

Jorge Ibrain Figueira Salluh^{1,2}, Pratik Pandharipande³

Prevenção do *delirium* em pacientes críticos: um recomeço?

Prevention of delirium in critically ill patients: a new beginning?

1. Instituto D'Or de Pesquisa e Educação, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação, Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Departamento de Anestesia/Medicina Intensiva, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville - Tennessee, EUA.

O *delirium* é um estado confusional agudo que representa uma disfunção cerebral aguda a qual envolve uma ampla variedade de manifestações clínicas.⁽¹⁾ Substanciais evidências demonstram que o *delirium* em pacientes críticos se associa com piora dos desfechos, incluindo aumento do tempo sob ventilação mecânica, da permanência no hospital, dos custos e da mortalidade.^(2,3) Mais ainda, apesar dos avanços no suporte à vida, pacientes criticamente enfermos que apresentam *delirium* durante sua permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) podem ter um comprometimento de sua recuperação funcional global, assim como sequelas cognitivas em longo prazo.⁽⁴⁾ Assim sendo, foram realizados diversos estudos para avaliar o impacto de intervenções farmacológicas preventivas⁽⁵⁾ na redução da incidência e duração da disfunção cerebral, já que a eficácia da maior parte dos tratamentos ainda não foi comprovada. Estas formas de tratamento envolvem a modificação dos paradigmas de sedação por meio da redução do uso de benzodiazepínicos, uso de antipsicóticos típicos e atípicos e o uso de agentes colinérgicos como a rivastigmina.

As estatinas são consideradas medicações potenciais, com base na hipótese de que podem tanto prevenir quanto tratar o *delirium* por meio de seus efeitos antiinflamatórios capazes de modular as vias moleculares da inflamação e ativação da micróglia, mecanismos chave na patogênese do *delirium*.⁽⁶⁾ Neste número da Revista Brasileira de Terapia Intensiva, Cruz et al.⁽⁷⁾ testaram a hipótese de que pacientes em uso de estatinas previamente ao procedimento cirúrgico teriam uma menor incidência de *delirium* após cirurgia cardíaca. Em seu estudo foram inscritos 169 pacientes, tendo sido analisadas informações sobre dados demográficos, exposição a estatinas e os desfechos, inclusive ocorrência de *delirium*. Na comparação de pacientes que usaram estatinas com pacientes que não utilizaram estes fármacos, os autores relatam não ter identificado diferenças significantes em termos de dados demográficos ou desfechos do *delirium*. Este estudo tem uma lógica interessante baseada nos aspectos fisiopatológicos e população alvo, embora tenha limitações importantes que impedem qualquer inferência sobre o papel das estatinas no *delirium*. Primeiramente, o tamanho limitado da amostra e o número relativamente baixo de pacientes que desenvolveram *delirium* (n=23) impediram uma análise mais profunda e o uso de metodologias que, se utilizadas, poderiam ter levado a conclusões substancialmente diferentes. O uso de análise de variáveis múltiplas e pontuações de propensão são exemplos de métodos cada vez mais utilizados na literatura referente a terapia intensiva como forma de identificar fatores independentemente associados com desfechos e também ajustar para potenciais fatores de confusão. Em segundo lugar, como em qualquer estudo observacional, os autores não tiveram como controlar a dose, duração e indicação das estatinas.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente:

Jorge Ibrain Figueira Salluh
Rua Diniz Cordeiro, 30 – Botafogo
CEP: 22281-100 - Rio de Janeiro (RJ),
Brasil.
Fone: (21) 2538-3541/
Fax: (21) 2538-3555
E-mail: jorgesalluh@gmail.com

Isto pode ter levado aos assim denominados “efeitos de usuário sadio”, assim como a outros vieses de indicação. Finalmente, a continuação do uso de estatinas após a cirurgia não foi avaliada detalhadamente.

Os resultados deste estudo e os relatos conflitantes de Redelmeier et al. e Katznelson et al.^(8,9) não devem, de forma alguma, diminuir o entusiasmo no estudo do papel das estatinas como modalidades de prevenção ou tratamento de *delirium*, considerando-se as propriedades pleioitrópicas destes fármacos e as limitações destes preliminares, porém importantes estudos. Estudos tanto in vitro como em seres humanos demonstraram que, além de seus efeitos na síntese do colesterol, as estatinas têm efeitos antiinflamatórios, imunomoduladores, de estímulo da função endotelial e anticoagulantes.⁽¹⁰⁾ Estes efeitos podem prevenir ou atenuar o *delirium* durante doenças críticas ao agir nos mecanismos causais, inclusive neuroinflamação, lesão da barreira hematoencefálica, apoptose neuronal, isquemia e hemorragia, e ativação da micróglia. São, portanto, necessários grandes estudos observacionais para avaliar o papel do uso de estatinas tanto antes quanto durante a doença crítica na prevenção de *delirium* e, quem sabe, até mesmo no comprometimento cognitivo em longo prazo. A combinação de desfechos clínicos com a mensuração de marcadores inflamatórios e de lesão/ativação endotelial podem fornecer mais informações mecanísticas referentes ao papel das estatinas na redução da disfunção cerebral, ao mesmo tempo em que fornecerá informações relevantes sobre a melhor duração e dose de estatinas necessárias para atenuar estes marcadores de lesão. Se os resultados dos estudos observacionais forem promissores, ensaios controlados com placebo poderiam investigar a eficácia das estatinas iniciadas precocemente durante a permanência na UTI na prevenção ou tratamento do *delirium* e suas sequelas neurocognitivas. Particular atenção deve ser dada à identificação e estudo em separado do papel da administração de estatinas em pacientes já usuários destes fármacos e em pacientes que nunca utilizaram estatinas, considerando os dados recentes que sugerem um aumento da inflamação em usuários de estatina submetidos a suspensão da medicação. Tanto estatinas lipofílicas quanto hidrofílicas devem ser avaliadas nos ensaios clínicos, considerando a possibilidade de diferentes efeitos na neuroinflamação durante doença crítica. Devem ser consideradas amostras de tamanho suficiente, para permitir que se obtenham subgrupos relevantes como idosos, pacientes com sepse e pacientes com doença aterosclerótica prévia. Finalmente o perfil de segurança das drogas administradas durante a doença crítica é sempre uma preocupação, já que alterações das funções renais e hepáticas e outros fatores podem predispor a reações adversas; felizmente as estatinas são

em geral seguras e em suas doses padrão resultam em incidências muito baixas de miopatia (0,01%) e anormalidades das enzimas hepáticas (0,1%).

Entretanto, o que devem fazer os médicos até que ensaios clínicos forneçam as respostas em relação às melhores formas, não farmacológicas e farmacológicas, de tratar e prevenir o *delirium*? Embora sua fisiopatologia não tenha ainda sido completamente compreendida, diversos estudos identificaram fatores associados a um maior risco desta complicação.^(11,12) Diferentes fatores como idade, comorbidades, demência e fatores genéticos não podem ser modificados por intervenções médicas, mas fornecem ao médico uma avaliação do risco do paciente individual. Por outro lado, numerosos fatores de risco para *delirium* são modificáveis com intervenções relativamente fáceis e de baixo custo, como sedação poupando benzodiazepínicos, mobilização precoce, correção de distúrbios hidroeletrólíticos, prevenção da hipóxia, liberação precoce da ventilação mecânica, assim como a remoção de dispositivos invasivos (como cateteres venosos e urinários). Estas intervenções, embora com evidências de redução do risco de *delirium*, estão longe de ser amplamente utilizadas nas unidades de terapia intensiva brasileiras⁽¹³⁾ ou do restante do mundo.⁽¹⁴⁾ Como uma abordagem interessante e prática desta questão foi proposto o conceito de “liberação e animação”. Os pilares desta abordagem envolvem manter os pacientes criticamente enfermos na UTI confortáveis e sem dor, mas o mais despertos possível, empregando estratégias que os libere da ventilação mecânica e o início precoce de terapia ocupacional.⁽¹⁵⁾ Uma proposta organizacional para ajudar a liberar e animar pacientes é o pacote ABCDE, que consiste em: “*Awakening and Breathing Coordination of daily sedation and ventilator removal trials; Choice of analgesic and if needed sedatives; Delirium monitoring and management; and Early mobility and exercise*” [estudos de coordenação de despertar e respiração, controlando a sedação diária e remoção do ventilador; escolha de analgésicos e sedativos conforme necessário; monitoramento e controle do *delirium*; mobilização e exercícios precoces]. Foi demonstrado que os elementos deste pacote se associam com menor tempo sob ventilação mecânica, permanências mais curtas na UTI, menor duração e incidência de *delirium*, menos comprometimento cognitivo e até mesmo melhora da sobrevida. Com a validação de instrumentos de monitoramento de *delirium* de fácil utilização ao pé do leito, a completa adesão ao processo e as tendências de prevalência de *delirium* devem ser introduzidas e utilizadas como indicadores de qualidade em UTI. Cremos que o *delirium* é uma importante questão de segurança para o paciente e a redução do *delirium* no ambiente de UTI deve ser um alvo a ser perseguido.

REFERÊNCIAS

1. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraletti G, Trompeo AC, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(10):1907-15.
2. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291(14):1753-62.
3. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno JV, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Árias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care.* 2010;14(6):R210.
4. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010;38(7):1513-20.
5. Hipp DM, Ely EW. Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients. *Neurotherapeutics.* 2012;9(1):158-75.
6. Morandi A, Hughes CG, Girard TD, McAuley DF, Ely EW, Pandharipande PP. Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *Chest.* 2011;140(3):580-5.
7. Cruz JN, Tomasi CD, Alves SC, Macedo RC, Giombelli V, Cruz JG, et al. Incidência de delirium durante a internação em unidade de terapia intensiva em pacientes pré-tratados com estatinas no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(1):52-7.
8. Redelmeier DA, Thiruchelvam D, Daneman N. Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. *CMAJ.* 2008;179(7):645-52.
9. Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, Friedman Z, Abbey SE, Fedorko L, et al. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2009;110(1):67-73.
10. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(5):358-68.
11. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104(1):21-6.
12. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PH, 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.
13. Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, Friedman G, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Bozza FA, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care.* 2009;24(4):556-62.
14. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med.* 2009;37(3):825-32.
15. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness--crossing the quality chasm. *Chest.* 2010;138(5):1224-33.