



## Uso de suvorexant na prevenção do delirium em pacientes críticos

Use of suvorexant to prevent delirium in critically ill patients

Uso de suvorexant en la prevención del delirio en pacientes

Felipe Viana<sup>1</sup>, Gustavo Castro<sup>1</sup>, Herminio José Wyllon Batista Ricardo<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar a efetividade da utilização do suvorexante na prevenção do delirium em pacientes críticos.

**Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizado a partir da busca de artigos publicados nos últimos 10 anos nas principais bases de dados eletrônicas, PUBMED, SCIELO e Web of Science. **Resultados:** A busca resultou em seis trabalhos que convergiram para a efetividade do uso do suvorexante na prevenção do delirium em pacientes gravemente enfermos. Nenhum efeito adverso foi encontrado. Observou uma variação 15 a 20 mg na dose administrada de suvorexante para a prevenção do delirium. Os principais fatores de risco para o delirium relacionados a pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foram: maior idade, maior score de fragilidade, menor Índice de Massa Corporal, maior demência, maior escore de APACHE II, aumento do uso de ventilador e distúrbios do sono. Foram encontrados também a associação da utilização de suvorexante com a utilização de ventilação mecânica, mortalidade, coadministração de fármacos, como a trazodona. **Considerações finais:** O suvorexante pode ser bastante efetivo para o tratamento do delirium em pacientes gravemente enfermos, principalmente, ao considerar os leves ou ausentes efeitos adversos comparados àqueles apresentados pelos antipsicóticos amplamente utilizados para o controle do delirium.

**Palavras-Chave:** Cuidados Intensivos, Delirium, Unidades de Terapia Intensiva.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the effectiveness of using suvorexant in preventing delirium in critically ill patients.

**Methods:** This is an integrative review carried out by searching for articles published in the last 10 years in the main electronic databases, PUBMED, SCIELO and Web of Science. **Results:** The search resulted in six studies that converged on the effectiveness of the use of suvorexant in preventing delirium in seriously ill patients. No adverse effects were found. A variation of 15 to 20 mg was observed in the administered dose of suvorexant for the prevention of delirium. The main risk factors for delirium related to patients in the Intensive Care Unit (ICU) were older age, higher frailty score, lower Body Mass Index, greater dementia, higher APACHE II score, increased use of ventilators and sleep disorders. An association was also found between the use of suvorexant and the use of mechanical ventilation, mortality, and co-administration of drugs, such as Trazodone. **Final considerations:** Suvorexant can be quite effective for the treatment of delirium in seriously ill patients, especially when considering the mild or absent adverse effects compared to those presented by antipsychotics widely used to control delirium.

**Keywords:** Intensive Care, Delirium, Intensive Care Units.

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau de Barreiras (UNINASSAU), Barreiras – BA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la efectividad del uso de suvorexant en la prevención del delirio en pacientes críticos. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora realizada mediante la búsqueda de artículos publicados en los últimos 10 años en las principales bases de datos electrónicas, PUBMED, SCIELO y Web of Science. **Resultados:** La búsqueda dio como resultado seis estudios que convergieron en la efectividad del uso de suvorexant en la prevención del delirio en pacientes gravemente enfermos. No se encontraron efectos adversos. Se observó una variación de 15 a 20 mg en la dosis administrada de suvorexant para la prevención del delirio. Los principales factores de riesgo para el delirio relacionados con los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fueron: edad avanzada, mayor puntaje de fragilidad, menor índice de masa corporal, mayor demencia, mayor puntaje APACHE II, mayor uso de ventiladores y trastornos del sueño. También se encontró asociación entre el uso de suvorexant y el uso de ventilación mecánica, la mortalidad y la coadministración de fármacos como la trazodona. **Consideraciones finales:** Suvorexant puede ser bastante eficaz para el tratamiento del delirio en pacientes gravemente enfermos, especialmente si se consideran los efectos adversos leves o ausentes en comparación con los que presentan los antipsicóticos ampliamente utilizados para controlar el delirio.

**Palabras clave:** Cuidados intensivos, Delirio, Unidades de Cuidados Intensivos.

## INTRODUÇÃO

O delirium é um distúrbio agudo da atenção, percepção e cognição que pode acometer qualquer paciente, mas é bastante prevalente em pessoas idosas (IGLSEDER B, et al., 2022; HSHIEH TT, et al., 2020; DE MORAES JUNIOR RF, et al., 2019). Trata-se de uma condição multifatorial capaz de aumentar o tempo, consequentemente, os custos hospitalares (ANTONIO CH, et al., 2023; LAWSON TN, et al., 2022), além de, estar associada ao aumento da exposição a riscos diversos, mortalidade, probabilidade de readmissão e piora na qualidade de vida do paciente (LOBO-VALBUENA B, et al., 2021).

A ocorrência do delirium pode não ser identificada, mas é possível que esteja presente em até 60% dos casos. Como consequência, o delirium, que representa um quadro evitável e tratável pode chegar a ser fatal (DE LA CRUZ M, et al., 2015). O diagnóstico é simples e amplamente realizado pela Avaliação de Método de Confusão para Unidade de terapia intensiva (CAM-UTI) ou Lista de Verificação de Triagem de Delirium em Terapia Intensiva (ICDSC em inglês) por um profissional treinado, enfermeiro ou médico (STOLLINGS JL, et al., 2021; HSHIEH TT, et al., 2020)

Acredita-se que o ambiente da UTI seja um fator de risco, e o delirium desenvolvido neste ambiente está associado com até 4 vezes mais riscos de mortalidade geral (HSHIEH TT, et al., 2020).

Os pacientes considerados gravemente doentes são os mais frequentemente afetados, e assim, soluções inovadoras são apresentadas sugerindo modificações na estrutura da UTI, visando a diminuição do estresse provocado pelo ambiente, sobretudo, pela distribuição dos espaços, luz e efeitos sonoros (LUETZ A, et al., 2019).

Devido a diversidade de intervenções e medicamentos atualmente empregados na prevenção do delirium, o tratamento é ainda muito complexo e divergente, por centros hospitalares de todo o mundo. Algumas estratégias não farmacológicas são utilizadas na prevenção do delirium, como hidratação, boas condições de sono, atividades terapêuticas, incentivo à presença de familiares durante a permanência hospitalar, quartos privativos com mais supervisão e minimização das restrições físicas (MATTISON MLP, 2020; HSHIEH TT, et al., 2020). Estas intervenções consistem em um potente auxílio, mas não são suficientes para prevenir os episódios de delirium.

O tratamento farmacológico para os pacientes que apresentam delirium ainda é bastante variável, porém, historicamente, os antipsicóticos foram os pioneiros, atualmente não mais tão encorajados. Ainda assim, é certo que os medicamentos psicotrópicos ainda são bastante utilizados para os episódios de delirium. Mas, os benzodiazepínicos apresentam muitos efeitos adversos, como depressão, parada respiratória, sonolência,

confusão, dor de cabeça, síncope, náusea, vômito, diarreia e tremores (BOUNDS CG e PATEL, 2024). Os antipsicóticos também, possuem muitos eventos adversos em potencial, como sedação excessiva, risco de aspiração, aumento no risco de morte, arritmias cardíacas, efeitos colaterais extrapiramidais (OHSAKO N, et al., 2022). Ainda não há medicamentos aprovados, especialmente direcionados para os quadros de delirium, em vez disso, clinicamente são administrados fármacos que promovam a sedação. Dessa forma, há uma grande necessidade de validação de medicamentos eficazes e seguros para prevenção do delirium (MART MF, et al., 2021; IZUHARA M, et al., 2020 MATTISON MLP, 2020).

Em 2014, a Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) aprovou o suvorexante para o tratamento da insônia. Atualmente, o suvorexante também está investigado para prevenção do delirium, devido, especialmente, aos poucos e tênues efeitos adversos até agora apresentados (MART MF, et al., 2021). Há hipóteses de que a interrupção do sono e/ou do ritmo circadiano contribui para o desenvolvimento do delirium (IZUHARA M, et al., 2020). Assim, considera-se que exista uma grande relação entre o sono insatisfatório e delirium, já que ambos possuem características clínicas, fatores de risco e anormalidades neuroquímicas compartilhadas (FARASAT S, et al., 2020).

O suvorexante é um antagonista do receptor de orexina, que funciona bloqueando os sinais no cérebro que promovem a vigília, resultando na promoção do sono. Consiste em um fármaco de baixo potencial de abuso e dependência. Seus efeitos colaterais mais comumente relatados são sonolência diurna, fadiga, tontura, dor de cabeça e sonhos anormais (NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2021; XU S, et al., 2020). Desta forma, devido ao aparente potencial apresentado, o principal objetivo deste estudo foi analisar a efetividade do suvorexante na prevenção do delirium em pacientes gravemente enfermos.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida a partir da questão norteadora: qual a efetividade da utilização do suvorexante na prevenção do delirium em pacientes gravemente enfermos? A busca da literatura foi realizada nos meses de maio e junho de 2024 nas bases eletrônicas SciELO, Lilacs (via Biblioteca Virtual da Saúde - BVS) utilizando os descritores: Suvorexante, Delirium, Unidade de cuidados intensivos e Pacientes críticos. E, no PubMed, PubMed Central e Web of Science (via Periódicos CAPES), utilizando os descritores Suvorexant, Delirium, Intensive care unit e Critically ill patients. Na estratégia de busca os descritores foram combinados entre si, utilizando o operador booleano AND.

Os critérios de inclusão foram: estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversal) e ensaio clínico randomizado; publicados nos últimos 10 anos (2014-2024); disponíveis em texto completo nas bases de dados; em português e inglês; realizados com pacientes gravemente enfermos.

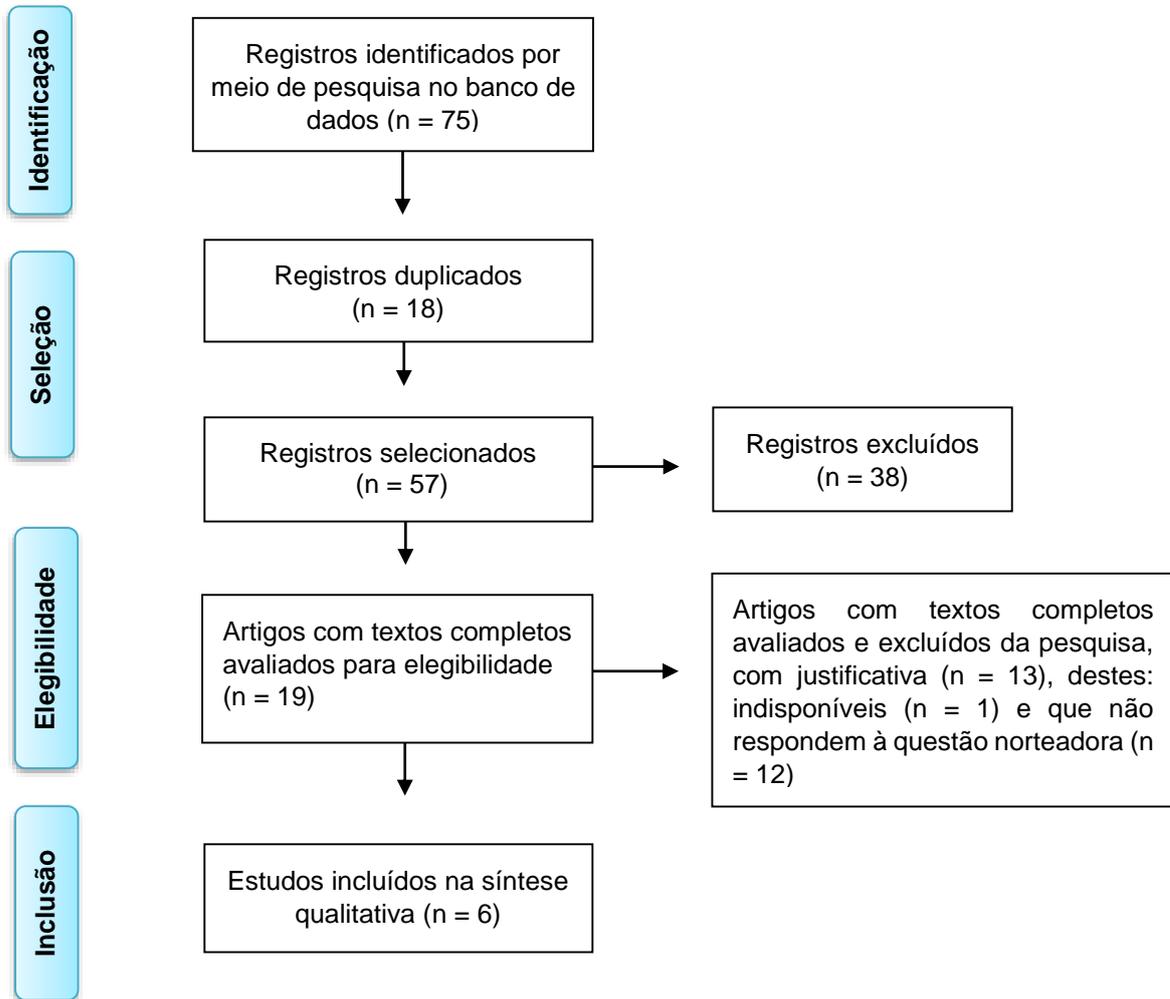
Foram excluídos, os artigos onde os dados não eram relacionados à humanos, artigos de revisão da literatura, editoriais, relatos ou séries de casos, relato de experiência e estudos duplicados. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi realizada seguindo as recomendações da iniciativa STROBE.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura sobre a efetividade do uso de suvorexante na prevenção do delírio em pacientes gravemente enfermos se demonstrou bastante escassa para o período e critérios analisados. A seleção nas bases de dados resultou em 75 estudos dos quais, após leitura criteriosa, dos títulos, resumos e em sua totalidade, resultou em 6 estudos, conforme descrito no **Figura 1**.

Todos os trabalhos incluídos foram realizados no Japão, publicados em inglês, quatro provenientes de periódicos de Psiquiatria e dois disponíveis em periódicos das demais áreas da Medicina. A data de publicação variou entre 2018 e 2023, e o tipo de estudo mais prevalente foi o observacional retrospectivo, como apresentado no **Quadro 1**.

**Figura 1** – Seleção e inclusão das publicações na amostra da revisão integrativa.



Fonte: Viana F, et al., 2024.

**Quadro 1** – Descrição dos estudos primários incluídos na revisão integrativa.

N	Autor/ano	Periódico	País	Tipo de estudo
01	Matsuoka A, et al. (2023)	The Journal of Clinical Psychiatry	Japão	Observacional Retrospectivo
02	Matsuoka A, et al. (2023)	General Hospital Psychiatry	Japão	Observacional Retrospectivo
03	Shiotsuka J. et al. (2022)	PLoS ONE	Japão	Coorte Retrospectivo
04	Izuhara M, et al. (2020)	The Journal of Clinical Psychiatry	Japão	Coorte Retrospectivo
05	Masuyama T, et al. (2018)	Psychogeriatrics.	Japão	Coorte Retrospectivo
06	Azuma K, et al. (2018)	Acute Medicine & Surgery	Japão	Randomizado controlado

Fonte: Viana F, et al., 2024.

Os resultados deste trabalho sugerem que o uso de suvorexante pode ser efetivo na prevenção do delirium em pacientes gravemente enfermos. Mesmo que, até o momento, não haja evidências suficientes para apoiar este fato, os achados localizados na literatura convergem para uma real existência de benefícios na administração de suvorexante em pacientes gravemente enfermos, até mesmo sob diferentes condições clínicas, como em ventilação mecânica (MATSUOKA A, et al., 2023; MATSUOKA A, et al., 2022; OKINO K, et al., 2021; TACHIBANA M, et al., 2021; AZIMARAGHI O, et al., 2020; HATTA K, et al., 2019). Em todos os trabalhos analisados, os grupos de tratamento tiveram menos casos de delirium quando comparados aos grupos controles (**Quadro 2**).

**Quadro 2** – Principais informações dos estudos primários incluídos na revisão integrativa.

N	Objetivos	Principais Resultados
01	Examinar a eficácia do suvorexante e lemborexante na prevenção do delirium em pacientes gravemente enfermos em um centro avançado de emergência e cuidados intensivos.	Participaram pessoas entre 50 - 81 anos, com idade média de 71 anos, os fatores de risco para delírio, foi maior idade, maior escore de fragilidade clínica, menor IMC, maior Índice de Comorbidade de Charlson, aumento do uso de ventilador e maior demência. O grupo suvorexante foi formado por 82 pacientes, o grupo lemborexante por 41 pacientes e o grupo controle teve 510 pacientes. Sugere-se a partir de dados estatísticos (análise de regressão de Cox) que suvorexante pode ter efeitos preventivos do delirium em pacientes gravemente enfermos em centros de cuidados intensivos.
02	Avaliar a eficácia de suvorexante e lemborexante na prevenção do delirium em pacientes adultos gravemente enfermos que necessitam de manejo ventilatório na sala de emergência.	O grupo suvorexante apresentou menor incidência de delirium que o grupo controle ( $p < 0,0001$ ). O risco de delirium foi menor no grupo suvorexante em comparação ao grupo controle e o risco de desenvolver delirium foi menor com suvorexante.
03	Comparar o efeito preventivo do suvorexant no delirium de pacientes internados em UTI analisado de duas formas.	Na análise onde o suvorexante foi administrado a qualquer momento, o número de pacientes que desenvolveram delirium foi significativamente menor no grupo suvorexante 14,5% (73/504), quando comparado ao grupo controle 58,8% (911/1550). Na análise onde os pacientes receberam suvorexante exatamente após 72 horas da admissão na UTI, o número de pacientes que apresentaram delirium foi significativamente menor também no grupo suvorexante 9,2% (27/294), quando comparado ao grupo controle que teve 16,4% (158/961) de casos de delirium. Nesta mesma análise, onde a administração foi em 72 horas, o grupo suvorexante teve menor quantidade de dias em ventilação mecânica e menor taxa de mortalidade quando comparado ao grupo controle.
04	Examinar os efeitos do suvorexante na prevenção do delirium em um cenário do mundo real.	Nesta análise foram incluídos pacientes gravemente enfermos a partir de 3 anos de idade. No grupo suvorexante 17% dos pacientes (14/84) desenvolveram delirium, enquanto no grupo controle 32,4% dos pacientes apresentaram delirium (199/615).
05	Investigar a incidência de delirium em pacientes que receberam suvorexante e comparar com aqueles que não receberam.	A incidência de delirium foi de 43,8% no grupo suvorexante (14/33) e 58,8% no grupo controle (50/85), não havendo diferença significativa entre os grupos. O suvorexante foi associado à diminuição das chances de transição para delirium em pacientes gravemente enfermos. A permanência na UTI foi mais longa no grupo suvorexante (em média 8 dias) quando comparado ao grupo controle (média de 4 dias). O tempo em ventilação mecânica durante a permanência na UTI foi mais longa no grupo suvorexante em comparação ao grupo controle.
06	Determinar se o suvorexante é um medicamento seguro e eficaz na prevenção do delirium em pacientes na Unidade de tratamento intensivo.	No grupo suvorexante 17,6% (6/34) dos pacientes desenvolveram delirium, e no grupo controle 47,2% (17/36) dos pacientes apresentaram delirium, houve diferença significativa entre os grupos. O tempo até o início do delirium foi significativamente maior no grupo suvorexante (6,25 dias) quando comparado ao grupo convencional (5,68) ( $P < 0,05$ ). O grupo suvorexante utilizou menos a coadministração de trazodona em comparação ao grupo controle.

Fonte: Viana F, et al., 2024.

A amostra final da presente revisão integrativa foi composta por seis pesquisas que se relacionam por tentarem avaliar a efetividade do suvorexante na prevenção de delirium em pacientes gravemente enfermos. Os trabalhos que decidiram por investigar a efetividade do suvorexante em pacientes sob diferentes condições clínicas, como aqueles em enfermaria sob cuidados regulares, foram excluídos (AZIMARAGHI O, et al., 2020; TAMURA K, et al., 2019, HATTA K, et al., 2017). Além disso, os estudos que optaram por combinar o suvorexante com outro fármaco e analisaram os seus efeitos em conjunto, sem nenhuma distinção, como o medicamento ramelteona, também foram descartados (ASAI Y, et al., 2023; IKEUCHI S, et al., 2023; KAWADA K, et al., 2019).

O tamanho da amostra, entre os trabalhos analisados, variou de 33 até 504 pacientes no grupo suvorexante e de 36 até 1550 pacientes no grupo controle, o único estudo clínico randomizado incluído, de acordo com os critérios de pesquisa, teve uma amostra menor do que 40 pacientes em cada grupo analisado. É relevante ressaltar que, mesmo o estudo que segue severamente todos os critérios determinados para manutenção da qualidade, não poderá responder a sua pergunta norteadora de forma adequada se o

tamanho da amostra for menor que o necessário (ZHONG B, 2009). Assim, é evidente a necessidade de mais estudos clínicos randomizados a respeito da efetividade do suvorexante que englobem um maior número de indivíduos. Os demais estudos analisados apresentaram uma grande diferença no número de pacientes distribuídos entre os grupos de tratamento e controle, todavia, uma maior heterogeneidade é uma comum característica dos estudos observacionais (METELLI S e CHAIMANI A, 2020).

Dos seis estudos analisados, dois não deixaram claro se utilizaram algum critério de exclusão relacionado a idade, um determinou a inclusão de pacientes com idade igual ou superior a 20 anos, dois estudos decidiram utilizar pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, e apenas um determinou a idade igual ou superior a 3 anos de idade, este último justificou a inclusão de pessoas a partir dos 3 anos de idade devido a possibilidade de aplicação do Método de Avaliação de Confusão (CAM), impossível de ser realizado em indivíduos menores de 3 anos de idade. No entanto, observa-se que a maioria dos trabalhos tiveram pacientes com uma média de 61 e 72 anos de idade, tanto nos grupos de tratamentos quanto nos grupos controles, ou seja, os dados aqui apresentados estão relacionados a pacientes idosos ou adultos próximos da senescência. É válido destacar que os idosos consistem em um dos grupos mais acometidos pelo delirium, e o envelhecimento por si só constitui um fator de risco predisponente (HSHIEH TT, et al., 2020). Desta forma, estudos que relacionem a utilização de suvorexante para prevenção do delirium na população idosa devem ser encorajados.

Todos os pacientes analisados encontravam-se na UTI, e muitos estavam intubados, ou seja, altamente sedados (MASUYAMA T, et al., 2018). O ambiente da UTI promove o contato do paciente com mais fatores de risco quando comparado aos espaços de enfermarias gerais, devido a presença de ruído de monitores, luzes durante a noite, equipamento médicos diversos, além de estar relacionado a pacientes mais gravemente enfermos (RAHIMIBASHAR F, et al., 2022). No entanto, o fato de todos os indivíduos estarem no mesmo tipo de ambiente, sob condições semelhantes diminuiu os riscos de viés e possibilitou avaliar a efetividade do suvorexante de forma mais fidedigna, já que a simples presença do paciente na UTI pode resultar na diluição dos efeitos da administração do suvorexante (SHIOTSUKA J, et al., 2022).

A respeito dos métodos utilizados para a constatação do delirium, quase todos os trabalhos utilizaram o CAM. O CAM é uma simples ferramenta indicada pela Sociedade Australiana de Medicina Geriátrica, Associação Americana de Psiquiatria e Sociedade Britânica de Geriatria para detecção do delirium, principalmente em pacientes geriátricos gravemente enfermos. O CAM avalia se houve um início súbito de sintomas e se esses sintomas variam ao longo do dia, testa a concentração, verifica sinais de pensamentos confusos e se atenta a flutuações no estado de alerta do paciente (WASS S, et al., 2008). A aplicação do CAM-UTI foi realizada por enfermeiros e médicos psiquiátricos treinados, esta versão adaptada a pacientes que não podem se comunicar verbalmente ou estão sob sedação profunda é uma estratégia que permite a avaliação do delirium em populações específicas, como em ambiente de UTI (MATSUOKA A, et al., 2023; MATSUOKA A, et al., 2022; SHIOTSUKA J, et al., 2022; IZUHARA M, et al., 2020; MASUYAMA T, et al., 2018;).

O método de Lista de Verificação de Triagem de Delirium em Terapia Intensiva criada a partir de oito critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição, (DSM-5) foi utilizada apenas em um dos trabalhos analisados, de Masuyama T, et al. (2018) (BERGERON N, et al., 2001). Houve também a utilização da Escala de Agitação e Sedação de Richmond em três trabalhos analisados, para validação do delirium, e consiste em uma ferramenta bastante utilizada em UTIs para avaliar o nível de sedação ou agitação em pacientes (MATSUOKA A, et al., 2023; MATSUOKA A, et al., 2022; MASUYAMA T, et al., 2018), a partir de em uma lista composta por oito itens responsáveis por avaliar o estado mental do paciente, a partir do nível de consciência, orientação quanto ao tempo, lugar e pessoa, comportamento motor, estado psíquico, atenção, alteração do ciclo sono-vigília, flutuações no estado mental, alucinações ou delírios (VAN DEN BOOGAARD M, et al., 2012).

O único trabalho clínico randomizado controlado analisado determinou a administração de 15 mg de suvorexant para idosos (pacientes com idade maior ou igual a 65 anos) e 20 mg para jovens adultos (pacientes com idade menor que 65 anos) (AZUMA K, et al., 2018), dose normalmente administrada em pacientes com

insônia. Já MASUYAMA T, et al. (2018), utilizaram a dose de 15 mg para todos os pacientes do grupo suvorexante. Outro estudo observacional, não incluído neste estudo, devido ao não atendimento dos critérios de inclusão, utilizou a dose de 15 mg para todos os participantes (utilizaram apenas idosos a partir de 65 anos de idade) (Hatta K, et al., 2019). Os demais quatro estudos analisados não expressaram a dose utilizada. Como ainda não há um consenso sobre o protocolo de administração do suvorexante para a prevenção do delirium, observa-se uma variação de 15 a 20 mg na dose (AZIMARAGHI O, et al., 2020). A ausência da quantidade administrada é um fator limitante dos estudos investigados, visto que, ainda não há um consenso sobre a dose adequada para o manejo do delirium, principalmente, em pacientes gravemente enfermos.

Nenhum trabalho analisado detectou, ou até mesmo, discorreu sobre efeitos adversos resultantes da administração do suvorexante. Divergindo dos achados, Hatta K, et al. (2019), analisou a efetividade do suvorexante e ramelteona na prevenção do delirium, e apontou a existência de sonolência como evento adverso em alguns pacientes, e classificou como um evento leve. Ressalta-se que a presença deste evento adverso pode estar associada a utilização de suvorexante ou do ramelteona, já que ambos os medicamentos foram utilizados na pesquisa em questão, sem que houvesse distinção entre os pacientes que receberam os dois ou apenas um dos medicamentos, o que resultou na impossibilidade de direcionamento do desfecho para a administração do suvorexante. Contudo, a respeito dos efeitos adversos há uma forte concordância sobre a segurança na utilização do suvorexante para a prevenção do delirium (AZUMA K, et al., 2018; HATTA K, et al., 2017), inclusive na população idosa, principalmente quando comparado a utilização de antipsicóticos (OHSAKO N, et al., 2022).

Entre os trabalhos analisados também foi verificado a associação da administração de suvorexante com alguns eventos específicos. Shiotsuka J, et al. (2022), descreveu que um dos desfechos relacionados a administração do suvorexante foi a ocorrência de menor tempo de utilização da ventilação mecânica e uma menor taxa de mortalidade entre os pacientes dos grupos suvorexantes em seu estudo. Este trabalho avaliou a efetividade do suvorexante em duas amostras. Contrariando esses achados, Masuyama T, et al. (2018) observou que no grupo suvorexante, houve um aumento no tempo de utilização da ventilação mecânica, e a administração de indutores do sono e sedativos, como ramelteona, zolpidem, rilmazafone, etizolam, brotizolam, flunitrazepam ou diazepam. Com relação a divergência entre os dados, o primeiro trabalho não administrou suvorexante em pacientes intubados, ao invés disso, todos que se encontravam nesta condição foram remanejados automaticamente para o grupo controle, ou seja, os pacientes do grupo controle estavam mais gravemente doentes. Já no segundo estudo, a grande maioria dos pacientes estavam intubados, e, portanto, altamente sedados. Assim, não há como fazer associações claras a respeito da administração do suvorexante e os desfechos citados nestas pesquisas.

Na análise dos artigos observa-se uma grande variação também a respeito da condição clínica dos pacientes no momento da admissão. Doenças cardiovasculares, infecção e trauma, claramente se destacaram, já que estavam presentes em todas as amostras dos estudos apresentados e se expressaram em um maior número de pacientes. Destaca-se que os diferentes quadros clínicos podem interferir na consistência dos dados, visto que, alguns podem suscitar em fatores de risco para ocorrência do delirium (MATSUOKA A, et al., 2022). Corroborando com este fato a presença de doenças cardíacas, traumas de altas energias e infecções do trato urinário foram condições apontadas como fatores de risco (LIMA BR, et al., 2021).

Sendo o delirium uma condição multifatorial, é necessário se atentar para mais de um fator de predisposição, o uso de medicamentos psicoativos e as restrições físicas são apontados como um dos fatores principais para o surgimento do delirium, mas ainda pode-se incluir a idade avançada e a presença de comorbidades (HSHIEH TT, et al., 2020). Múltiplas comorbidades, como acidente vascular cerebral, doença renal e hepática também são citados como importantes fatores de risco precipitantes (WASS S, et al., 2008). Portanto, a grande divergência entre comorbidades dos pacientes nos diferentes estudos analisados podem ter afetado os resultados.

Acredita-se que a gravidade da doença no decorrer da internação também está diretamente associada ao delirium (LAWSON TN, et al., 2022; LOBO-VALBUENA B, et al., 2021). Diante disso, é válido considerar que

a administração do suvorexante em pacientes com condições clínicas demasiadamente heterogêneas tem potencial para interferir nos resultados (MATSUOKA et al., 2022), diluindo os efeitos do suvorexante ao comparar pacientes mais enfermos no momento da avaliação.

Isto posto, é relevante se atentar para a presença de fatores de riscos para o desenvolvimento do delirium na tentativa de diminuir os possíveis vies de pesquisa. Ainda assim, um dos poucos estudos clínicos randomizados controlados demonstrou que a utilização de suvorexante foi considerada viável até mesmo em pacientes com insônia e fatores de riscos (HATTA K, et al., 2017). Dentre os estudos analisados, os principais fatores de risco encontrados para o delirium, foram: maior escore de fragilidade clínica, menor IMC, maior demência, alto escore Avaliação Fisiológica Aguda e Avaliação de Saúde Crônica II (APACHE II), maior Índice de Comorbidade de Charlson, maior escore da Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos, aumento no tempo de uso de ventilador, infecção, distúrbio do sono e envelhecimento (Os demais trabalhos apenas citam a existência de fatores de risco, principalmente, aqueles associados ao ambiente da UTI, mas não avaliaram em seus trabalhos (MATSUOKA et al., 2023; MATSUOKA et al., 2022).

Todos os trabalhos relataram a coadministração de outras substâncias em ambos os grupos suvorexante e controle. O único medicamento comum a todos os trabalhos foi a Dexmedetomidina, com efeitos sedativos, analgésicos e ansiolíticos, e a sua utilização é relacionada a uma menor prevalência de delirium e menor tempo da utilização de ventilação em pacientes localizados na UTI (AZUMA K, et al., 2018). A utilização deste medicamento por todos os estudos analisados deve estar relacionado ao fato de que a dexmedetomidina é mais frequentemente administrada em pacientes em manejo ventilatório, condição de quase todos os pacientes analisados.

Todavia, midazolam, fentanil, haloperidol, quetiapina, ramelteona, trazodona, propofol, entre outros, também foram citados como administrados nos grupos controle e suvorexante. O ramelteona e a trazodona estão sendo associados a melhora na prevenção do delirium (BEAUCAGE-CHARRON J, et al., 2023; KAWANO S, et al., 2022). Assim, a administração dessas substâncias nos trabalhos pode ter gerado a potencialização dos efeitos do suvorexante nos resultados. Azuma K, et al. (2018) cita em seu estudo que a trazodona foi administrado para o grupo controle, e quando necessário com relação a insônia, foi também administrado em ambos os grupos suvorexante e controle, como resultado, apresentou que o grupo controle teve maior necessidade de administração da trazadona, justificada por meio de uma provável efetividade do suvorexante no grupo de tratamento.

A necessidade da coadministração de fármacos não é uma limitação exclusiva dos estudos randomizados. Em todos os estudos, foi observado que a administração dos medicamentos foi realizada de acordo com as necessidades individuais dos pacientes, e em nenhum dos trabalhos analisados, foi possível obter a quantidade e a frequência dos fármacos coadministrados.

Além disso, coube exclusivamente aos profissionais responsáveis pelo atendimento a decisão sobre a administração do suvorexante e dos demais fármacos. Tais situações podem estar relacionadas a potencialização ou diluição dos efeitos do suvorexante durante as avaliações. As pesquisas tentam por meio de métodos estatísticos diminuir estas interferências naturais ao meio clínico. Vale lembrar que, por se tratar de pacientes altamente enfermos, este é um tipo de vies impossível de ser completamente eximido (SHIOTSUKA J, et al., 2022; IZUHARA M, et al., 2020; MASUYAMA T, et al., 2018).

Nenhum estudo avaliou o sono, entretanto, os problemas relacionados ao sono podem predispor a ocorrência de delirium. A ausência de avaliação do sono foi citada como um fator limitante da pesquisa, (AZUMA K, et al., 2018; MASUYAMA T, et al., 2018), devido a associação dos distúrbios do sono com o aparecimento do delirium.

Entre os seis artigos analisados, apenas um trata-se de estudo clínico randomizado, os demais são estudos observacionais retrospectivos, que utilizaram informações de prontuários. Esta situação reforça a relevância e a necessidade de mais discussões a respeito da administração do suvorexante em pacientes gravemente enfermos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não se pode negar que os fatos apresentados levam a presumir que o suvorexante é um potente fármaco para o tratamento do delirium em pacientes críticos, principalmente, devido aos seus leves ou ausentes efeitos adversos quando comparado àqueles apresentados pelos antipsicóticos amplamente utilizados para o controle do delirium. Um relevante ponto limitante para a realização deste trabalho foi a divergência de métodos e escassez de trabalhos especificamente sobre a efetividade do suvorexante no tratamento do delirium em pacientes gravemente enfermos. Contudo, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de trabalhos que entreguem dados mais explícitos, com maior qualidade e menores limitações.

### 1. REFERÊNCIAS

- ANTONIO CH, et al. Delirium em idosos internados: avaliação dos fatores precipitantes. *Ciência, Cuidado e Saúde*, 2023; 22.
- ASAI Y, et al. Effect of pharmacist-led intervention protocol on preventing postoperative delirium after elective cardiovascular surgery. *PLoS One*, 2023; 18(10): e0292786.
- AZIMARAGHI O, et al. Study protocol for a randomised controlled trial evaluating the effects of the orexin receptor antagonist suvorexant on sleep architecture and delirium in the intensive care unit. *BMJ Open*, 2020; 10(7): e038474.
- AZUMA K, et al. Ability of suvorexant to prevent delirium in patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial. *Acute medicine & surgery*, 2018; 5(4): 362-368.
- BEAUCAGE-CHARRON J, et al. Melatonin and Ramelteon for the treatment of delirium: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 2023; 170: 111345.
- BERGERON N, et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.*, 2001; 27(5): 859-64.
- BOUNDS CG e PATEL, P. Benzodiazepines. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024; 1.
- DE LA CRUZ M, et al. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*, 2015; 23: 2427-2433.
- DE MORAES JUNIOR RF, et al. Principais fatores de risco para delirium encontrados nos pacientes idosos internados nas enfermarias de clínica médica de um hospital da Amazônia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2019; 17: e272.
- FARASAT S, et al. Sleep and Delirium in Older Adults. *Curr Sleep Med Rep.*, 2020; 6(3): 136-148.
- HATTA K, et al. Preventive effects of suvorexant on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 2017; 78(8): 15559.
- HATTA K, et al. Real-world effectiveness of ramelteon and suvorexant for delirium prevention in 948 patients with delirium risk factors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2019; 81(1): 16601.
- HSHIEH TT, et al. Delirium in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2020; 36(2): 183-199.
- IKEUCHI S, et al. Efficacy of combined use of Suvorexant and Ramelteon in preventing postoperative delirium: a retrospective comparative study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2023; 9(1): 42.
- IZUHARA M, et al. Real-World Preventive Effects of Suvorexant in Intensive Care Delirium: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2020; 81(6): 20m13362.
- IGLSEDER B, et al. Delirium in geriatric patients. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2022; 172(5-6): 114-121.
- KAWADA K, et al. Addition of Suvorexant to Ramelteon Therapy for Improved Sleep Quality with Reduced Delirium Risk in Acute Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2019; 28: 142-148.
- KAWANO S, et al. Trazodone and Mianserin for Delirium: A Retrospective Chart Review. *J Clin Psychopharmacol.*, 2022; 42(6): 560-564.
- LAWSON TN, et al. A Scoping Review of the Incidence, Predictors, and Outcomes of Delirium Among Critically Ill Stroke Patients. *Journal of Neuroscience Nursing*, 2022; 54(3): 116-123.

21. LOBO-VALBUENA B, et al. Risk factors associated with the development of delirium in general ICU patients. A prospective observational study. *PLoS One*, 2021; 16(9): e0255522.
22. LIMA BR, et al. Incidência de delirium após internação de idosos com fraturas: fatores de risco e mortalidade. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2021; 55: e20200467.
23. LUETZ A, et al. Innovative ICU Solutions to Prevent and Reduce Delirium and Post-Intensive Care Unit Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.*, 2019; 40(5): 673-686.
24. MART MF, et al. Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021; 42(1): 112-126.
25. MASUYAMA T, et al. Suvorexant is associated with a low incidence of delirium in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Psychogeriatrics*, 2018; 18(3): 209-215.
26. MATSUOKA A, et al. Evaluation of the delirium preventive effect of dual orexin receptor antagonist (DORA) in critically ill adult patients requiring ventilation with tracheal intubation at an advanced emergency center: A single-center, retrospective, observational study. *General Hospital Psychiatry*. 2023; 1.
27. MATSUOKA A, et al. Evaluation of suvorexant and lemborexant for the prevention of delirium in adult critically ill patients at an advanced critical care center: a single-center, retrospective, observational study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2022; 84(1): 43720.
28. MATTISON MLP. Delirium. *Annals of Internal Medicine*, 2020; 173(7): ITC49-ITC64.
29. METELLI S e CHAIMANI A. Challenges in meta-analyses with observational studies. *Evid Based Ment Health*, 2020; 23(2): 83-87.
30. NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES (US). LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547900/> Acessado em: 5 de março de 2024.
31. OHSAKO N, et al. Pharmacotherapy for elderly patients with delirium in a general ward setting: A retrospective study. *Asian Journal of Psychiatry*, 2022; 70: 103024.
32. OKINO K, et al. Use of Suvorexant and Antipsychotics in the Treatment of Delirium After Infectious Diseases: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2021; 41(5): 589-593.
33. RAHIMIBASHAR F, et al. Risk factors, time to onset and recurrence of delirium in a mixed medical-surgical ICU population: A secondary analysis using Cox and CHAID decision tree modeling. *EXCLI JOURNAL*, 2022; 21: 30-46.
34. SHIOTSUKA J, et al. Reducing the effect of immortal time bias affects the analysis of prevention of delirium by suvorexant in critically ill patients: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 2022; 1.
35. STOLLINGS JL, et al. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Medicine*, 2021; 1.
36. TACHIBANA M, et al. Significant decrease in delirium referrals after changing hypnotic from benzodiazepine to suvorexant. *Psychogeriatrics*, 2021; 21(3): 324-332.
37. TAMURA K, et al. Preventive Effect of Suvorexant for Postoperative Delirium after Coronary Artery Bypass Grafting. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2019; 25(1): 26-31.
38. VAN DEN BOOGAARD M, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ*, 2012; 344: e420.
39. XU S, et al. Suvorexant for the prevention of delirium: A meta-analysis. *Medicine*, 2020; 99(30): e21043.
40. ZHONG B. How to calculate sample size in randomized controlled trial? *Journal of Thoracic Disease*, 2009; 1(1): 51-4.
41. WASS S, et al. Delirium in the elderly: a review. *Oman Medical Journal*, 2008; 23(3): 150-7.