicamentos a evitar [48]. Outros fármacos anteriormente notificados como capazes de induzir delírios são os opiáceos, anti-hipertensivos (bloqueadores beta associados a taxas de delírio mais elevadas quando comparados com os bloqueadores dos canais de cálcio), diuréticos com potencial para causar hiponatremia, e dopaminérgicos [46, 50-52]. A retirada abrupta de benzodiazepinas está relacionada com o delírio hiperactivo, pelo que se aconselha a desescalada [46]. Embora as drogas descritas acima estejam mais frequentemente relacionadas com o desenvolvimento do delírio, é essencial considerar a maioria das drogas como fatores de risco nas pessoas mais velhas, devido ao potencial delirógeno do processo de envelhecimento, doença ou hospitalização [50]. Por conseguinte, a desprescrição deve ser considerada quando viável. No caso de fármacos com actividade anticolinérgica, principalmente muscarínica, as alterações dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos com o avanço da idade aumentam a susceptibilidade de induzir o delírio [53]. Após a identificação daqueles que potenciam o delírio, devem ser travados ou substituídos por medicamentos mais seguros [54]. As estratégias para identificar, prevenir e resolver o DRP real e potencial incluem essencialmente a revisão da farmacoterapia e do acompanhamento farmacoterapêutico. Estes serviços farmacêuticos contribuem para a prevenção e resolução das RAM induzidas por medicamentos deliriogénicos, diminuem a incidência do delirium, minimizam a ocorrência de eventos adversos em pessoas que estão a ser tratadas com antipsicóticos e permitem a avaliação da polifarmácia [55, 56].

**5. Instrumentos auxiliares na procura activa de DRPs no contexto de delírios induzidos por drogas**

A maioria dos eventos adversos nos idosos, especialmente os relacionados com o delírio, poderiam ser evitados evitando a prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados (PIM), especialmente quando estão disponíveis alternativas mais seguras para utilização. **A maioria dos medicamentos deliriogénicos tem propriedades anticolinérgicas e são considerados como PIM [47-49].** O desenvolvimento de listas de PIM baseadas em provas é uma tarefa complexa, uma vez que a população geriátrica é normalmente excluída dos ensaios clínicos. Com base na opinião e consenso de especialistas, incluindo farmacêuticos, geriatras, enfermeiros e outros profissionais de saúde, foram desenvolvidos vários instrumentos para avaliar se o uso de drogas nas pessoas idosas é apropriado [57]. Um dos mais utilizados é o critério da American Geriatrics Society (AGS) Beers Criteria, que foi desenvolvido nos Estados Unidos em 1991 e que sofreu várias actualizações, tendo a mais recente sido publicada em 2019 [48]. A última versão dos Critérios de Cerveja AGS organiza PIMs em cinco listas: medicamentos potencialmente inadequados para a maioria das pessoas idosas (elevado risco de eventos adversos e existência de alternativas mais seguras); medicamentos que devem ser evitados em adultos idosos com condições clínicas específicas; medicamentos a serem utilizados com precaução; combinações de medicamentos que podem causar interacções nocivas; medicamentos que devem ser evitados ou que requerem ajuste de dose nas pessoas idosas com funções renais deficientes [48]. Outro instrumento de rastreio de prescrição amplamente utilizado nas pessoas idosas é o critério STOPP/START, criado em 2008 na Europa e atualizado em 2014 [58]. Esta ferramenta é composta pelos tópicos STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions), que apresenta uma lista de PIMs organizados por sistemas fisiológicos, e START (Screening Tool to Alert to Right Treatment), que adverte sobre tratamentos em falta que devem ser iniciados em adultos idosos. Este instrumento também inclui interacções medicamentosas e interacções de estado fisiológico [58]. Apesar da existência de um grande número de listas, instrumentos e critérios para PIM na literatura científica, outros factores devem também ser considerados na revisão da farmacoterapia, tais como as particularidades das pessoas idosas, a idade biológica, outras opções terapêuticas e as necessidades específicas de cada paciente. O risco de delirium induzido por fármacos em adultos mais velhos pode ser avaliado pela Escala de Drogas Delirium (DDS) [59]. A classificação para a carga deliriogénica varia de 0 a 3, de acordo com o potencial da droga para induzir o delirium. Considerando cada droga com um risco potencial de delírio, a pontuação ponderada da DDS deve ser calculada, pelo que a exposição às drogas que induzem o delírio é considerada baixa quando a pontuação varia entre 0 e 1, excluindo o valor 0; e alta a pontuação obtida da DDS é superior a 1 [60]. A baixa exposição a drogas que induzem o delírio não aumenta significativamente as probabilidades de delírio. Por esta razão, se os benefícios da terapia superarem os riscos, as doses prescritas podem ser toleradas com segurança [60]. Relativamente à carga anticolinérgica, é realizada a soma dos valores da magnitude da actividade anticolinérgica para cada fármaco prescrito, variando de 1 a 3. A maior magnitude da actividade anticolinérgica leva a uma pontuação mais elevada atribuída ao fármaco [61]. Embora não haja consenso na literatura, **a carga média diária de anticolinérgicos ≥2 é considerada elevada [62]**. **A elevada carga anticolinérgica está associada a um aumento do risco de morbilidade e mortalidade, duração da hospitalização, institucionalização, declínio funcional e cognitivo [61].**

**6. Estratégias para mitigar e prevenir o delírio induzido por drogas**

6.1 Gestão do risco: estratégias de monitorização ativa e passiva de eventos adversos relacionados com drogas

Garantir o uso seguro de drogas é uma das prioridades dos sistemas de saúde a nível mundial, dado que o custo global estimado devido a falhas no processo de utilização destas tecnologias é de aproximadamente 42 mil milhões de dólares americanos por ano. O uso seguro de drogas é um conceito complexo que compreende origens multifatoriais em diferentes fases dos processos de prescrição, distribuição e administração, e em todos estes processos existe um risco de eventos adversos relacionados com drogas, ou seja, os danos que podem surgir do uso inadequado/inadequado destes medicamentos [63]. A ocorrência de eventos adversos relacionados com medicamentos é distinguida como um causa de morbilidade e mortalidade, causando sofrimento e insatisfação dos doentes e aumento dos custos dos cuidados de saúde [64]. Assim, é importante utilizar estratégias para prevenir a incidência de eventos adversos e para mitigar os impactos sociais e económicos resultantes. **Os eventos adversos relacionados com drogas são a principal causa de danos evitáveis para o doente,** com estratégias de monitorização que ocorrem através de dois tipos de sistemas de vigilância: activo e passivo. **Neste contexto, a fim de reduzir incidentes, incluindo eventos adversos relacionados com drogas**, muitos sistemas de saúde implementaram sistemas de vigilância passiva, que são alusivos aos relatórios de incidentes espontâneos, com o objetivo de identificar e descrever os riscos e causas associados a eventos adversos, incidentes inofensivos e quase-acidentes [64]. Como são rentáveis, estes sistemas de notificação voluntária são responsáveis por uma grande parte das notificações que contêm eventos adversos relacionados com drogas, conferindo o potencial de melhorar os cuidados de saúde através da monitorização, redução e prevenção de eventos adversos. Contudo, existem ainda desafios associados aos dados obtidos a partir destes sistemas, uma vez que esta informação é frequentemente difícil de interpretar e manipular devido à subnotificação, bem como ao seu conteúdo e variabilidade na atribuição de categorias de eventos por parte dos notificadores [64, 65]. Por conseguinte, os sistemas de vigilância ativa complementam os sistemas passivos. Embora o sistema ativo seja mais dispendioso, a informação é obtida através do contacto directo, a intervalos regulares, entre a equipa responsável pela pesquisa ativa e a monitorização intensiva de eventos adversos e as fontes de informação, principalmente através da análise de documentos ligados aos registos médicos dos pacientes, quer retrospectiva quer prospectivamente [64,66].

6.2 Segurança dos pacientes, farmacovigilância e delírio Delirium

O delirium é um indicador da qualidade sanitária dos idosos e, por conseguinte, a sua prevenção é um parâmetro essencial para a segurança dos doentes. Dada a associação entre o delírio e outras síndromes geriátricas comuns, a sua prevenção beneficia a melhoria da qualidade e eficiência dos serviços de saúde. A prevalência do delírio, a sua gravidade e duração podem ser significativamente reduzidas quando se consideram os fatores de risco existentes [67]. A atual gestão do delirium enfatiza a importância da sua prevenção, de preferência através de uma abordagem não farmacológica implementada em múltiplos sectores dos serviços de saúde. Neste contexto, são destacadas as seguintes acções para a segurança dos doentes [56, 59, 67]:

- Formação de pessoal: os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de doentes devem ser formados em relação ao delírio, ao seu diagnóstico, gestão e documentação adequada;

- Apoio de profissionais de saúde na prestação de orientação sobre o ambiente: o ambiente hospitalar deve ser adaptado às necessidades especiais dos pacientes. O declínio da função sensorial em adultos mais velhos pode causar stress psicossocial adicional, que pode ser exacerbado por uma deficiência cognitiva. Nestas circunstâncias, podem ser colocados sinais apropriados nas enfermarias, quartos e casas de banho dos pacientes. Podem ser disponibilizados instrumentos de orientação temporal e situacional, tais como gráficos com informação pessoal, data e ano, bem como relógios visíveis para os pacientes. Além disso, podem ser disponibilizados acessórios adequados para evitar quedas;

- Fase de admissão no hospital: a equipa de saúde pode implementar algumas intervenções preventivas não-farmacológicas nesta fase, por exemplo a realização de directrizes verbais, recomendações escritas para os pacientes (cartazes, folhetos), instruções à equipa de saúde sobre os medicamentos e intervenções prescritos e as idades apropriadas;

- Implementação de tratamentos aconselhados por directrizes internacionais para a prevenção do delírio: adaptação de cirurgias e anestesia; utilização de medicamentos e tratamento da dor adequados à idade do paciente; monitorização da dor; prevenção de restrições de movimento, tais como a utilização de cateteres; utilização de benzodiazepinas e medicamentos anticolinérgicos; prescrição de actividades diárias individualizadas e significativas para a prevenção do delírio, por exemplo, reorientação, activação cognitiva, promoção não-farmacológica do sono, e redução da ansiedade;

- Os doentes e as suas famílias devem ser aconselhados individualmente sobre o risco e a prevenção do delírio. Os membros da família podem apoiar atividades individualizadas para prevenir o delírio, fornecendo informação específica sobre o doente, colaborando com os cuidados de saúde e promovendo uma comunicação individualizada.

**É de salientar que a toxicidade das drogas e a polifarmácia são dois dos principais factores de risco associados ao delírio, especialmente em pacientes mais velhos com comorbilidades subjacentes [62].** **Os agentes anticolinérgicos, antipsicóticos, benzodiazepínicos e opióides são conhecidos por serem altamente deliriogénicos [50].** No entanto, vários relatos de casos mostram que os medicamentos com uma baixa suspeita de serem deliriogénicos podem, de facto, apresentar esta particularidade [68]. Portanto, a institucionalização de protocolos de farmacovigilância para a gestão dos riscos de delirium associados ao uso de medicamentos é da maior importância. O sistema de farmacovigilância é responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos e pela adopção de medidas para reduzir os riscos e aumentar os benefícios relacionados com o uso de fármacos, bem como permitir melhorias na segurança e qualidade de vida dos doentes. As atividades de farmacovigilância incluem: a recolha e gestão de dados sobre segurança dos medicamentos; a análise de relatórios de casos individuais para detectar novos eventos adversos relacionados com medicamentos; a gestão proativa do risco para minimizar quaisquer riscos potenciais relacionados com o uso de medicamentos; a comunicação e informação às partes interessadas e aos pacientes [69].

Os casos suspeitos de delírio associados ao uso de fármacos identificados pelos profissionais dos serviços de saúde, utilizadores e prestadores de cuidados são notificados aos fabricantes de fármacos e às autoridades de saúde, a fim de registar estes potenciais eventos adversos no sistema de farmacovigilância. Esta conduta permite rastrear e investigar a associação real entre estes medicamentos notificados e o delírio. As notificações são geralmente enviadas voluntariamente e revistas por organizações governamentais responsáveis pela segurança dos medicamentos no mercado, as quais, por sua vez, enviam as notificações ao Centro de Monitorização Uppsala, o centro colaborador da Organização Mundial de Saúde para a monitorização internacional de medicamentos. Por estas razões, é extremamente importante estabelecer uma base de dados para avaliar as questões de segurança das drogas na fase de pós-comercialização. Este sistema de base de dados permitirá aumentar o conhecimento público sobre as drogas capazes de induzir o delírio, nomeadamente através da identificação e monitorização das drogas deliriogénicas já conhecidas, as potencialmente delirogénicas, bem como das novas drogas com potencial para causar delírios [68]. Finalmente, os conhecimentos relativos à frequência com que estes fármacos potencialmente deliriogénicos são atribuídos como a causa primária do delírio demonstraram ajudar na prática clínica e na possível prevenção do [20]. Portanto, a elaboração de uma lista de fármacos potencialmente deliriogénicos e com potencial para causar delírios exige uma investigação de plausibilidade para determinar uma associação definitiva. **Esta lista de medicamentos associados ao delírio pode fornecer informações valiosas aos profissionais de saúde, permitindo a prevenção do delírio ou o seu diagnóstico atempado, além de evitar outros eventos adversos [68].** O conhecimento sobre este importante evento adverso relacionado com drogas envolvendo a ocorrência de delirium pode promover ações concretas para melhorar a qualidade dos cuidados às pessoas idosas, com a participação ativa da equipa multidisciplinar, especialmente com uma implementação sistemática de protocolos institucionais para a prevenção do delirium. Assim, é essencial aumentar os conhecimentos da população, especialmente dos profissionais de saúde, sobre o delírio, os seus riscos associados, e a necessidade de documentar casos suspeitos de delírio associados ao uso de drogas. A farmacovigilância e é o instrumento adequado para tal.

7. Conclusões

**Em suma, o delírio pode aumentar a morbilidade e mortalidade, prolongar a duração da hospitalização, promover os cuidados institucionais a longo prazo, piorar os resultados funcionais, cognitivos e sociais, aumentar os custos de saúde e exacerbar a perda de independência das pessoas idosas. Os fatores mais comuns associados ao delírio entre esta população são a gravidade da doença médica, deficiência visual, cateterização urinária, distúrbios electrolíticos, imobilidade, fragilidade, e duração da hospitalização. O uso de drogas deliriogénicas, anticolinérgicas e potencialmente inapropriadas, bem como a polifarmácia, também contribuem para a ocorrência de delirium.** Para prevenir os danos associados à deficiência cognitiva aguda, são aconselhadas atividades de farmacovigilância, cuidados farmacêuticos na população geriátrica e modelos de previsão, uma vez que podem contribuir para o rastreio, prevenção e gestão do delirium. Além disso, é importante melhorar as competências dos profissionais de saúde para notificar devidamente a ocorrência de delirium nos registos médicos e aplicar métodos clínicos centrados no doente para prevenir cascatas iatrogénicas.