

Delirium e qualidade do sono na unidade de terapia intensiva: o papel da melatonina

Pedro Henrique Rigotti Soares¹, Rodrigo Bernardo Serafim^{2,3}

¹ Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Grupo Hospital Conceição - Porto Alegre (RS), Brasil.

² Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

CORRELAÇÃO ENTRE DELIRIUM E DISTÚRBIOS DO SONO

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) frequentemente enfrentam dificuldades relacionadas a *delirium* e distúrbios do sono.⁽¹⁾ Apesar de extensas pesquisas nos últimos anos, o *delirium* continua sendo uma condição complexa e com fisiopatologia incerta, e sua ocorrência está associada a desfechos desfavoráveis, bem como a uma maior duração do comprometimento cognitivo e funcional.^(1,2) Embora até o momento não existam estudos que demonstrem uma forte relação entre *delirium* e sono, o desenvolvimento de *delirium* e distúrbios do sono em UTIs é frequentemente multifatorial, com vários fatores de risco relacionados, incluindo idade, comorbidades, gravidade da doença, fatores ambientais e intervenções iatrogênicas.⁽³⁾

A escassez de evidências que apoiem o uso de intervenções farmacológicas (como antipsicóticos ou sedativos) para a prevenção ou o tratamento do *delirium* na UTI⁽⁴⁾ ressalta a importância de intervenções direcionadas para mitigar o risco de *delirium* e suas condições predisponentes.^(3,4) As recomendações atuais para a prevenção do *delirium* enfatizam medidas não farmacológicas, como a otimização do cuidado humano (eCASH),⁽⁵⁾ o bem estabelecido pacote A a F⁽⁶⁾ e esforços para minimizar os fatores de risco modificáveis. As diretrizes PADIS sustentam que o sono deve ser monitorado rotineiramente, sendo que as estratégias para melhorar a higiene do sono devem ser discutidas com os pacientes.⁽⁷⁾ Apesar desses esforços, os distúrbios do sono, como a privação do sono, ainda são relatados por 66% dos pacientes de UTI⁽⁸⁾ e estão ligados à disfunção neurocognitiva, o que aumenta ainda mais o risco de *delirium*.⁽⁹⁾

QUALIDADE DO SONO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Demonstrou-se que o sono na UTI é caracterizado por uma qualidade subjetivamente ruim, níveis elevados de sono fragmentado e latências de sono prolongadas. Além disso, quase 50% do sono na UTI ocorre durante o dia, o que afeta a reabilitação. Embora o sono seja considerado crucial para a recuperação do paciente, pouco se sabe sobre a associação do sono com a função fisiológica entre pacientes graves ou aqueles com desfechos clinicamente essenciais na UTI. Estudos envolvendo distúrbios do sono em UTIs são desafiadores devido à falta de métodos objetivos, práticos, confiáveis e escalonáveis para medir o sono e as etiologias multifatoriais de sua interrupção.^(10,11) Estudos de eletroencefalografia descreveram despertares frequentes, aumento do estágio 2 do sono não REM, redução ou ausência do estágio 3 do sono não REM de ondas lentas e do sono REM.⁽¹⁰⁾

A má qualidade do sono na UTI pode ser atribuída à luz artificial, ao aumento de ruído, ser uma consequência da doença crítica e se dar pelas intervenções de tratamento que afetam o ciclo dia-noite.⁽¹⁰⁾ Considerando os desafios de melhorar o sono por meio do redefinição do fluxo de trabalho e do ambiente, têm-se utilizado amplamente terapias farmacológicas com soníferos tradicionais, como os benzodiazepínicos, aumentando o risco de desenvolvimento de *delirium*. Até mesmo os hipnóticos não benzodiazepínicos mais recentes, como zolpidem ou antipsicóticos atípicos (não aprovados pela *Food and Drug Administration* [FDA] para essa finalidade), estão associados a estado mental alterado e quedas hospitalares e podem não ser eficazes mesmo em pacientes menos agudamente graves.⁽¹¹⁾

O PAPEL DA MELATONINA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal, desempenha papel fundamental na regulação do ciclo sono-vigília. Sinais ambientais, especialmente a exposição à luz, influenciam em sua secreção, com os níveis máximos ocorrendo normalmente à noite. Na UTI, os pacientes são geralmente expostos à iluminação e a ruídos artificiais, o que perturba seu ritmo circadiano e a produção de melatonina.⁽¹⁰⁾ A evidência de níveis deficientes de melatonina em pacientes graves torna teoricamente razoável esperar efeitos mais significativos da melatonina para melhorar a qualidade do sono e, conseqüentemente, reduzir a incidência de *delirium* em ambientes de UTI.⁽¹²⁾

No entanto, apesar dos resultados promissores da melatonina na melhora da qualidade do sono⁽³⁾ e na prevenção do *delirium* em ambientes que não sejam de UTI,⁽¹³⁾ a eficácia da melatonina ou da ramelteona (um agonista da melatonina) na prevenção do *delirium* na UTI continua sendo objeto de debate, com achados contraditórios relatados em estudos recentes. Duas revisões sistemáticas e metanálises publicadas recentemente mostraram resultados divergentes e destacaram várias limitações metodológicas, como o número relativamente baixo de pacientes selecionados, a heterogeneidade das doses de melatonina e o uso de diferentes ferramentas de avaliação do *delirium*.^(3,13)

Bandyopadhyay et al. realizaram um estudo controlado e randomizado com um seguimento de 7 dias para comparar o tratamento padrão isoladamente ou associado a 3mg de melatonina enteral uma vez ao dia. O estudo foi realizado em uma UTI terciária em pacientes com perfil clínico-cirúrgico na Índia. O estudo incluiu 108 pacientes, e as medições da incidência de *delirium* foram realizadas nos dias 1, 3 e 7 de internação na UTI. O objetivo do uso da melatonina era reduzir os episódios de *delirium* nos pacientes. Embora o estudo tenha sido bem conduzido, com randomização de qualidade e padronização dos métodos de avaliação de desfechos, não demonstrou qualquer benefício para reduzir a incidência de *delirium* ao otimizar o ciclo sono-vigília. Os resultados desse estudo se somam a outros que não demonstraram o benefício do uso dessa medicação como profilaxia e/ou tratamento de pacientes com *delirium*. O autor discutiu o *delirium* como um distúrbio multifatorial complexo com mecanismos subjacentes e afirmou que a abordagem de apenas um desses mecanismos (interrupção do ritmo circadiano) pode não ser suficiente para determinar o tamanho do efeito inicialmente almejado nesse estudo. Entretanto, o estudo

não utilizou nenhum método para medir a qualidade do sono dos pacientes em cada grupo.⁽¹⁴⁾

ESTRATÉGIAS À BEIRA DO LEITO PARA MANEJO DO DELIRIUM E DO SONO

Terapias não farmacológicas são fundamentais para promover a qualidade do sono e prevenir o *delirium* na UTI. Estratégias para melhorar a higiene do sono devem ser implementadas no ambiente da UTI, incluindo reduzir ruídos (não superiores a 40 dB), ajustar alarmes de bombas de seringa, garantir níveis de luz adequados, evitar procedimentos durante a noite, revisar todos os medicamentos atuais e a possibilidade de abstinência (incluindo nicotina ou substâncias aditivas recreativas), otimizar as configurações do ventilador e, até mesmo, implementar terapias alternativas para a promoção do sono, incluindo música, massagem ou técnicas de relaxamento.⁽⁹⁾ Dada a natureza multifatorial dessas condições, é essencial uma abordagem holística que englobe intervenções farmacológicas e não farmacológicas.

Apesar da controvérsia quanto ao uso da melatonina para melhorar a qualidade do sono e, possivelmente, reduzir a incidência de *delirium*, é necessário realizar mais pesquisas para esclarecer sua eficácia e estratégias de dosagem ideais no ambiente da UTI. Além disso, pode ser necessário abordar outros fatores contribuintes além da perturbação do ritmo circadiano para obter melhorias significativas na prevenção e no controle do *delirium*.

Notas de publicação

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 9 de março de 2024

Aceito em 14 de março de 2024

Autor correspondente:

Rodrigo Bernardo Serafim
Departamento de Medicina Interna
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Avenida Carlos Chagas Filho, 373
CEP: 21044-020 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
E-mail: rodrigobserafim@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):66-73.
2. Rego LL, Salluh JI, Souza-Dantas VC, Silva JR, Póvoa P, Serafim RB. Delirium severity and outcomes of critically ill COVID-19 patients. *Crit Care Sci.* 2023;35(4):394-401.

3. Gandolfi JV, Di Bernardo AP, Chanes DA, Martin DF, Joles VB, Amendola CP, et al. The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2020;48(12):e1286-93.
4. Barbateskovic M, Krauss SR, Collet MO, Larsen LK, Jakobsen JC, Perner A, et al. Pharmacological interventions for prevention and management of delirium in intensive care patients: a systematic overview of reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2019;9(2):e024562.
5. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centered care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med.* 2016;42(6):962-71.
6. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium, and mechanical ventilation: the "ABCDE" approach. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):43-9.
7. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJ, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-73.
8. Shih CY, Wang AY, Chang KM, Yang CC, Tsai YC, Fan CC, et al. Dynamic prevalence of sleep disturbance among critically ill patients in intensive care units and after hospitalization: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs.* 2023;75:103349.
9. Dorsch JJ, Martin JL, Malhotra A, Owens RL, Kamdar BB. Sleep in the intensive care unit: strategies for improvement. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(5):614-28.
10. Tiruvoipati R, Mulder J, Haji K. Improving sleep in intensive care unit: an overview of diagnostic and therapeutic options. *J Patient Exp.* 2020;7(5):697-702.
11. Owens RL. Better sleep in the intensive care unit: blue pill or red pill or no pill? *Anesthesiology.* 2016;125(5):835-7.
12. Yan W, Li C, Song X, Zhou W, Chen Z. Prophylactic melatonin for delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(43):e31411.
13. Aiello G, Cuocina M, La Via L, Messina S, Attaguile GA, Cantarella G, et al. Melatonin or ramelteon for delirium prevention in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2023;12(2):435.
14. Bandyopadhyay A, Yaddanapudi LN, Saini V, Sahni N, Grover S, Puri S, et al. Efficacy of melatonin in decreasing the incidence of delirium in critically ill adults: a randomized controlled trial *Crit Care Sci.* 2024;36:20240144en.