

O uso da terapia farmacológica para a profilaxia do *delirium*: revisão sistemática

The use of drug therapy for the prevention of delirium: a systematic review

Christian Makoto Ito¹, Lucas Eduardo Pedri¹

Recebido do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

Delirium é uma emergência geriátrica, com grande prevalência entre os idosos internados, de alto custo financeiro à saúde pública e grande impacto negativo na Qualidade de Vida e no prognóstico dos pacientes. Por ser uma condição clínica multifatorial, múltiplas estratégias – farmacológicas e não farmacológicas – devem ser abordadas para sua prevenção. Assim, o objetivo deste trabalho foi revisar as evidências do uso da terapia farmacológica para a profilaxia do *delirium*, por meio de busca eletrônica de ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 10 anos nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Foram incluídos 11 artigos. As classes utilizadas foram antipsicóticos, anticolinesterásicos e outras. A maioria dos trabalhos tinha população composta apenas por idosos, submetidos a cirurgias diversas. Dos cinco estudos que analisaram os antipsicóticos, apenas um não apresentou efetividade na profilaxia do *delirium*. Os três artigos que avaliaram os anticolinesterásicos demonstraram que essa classe não é efetiva na prevenção dessa doença. Outros fármacos, como a gabapentina e a melatonina, também mostraram diminuição significativa do *delirium*. A risperidona e a olanzapina podem ser boas opções em idosos submetidos a procedimentos cirúrgicos de emergência para profilaxia de *delirium*. O mesmo benefício não pode ser atribuído aos anticolinesterásicos. A gabapentina e a melatonina mostraram-se promissoras no arsenal profilático de combate a essa doença, mas, pelos poucos dados disponíveis, são necessários novos trabalhos. Apesar da importância do *delirium* em pacientes clínicos, quase não há artigos para sua profilaxia farmacológica, fato que abre oportunidades para estudos adicionais.

Descritores: Delírio/prevenção & controle; Delírio/quimioterapia; Idoso

ABSTRACT

Delirium is a geriatric emergency, with high prevalence among hospitalized elderly, high financial cost to the Public Health, and great negative impact on Quality of Life and prognosis of patients. Being a multifactorial clinical condition, multiple strategies – both pharmacologic and non-pharmacologic – should be addressed to prevent them. The aim of this study was to review the evidence of the use of pharmacologic therapy for the prevention of *delirium*, by electronic search for randomized controlled trials published in the last 10 years in MEDLINE and LILACS databases. We included 11 articles. The drug classes used were antipsychotics, cholinesterase inhibitors and others. Most of the work was composed only of elderly population who underwent varied surgeries. Of the five studies that analyzed antipsychotics, only one showed no efficacy in the prophylaxis of *delirium*. The three articles evaluating cholinesterase inhibitors showed that this class is not effective in preventing this disease. Other medications such as gabapentin and melatonin also showed a significant decrease of *delirium*. Risperidone and olanzapine can be good options for elderly who are undergoing emergency procedures for prophylaxis of delirium. The same benefit cannot be attributed to anticholinesterase. Gabapentin and melatonin proved to be a promising prophylactic arsenal for fighting this disease, but as limited data are available, further work is needed. Despite the importance of delirium in nonsurgical patients, there are nearly no articles on its pharmacologic prophylaxis in this setting, this creating an opportunity for further studies.

Keywords: Delirium/prevention & control; Delirium/drug therapy; Aged

INTRODUÇÃO

Delirium é uma síndrome clínica caracterizada por comprometimento agudo da cognição e da atenção, podendo levar a alterações do nível de consciência, alucinações e distúrbios comportamentais, acarretando, ao paciente, diminuição na capacidade de interagir adequadamente com o meio externo. O desenvolvimento dessa patologia se deve a uma condição clínica geral, ao uso de alguma substância ou, ainda, a fatores ambientais, sendo que, na maioria das vezes, sua etiologia é múltipla. Como parte de sua definição, o quadro clínico não pode ser atribuído a uma demência preexistente, já estabelecida ou em evolução⁽¹⁻³⁾.

1. Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 04/09/2012 – Data de aceite: 19/03/2013
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Lucas Eduardo Pedri
Rua Francisco Bueno Lacerda, 220/61A – Jardim Dom Vieira
CEP: 13036-265 – Campinas, SP, Brasil
Tel.: 55 (19) 3772-5752 – E-mail: lucaspedri@hotmail.com

Uma de suas principais características é seu desenvolvimento em curto período de tempo (usualmente horas a dias) – o que o diferencia de outros distúrbios cognitivos, especialmente da demência – além de ser reversível após resolução da causa orgânica e apresentar curso flutuante durante o dia, com piora no entardecer⁽¹⁻³⁾.

O *delirium* é uma condição multifatorial, em que há uma inter-relação entre fatores predisponentes e fatores precipitantes. Dentre os primeiros, estão: demência, idade maior que 65 anos, gênero masculino, episódio prévio de *delirium*, múltiplas comorbidades, *status* funcional ruim, polifarmácia, doença terminal, desidratação, depressão, desnutrição e défices sensoriais prévios. Entre os últimos, estão: medicações (benzodiazepínicos e antibióticos), procedimentos médicos e/ou cirurgias, doenças agudas (infecções, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico etc.); imobilização prolongada; fecaloma; bexigoma; uso de equipamentos invasivos (sonda vesical, sonda nasointestinal), restrição física, desidratação, desnutrição, distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos, mudanças de ambiente, abuso ou abstinência de substâncias (álcool e drogas ilícitas) e privação de sono prolongada⁽³⁾.

A fisiopatologia do *delirium* permanece não totalmente compreendida. Acredita-se que qualquer lesão periférica estimule a produção de mediadores neuroinflamatórios e provoque um desequilíbrio em todos os principais neurotransmissores (acetilcolina, dopamina, serotonina, glutamato e ácido gamaaminobutírico – GABA), interferindo nos processos neurofisiológicos e na homeostase do Sistema Nervoso Central (SNC). Assim, atualmente, as duas principais teorias para a fisiopatologia dessa doença são a deficiência colinérgica e a resposta ao estresse/neuroinflamação^(2,4-6).

Considerado uma emergência geriátrica, o *delirium* está associado a um pior prognóstico ao paciente, visto que aumenta a mortalidade intra-hospitalar (a mortalidade em pacientes internados com *delirium* oscila entre 22 e 76%), o tempo de internação e o risco de complicações médicas; favorece o declínio da capacidade funcional e o desenvolvimento de demência; aumenta o risco de institucionalização. Alguns estudos também têm demonstrado que essa doença é um forte marcador independente de mortalidade em até 1 ano após a alta hospitalar, sendo que esse risco é diretamente proporcional à gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente. Sabe-se também que as taxas de mortalidade entre pacientes internados que desenvolvem *delirium* são tão elevadas quanto às dos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) ou sepse. Um estudo constatou que, após 2 anos, apenas um terço dos pacientes que apresentaram *delirium* ainda vivia de forma independente na comunidade. Além disso, cada vez mais reconhecida é a angústia que um episódio de *delirium* causa nos familiares e cuidadores^(4,7-13).

Mesmo sendo uma doença muitas vezes não reconhecida pela equipe médica – cerca de 50% dos casos –, os dados demonstram, no momento da admissão, uma prevalência dessa condição em torno de 14 a 24%. Durante a internação, a incidência varia de 6 a 56%. A ocorrência também se modifica de acordo com o tipo de cirurgia a que o paciente será submetido, variando de 4% em procedimentos mais simples (como cirurgia

de catarata) até 62% após tratamento cirúrgico de fratura de quadril em idosos^(3,9,14,15).

Em termos econômicos, de acordo com dados de 2004, estima-se que os pacientes com *delirium* acarretem um custo adicional para o sistema de saúde americano de US\$6,9 bilhões (US\$2.500/paciente)⁽¹⁶⁾.

Devido ao impacto negativo sobre a Qualidade de Vida do paciente, às elevadas incidência e mortalidade, e ao alto gasto financeiro para seu tratamento, aliados à etiologia multifatorial do *delirium*, diversos protocolos não farmacológicos têm sido testados com sucesso. Exemplo da eficácia dessas intervenções é o trabalho que testou a consulta geriátrica preventiva comparada ao protocolo usual de atendimento do hospital. Os pacientes foram visitados diariamente por um geriatra que orientava medidas específicas em dez áreas: adequada oferta de oxigênio; correção do equilíbrio de fluídos e eletrólitos; tratamento da dor intensa; eliminação de fármacos desnecessários; regulação do hábito intestinal e urinário; ingestão nutricional adequada; mobilização precoce e reabilitação; prevenção, detecção precoce e tratamento das principais complicações pós-operatórias; estímulos ambientais adequados; e tratamento do *delirium* hiperativo. A incidência de *delirium* durante a internação foi reduzida significativamente no grupo da consulta geriátrica preventiva, em comparação ao tratamento usual^(7,10,16).

Se, por um lado, já é bem estabelecido o uso de medidas não farmacológicas na prevenção dessa patologia, por outro, ainda há escassez de publicações que investiguem sua profilaxia farmacológica. Assim, o objetivo deste estudo foi revisar as evidências do uso das fármacos para prevenção do *delirium*.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relacionados à prevenção farmacológica do *delirium* nas seguintes bases de dados MEDLINE e LILACS.

Como descritores, foram utilizadas as palavras “*delirium*”, “prevenção” e “intervenção farmacológica”, em língua inglesa e portuguesa.

Uma vez selecionados os artigos por meio da busca pelos descritores, foram realizadas a leitura dos resumos e a seleção daqueles cujo objetivo contemplava a profilaxia farmacológica do *delirium*.

Como critério de inclusão, foram selecionados apenas os ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 10 anos, em pacientes hospitalizados, cirúrgicos ou não.

RESULTADOS

Foram encontrados 11 artigos, que atenderam aos critérios de inclusão (Tabela 1).

As medicações encontradas nos ensaios clínicos que investigaram eficácia da prevenção farmacológica do *delirium* foram: haloperidol, risperidona, olanzapina, rivastigmina, donepezil, gabapentina, melatonina e uma associação de diazepam, flunitrazepam e petidina. As doses e as formas de administração também foram diferentes entre os estudos, variando desde via

Tabela 1. Características dos ensaios clínicos randomizados

Autor (data)	n amostral	Idade dos pacientes (anos)	Fármaco, dose, via	Tipo de cirurgia/tratamento	Efetividade da profilaxia
Kalisvaart et al. ⁽¹⁷⁾	430	≥70	Haloperidol 1,5mg/dia, VO, na véspera e até o 3º PO	Cirurgia de fratura de quadril	Não
Prakanrattana et al. ⁽¹⁸⁾	126	>40	Risperidona 1mg, sublingual	Cirurgia cardíaca	Sim
Larsen et al. ⁽¹⁹⁾	400	≥65	Olanzapina 5mg, VO, na véspera e no 1º PO	Cirurgia de prótese ortopédica	Sim
Hakim et al. ⁽²⁰⁾	101	≥65	Risperidona 0,5mg, a cada 12 horas	Cirurgia cardíaca	Sim
Wang et al. ⁽²¹⁾	457	≥65	Haloperidol 0,5mg + 0,1mg/h por 12 horas	Cirurgia não cardíaca	Sim
Liptzin et al. ⁽²²⁾	80	>50	Donepezil 5mg, VO, por 14 dias antes e após a cirurgia	Artroplastia de joelho/fêmur	Não
Sampson et al. ⁽²³⁾	33	67 (média)	Donepezil 5mg, VO, até o 4º PO	Cirurgia de quadril	Não
Gamberini et al. ⁽²⁴⁾	106	≥65	Rivastigmina 4,5mg, VO, na véspera até o 6º PO	Cirurgia cardíaca eletiva	Não
Aizawa et al. ⁽²⁵⁾	40	≥70	Diazepam 0,1mg/kg, IM + flunitrazepam + Petidina, IV, até o 3º PO	Cirurgia gastrointestinal	Sim
Leung et al. ⁽²⁶⁾	21	≥45	Gabapentina 900mg, VO, na véspera e até o 3º PO	Cirurgia de coluna	Sim
Al-Aama et al. ⁽²⁷⁾	122	≥65	Melatonina 0,5mg, VO, por 14 dias ou até alta hospitalar	Paciente clínico	Sim

VO: via oral; PO: pós-operatório; IM: intramuscular; IV: intravenosa.

sublingual até intravenosa. Dos 11 trabalhos, 8^(17,19-21,23-25,27) tinham população compostas apenas por idosos (≥65 anos). Apenas um artigo contemplava pacientes clínicos, enquanto o restante abrigava pacientes submetidos a cirurgias diversas. O tamanho da amostra (n) variava desde 21 até 457.

Dos cinco estudos⁽¹⁷⁻²¹⁾ que analisaram os antipsicóticos, apenas um⁽¹⁷⁾ não apresentou efetividade na profilaxia do *delirium*. Os três artigos⁽²²⁻²⁴⁾ que avaliaram os anticolinesterásicos demonstraram que essa classe não é efetiva na prevenção dessa patologia. As outras medicações avaliadas foram a gabapentina, a melatonina e a associação entre benzodiazepínicos e opioides, sendo que todos mostraram diminuição significativa do *delirium* em comparação ao grupo controle.

DISCUSSÃO

Ressalva deve ser feita que, durante a elaboração da metodologia dessa revisão, foi proposta a inclusão de ensaios clínicos randomizados com pacientes hospitalizados cirúrgicos ou não. Entretanto, durante a realização, observou-se que a maioria dos artigos revisados (90%) faz referência apenas aos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Em relação à idade dos pacientes, 72% dos ensaios clínicos apresentavam pacientes com idade ≥65 anos. Tal resultado reafirma a grande incidência dessa patologia nos idosos e que idade é um fator predisponente importante para o desenvolvimento do *delirium*⁽³⁾.

Todos os estudos que usaram os anticolinesterásicos – que inibem a enzima responsável pela inativação da acetilcolina na fenda sináptica – não demonstraram eficácia dessa classe de

drogas em prevenir os episódios de *delirium*. Isso contrasta com a hipótese da deficiência colinérgica originada a partir de observações de ocorrência de episódios de *delirium*, após consumo de toxinas e fármacos que prejudicam a função colinérgica, somados a estudos epidemiológicos e a ensaios clínicos que evidenciaram que pacientes expostos a uma “maior carga anticolinérgica” tiveram episódios de *delirium* mais graves^(4,6).

Adicionalmente, outros neurotransmissores também têm sido implicados na gênese dessa condição, como, por exemplo, o excesso de dopamina e as disfunções das vias glutamatérgica e do GABA. Isso proporcionou um impulso para a investigação da eficácia desses produtos farmacológicos para prevenção do *delirium*⁽⁵⁾.

Os antipsicóticos (típicos ou atípicos) têm em comum como mecanismo de ação o bloqueio dos receptores dopaminérgicos. Essa ação farmacológica está associada à maior liberação da acetilcolina nas sinapses nervosas, diminuindo, assim, a deficiência desse neurotransmissor⁽⁵⁾.

Nos três artigos que utilizavam a risperidona e a olanzapina (ambos antipsicóticos atípicos), houve redução significativa da incidência de *delirium*. Dois estudos avaliaram o antipsicótico típico haloperidol, mostrando resultados discordantes, que podem ser atribuídos às diferenças na dosagem e na via de administração do remédio, visto que a biodisponibilidade oral desse antipsicótico é em torno de 35 a 60%. Outra hipótese que precisará ser testada é se há diferença na efetividade da profilaxia entre essas duas gerações de neurolépticos⁽⁵⁾.

Alguns pesquisadores formularam a hipótese de que os distúrbios do sono são um dos fatores críticos na etiologia do *delirium* pós-operatório em pacientes tratados na UTI, estudando o uso

de benzodiazepínicos para controlar a perturbação do ciclo vigília-sono⁽²⁵⁾.

Um dos estudos avaliou a eficácia da associação do diazepam, flunitrazepam e petidina, com significativa redução da incidência de *delirium* nos 7 dias após a cirurgia. Apesar disso, as evidências disponíveis atualmente mostram que os próprios benzodiazepínicos podem desencadear quadros de *delirium* e produzir efeitos colaterais potencialmente graves, especialmente nos mais idosos⁽²⁵⁾.

Outros fármacos indutores do sono também se tornaram alvo de investigação de prevenção de *delirium*, principalmente porque os benzodiazepínicos e outros hipnóticos, apesar de aumentarem o tempo total de sono, interferem na progressão natural de suas fases e tendem a diminuir a fase restauradora do sono (fase REM). Nesse contexto, um agente particular que tem sido estudado é a melatonina^(5,27,28).

A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal e tem como precursores o triptofano e a serotonina. Ela é um indutor direto do sono e exerce um *feedback* negativo sobre seus precursores. Seja por sua ação reguladora no ciclo sono-vigília ou por sua ação sobre a utilização do triptofano e a secreção da serotonina, vários estudos têm confirmado seu possível papel preventivo sobre o *delirium*, como demonstrado no artigo aqui exposto^(5,27,28).

A gabapentina é um análogo estrutural do GABA. Embora sua estrutura seja semelhante à do GABA, ela não se fixa aos receptores desse ácido e seu mecanismo de ação exato ainda não é totalmente conhecido. O papel desse remédio tem sido investigado na prevenção do *delirium*. No estudo apresentado, a gabapentina realmente foi efetiva nesse contexto^(5,26).

Apesar da importância do *delirium* em pacientes clínicos, não cirúrgicos, quase não há ensaios clínicos randomizados para sua profilaxia farmacológica, fato que abre oportunidades para novos estudos que beneficiem a prática clínica.

CONCLUSÃO

O uso da risperidona e o da olanzapina pode ser boa opção em idosos submetidos a procedimentos cirúrgicos de emergência para profilaxia de *delirium*, uma vez que todos os ensaios clínicos envolvendo os antipsicóticos atípicos evidenciaram diminuição da sua incidência nos pacientes estudados. O mesmo benefício não pode ser atribuído aos anticolinérgicos.

Pelos mecanismos de ação da melatonina e gabapentina e pela efetividade nos ensaios demonstrados, esses fármacos mostraram-se promissores no arsenal profilático de combate a essa doença, entretanto, ainda há poucos dados disponíveis, sendo necessários mais trabalhos.

REFERÊNCIAS

1. First MB, Frances A, Pincus HA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. EUA: Wiley-Blackwell; 2010.
2. Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A clinical update on delirium: from early recognition to effective management. *Nurs Res Pract*. 2011;2011:875196.

3. Lôbo RR, Silva Filho SRB, Lima NKC, et al. Delirium. *Medicina*. 2010;43(3):249-57.
4. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764-72.
5. Tabet N, Howard R. Pharmacological treatment for the prevention of delirium: review of current evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(10):1037-44.
6. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):737-54.
7. Holroyd-Leduc JM, Khandwala F, Sink KM. How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *Can Med Assoc J*. 2010;182(5):465-70.
8. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):457-63.
9. Robinson TN, Raeburn CD, Angles EM, Moss M. Low tryptophan levels are associated with postoperative delirium in the elderly. *Am J Surg*. 2008;196(5):670-4.
10. Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults – a systematic evidence review. *J Gen Intern Med*. 2009;24(7):848-53.
11. Francis J. Prevention and treatment of delirium and confusional states. *UpToDate*; 2012;29.
12. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367(1):30-9.
13. Lundström M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(7):1002-6.
14. Barbosa FT, Cunha RM, Pinto AL. Delirium pós-operatório em idosos. *Rev Bras Anestesiol*. 2008;58(6):665-70.
15. Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):351-5.
16. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J; Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for Prevention of Delirium. *Ann Intern Med*. 2011;154(11):746-51.
17. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1658-66.
18. Prakanrattana U, Prapairakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(5):714-9.
19. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH Jr, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51(5):409-18.
20. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly a randomized trial. *Anesthesiology*. 2012;116(5):987-97.
21. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2012;40(3):731-9.
22. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(12):1100-6.

23. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(4):343-9.
24. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery – A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1762-8.
25. Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y, Takabayashi T, Kawano Y, Miyazawa N, et al. A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surg Today*. 2002;32(4):310-4.
26. Leung JM, Sands LP, Rico M, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB, et al. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology*. 2006;67(7):1251-3.
27. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(7):687-94.
28. Hanania M, Kitain E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg*. 2002;94(2):338-9.