

Delirium como fator de risco para demência em idosos: uma atualização

Delirium as risk factor for dementia in older adults: an update

Natália Mota S. Chagas¹, Daniel G. Suzuki Borges¹, Marcos Hortes N. Chagas²

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão atualizada dos estudos que avaliaram o *delirium* como fator de risco para o desenvolvimento de demência em idosos. **Métodos:** A revisão foi realizada utilizando-se a base de dados do PubMed, com o seguinte cruzamento de descritores: *risk factors and (delirium or acute confusional state) and dementia*. Apenas estudos do tipo coorte publicados entre janeiro de 2000 a maio de 2015 foram considerados. **Resultados:** Foram selecionados oito estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Todos os estudos apontaram para um aumento do risco de demência ou declínio cognitivo após a ocorrência de *delirium*, apesar das diferenças entre os estudos em relação à causa do *delirium*. **Conclusões:** Os estudos atuais apontam para uma clara associação entre *delirium* e aumento do risco de demência. Dessa forma, psiquiatras e médicos generalistas precisam ficar atentos aos indícios de declínio cognitivo após a ocorrência do *delirium* em idosos.

Palavras-chave

Demência, *delirium*, fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To perform an update review of the studies that evaluated delirium as a risk factor for developing dementia in older adults. **Methods:** A review was performed using PubMed database, crossing the following descriptors: *risk factors and (delirium or acute confusional state) and dementia*. Only cohort studies published from January 2000 to May 2015 were considered. **Results:** We selected eight studies according to the inclusion and exclusion criteria. All studies pointed to an increased risk of dementia or cognitive decline after the occurrence of delirium, despite the differences between the studies in relation to the cause of delirium. **Conclusions:** Recent studies indicate a clear association between delirium and increased risk of dementia. Therefore, the psychiatrists and general practitioners need to pay attention to the evidence of cognitive decline after the occurrence of delirium in older adults.

Keywords

Dementia, delirium, risk factors.

Recebido em
10/9/2015
Aprovado em
4/2/2016

- 1 Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento.
- 2 Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Gerontologia.

Endereço para correspondência: Marcos Hortes N. Chagas
Universidade Federal de São Carlos,
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,
Departamento de Gerontologia
Rodovia Washington Luís, km 235
13565-905 – São Carlos, SP
Telefone: (55 16) 3306-6938
E-mail: setroh@hotmail.com; mchagas@ufscar.br

INTRODUÇÃO

O *delirium* ou estado confusional agudo é caracterizado por um quadro de início súbito no qual ocorre alteração das funções mentais, com alteração no nível de consciência, desatenção e prejuízo na memória¹, além da possibilidade de comprometimento comportamental e do pensamento².

É uma síndrome altamente prevalente em idosos admitidos em ambiente hospitalar, com variação entre 7% e 52%³. Essa ampla variação pode ser explicada pela heterogeneidade dos grupos selecionados nos estudos em relação à faixa etária, métodos diagnósticos, comorbidades associadas, entre outros, como diferenças entre sexos e fatores precipitantes associados.

O *delirium* geralmente é sub-reconhecido, o que pode implicar complicações graves e desfechos negativos, como longo período de hospitalização, aumento do risco de complicações e altas taxas de mortalidade⁴⁻⁶.

Considerando os mecanismos neurobiológicos envolvidos, acredita-se que múltiplos fatores levem a uma via final com excesso de dopamina e depleção colinérgica. A inflamação sistêmica parece afetar o sistema nervoso central por meio de diversas vias, o que comprometeria seu funcionamento adequado e, de alguma forma, acarretaria uma depleção colinérgica, contribuindo para disfunção cognitiva⁴. Além disso, a relação entre processos inflamatórios e neurodegenerativos tem um papel importante na associação entre *delirium* e demência⁷, a qual parece ser bidirecional⁸.

Sabe-se que inúmeros estudos demonstraram maior risco de *delirium* em pacientes com demência⁹. Adicionalmente, nos últimos anos, diversos estudos têm apontado também para o sentido inverso, de forma que o estado confusional agudo também poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento de demência^{9,10}. Considerando essa relação próxima entre *delirium* e demência, parece pertinente realizar uma atualização relacionada a esse importante tema, incluindo os estudos realizados nos últimos 15 anos.

OBJETIVO

O objetivo da revisão é compilar uma atualização dos estudos da associação entre a ocorrência de *delirium* como fator de risco para o desenvolvimento de demência.

MÉTODOS

A revisão foi realizada utilizando-se a base de dados do PubMed, com o seguinte cruzamento de palavras-chave: *risk factors and (delirium or acute confusional state) and dementia*.

Os critérios de inclusão foram artigos em inglês, com delineamento do tipo coorte, realizados em humanos e publicados entre janeiro de 2000 e maio de 2015. Estudos

realizados em indivíduos com idade inferior a 60 anos e que avaliaram *delirium* com quadro demencial sobreposto foram excluídos da análise. Um total de 244 artigos foi encontrado; desses, foram selecionados oito artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

RESULTADOS

Todos os artigos que foram selecionados nesta revisão apontaram para um aumento significativo no risco de desenvolver demência ou declínio cognitivo em pacientes com história de *delirium* comparados com aqueles sem *delirium*, conforme observado na Tabela 1. A amostra total de participantes dos estudos variou de 50 a 533 idosos^{11,12}.

Em quatro dos artigos selecionados, a amostra avaliada foi referente a pacientes internados por causa da necessidade de procedimentos cirúrgicos ortopédicos^{3,10,13,14}. Entre esses quatro estudos, a média de observação e reavaliação para o diagnóstico de demência variou entre seis meses³ e cinco anos¹³. Dois estudos fizeram o seguimento apenas de idosos sem demência^{3,13}, e os dados de um dos estudos¹⁴ foram coletados como parte de um projeto que envolvia um ensaio clínico randomizado de dose baixa de haloperidol.

Em outros quatro estudos^{2,11,12,15}, a relação entre *delirium* e demência foi avaliada na população idosa sem associação a condições ortopédicas. Em dois deles^{12,15}, as pesquisas foram baseadas na mesma amostra de 553 idosos de 85 anos ou mais moradores de uma cidade finlandesa, o que representava 92% da população dessa faixa etária. O estudo de Rahkonen *et al.*¹⁵ seguiu apenas os idosos sem demência na linha de base (n = 366). O estudo de Davis *et al.*¹² avaliou essa amostra em quatro momentos diferentes (3, 5, 8 e 10 anos) e é o único entre os estudos selecionados que utilizou biomarcadores na avaliação diagnóstica. O estudo de van Rijbergen *et al.*¹¹ avaliou apenas idosos após a ocorrência de acidente vascular encefálico e McCusker *et al.*² avaliaram idosos admitidos na emergência de um hospital universitário.

Em relação aos critérios utilizados para o diagnóstico de *delirium* e demência, seis estudos^{2,3,12-15} relataram o uso dos critérios do DSM-III-R ou DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 3ª edição revisada e 4ª edição). O instrumento *Confusion Assessment Method*^{2,3,10,11,14} e o Miniexame do Estado Mental (MMSE)^{2,10,12-15} foram os mais utilizados para avaliação de *delirium* e demência/declínio cognitivo, respectivamente.

DISCUSSÃO

Todos os estudos selecionados nesta revisão apontaram para o *delirium* como fator de risco para o desenvolvimento de demência ou declínio cognitivo, independentemente do

tempo de seguimento realizado por cada estudo. Esse achado reforça a importância de investigar a presença de declínio cognitivo e/ou demência após a ocorrência de *delirium*.

A maioria dos estudos utilizou o MMSE, que é um teste de rastreio cognitivo, o que pode ser uma limitação, visto que não revela os domínios cognitivos com mais prejuízo.

Apenas o estudo de van Rijsbergen *et al.*¹¹ avaliou os domínios cognitivos de forma mais específica por meio do CAMCOG (*Cambridge Cognitive Examination*), uma bateria multidimensional, e encontrou que os domínios cognitivos mais afetados foram memória, linguagem, habilidade visuoespacial e funcionamento executivo.

Tabela 1. Estudos de coorte que avaliaram *delirium* como fator de risco para desenvolvimento de demência

Estudo	N	Tempo de seguimento	Avaliação	Resultados	Conclusões
Davis <i>et al.</i> , 2012 ¹²	553 idosos ≥ 85 anos	3, 5, 8 e 10 anos	1. Biomarcadores neuropatológicos a partir de autópsia cerebral 2. Avaliação médica/neurológica 3. Demência: DSM-III-R, MMSE, IADL, entrevistas e revisão de prontuários	1. Aumento do risco da incidência de demência (OR = 8,7; IC 95% 2,1-35,0) 2. <i>Delirium</i> associado com piora da gravidade da demência (OR=3,1; IC 95% 1,5-6,3) e maior prejuízo no funcionamento global (OR=2,8; IC 95% 1,5-5,5)	<i>Delirium</i> é um importante fator de risco para incidência de demência e declínio cognitivo em idosos mais velhos
Krogseth <i>et al.</i> , 2011 ³	106 idosos	6 meses após fratura de quadril	1. <i>Delirium: Confusion Assessment Method</i> 2. Declínio cognitivo pré-fratura: IQCODE-Short Form 3. Demência: DSM-IV e testes neuropsicológicos	1. <i>Delirium</i> foi um forte preditor de demência (OR = 10,5; IC 95% 1,6-70,3) 2. IQCODE-SF não apresentou associação com a incidência de demência	<i>Delirium</i> é o preditor mais importante relacionado com a incidência de demência após 6 meses de uma fratura de quadril
van Rijsbergen <i>et al.</i> , 2011 ¹¹	50 idosos com AVE (22 com e 28 sem <i>delirium</i>)	2 anos do AVE	1. Demência: CDR e CAMCOG 2. <i>Delirium: Confusion Assessment Method</i> 3. Declínio cognitivo prévio: IQCODE	1. <i>Delirium</i> foi um preditor independente de demência (OR = 4,7; IC 95% 1,1-20,4) 2. Os domínios cognitivos mais prejudicados foram memória, linguagem, habilidade visuoespacial e funcionamento executivo	<i>Delirium</i> na fase aguda pós-AVE é fator de risco importante de demência
Bickel <i>et al.</i> , 2008 ¹⁰	200 idosos submetidos à cirurgia de quadril	8 a 38 meses após alta hospitalar	1. <i>Delirium: Confusion Assessment Method</i> 2. Demência: MMSE, CDR	1. Alta associação entre <i>delirium</i> e prejuízo cognitivo (OR = 41,2; IC 95% 4,3-396,2)	<i>Delirium</i> é preditor de declínio cognitivo com maior incidência de necessidade de cuidados
Kat <i>et al.</i> , 2008 ¹⁴	112 idosos ≥ 70 anos submetidos à cirurgia de quadril	30 meses após alta hospitalar	1. <i>Delirium: DSM-IV, Confusion Assessment Method</i> 2. Demência: DSM-IV, MMSE, Digit Span test	1. <i>Delirium</i> foi associado com diagnóstico de demência ou comprometimento cognitivo leve (RR = 1,9; IC 95% 1,1-3,3) 2. <i>Delirium</i> foi associado com aumento da mortalidade (RR = 1,6; IC 95% 1,0-2,6)	O risco de demência ou comprometimento cognitivo leve é quase o dobro em idosos que apresentaram <i>delirium</i> após cirurgia de quadril comparados com pacientes sem <i>delirium</i>
Rahkonen <i>et al.</i> , 2001 ¹⁵	366 idosos sem demência ≥ 85 anos	3 anos	1. Avaliação médica/neurológica 2. Demência: DSM-III-R, MMSE, IADL e entrevistas 3. <i>Delirium: DSM-III-R</i> , entrevistas clínicas e revisão do prontuário	1. <i>Delirium</i> foi associado com MMSE < 24 (OR = 3,4; IC 95% 1,3-9,3) 2. Houve maior incidência de demência entre os idosos que apresentaram <i>delirium</i> (p < 0,001)	Existe associação significativa entre <i>delirium</i> e um novo diagnóstico de demência
Lundström <i>et al.</i> , 2003 ¹³	78 idosos ≥ 65 anos submetidos à cirurgia por fratura de colo do fêmur	5 anos	1. <i>Delirium: DSM-IV, Organic Brain Syndrome Scale</i> , revisão de prontuário 2. Demência: DSM-IV, MMSE	1. <i>Delirium</i> no pós-cirúrgico foi associado com aumento no desenvolvimento de demência (OR = 5,7 IC 95% 1,3-23,6)	<i>Delirium</i> está associado com aumento do diagnóstico de demência. Outros fatores associados ao aumento de demência foram DM e menores escores em testes cognitivos na admissão
McCusker <i>et al.</i> , 2001 ²	315 idosos ≥ 65 anos divididos em 4 grupos	2, 6 e 12 meses após admissão hospitalar	1. <i>Delirium: DSM-III-R, Confusion Assessment Method</i> 2. Demência: IQCODE, Barthel index, IADL, MMSE	1. Diminuição de 3,36 (IC 95% 6,2-0,6) pontos no MMSE após 12 meses em idosos com <i>delirium</i> comparados com aqueles sem <i>delirium</i>	<i>Delirium</i> é um fator preditor independente para piora cognitiva e funcional no seguimento em idosos com ou sem demência

AVE: acidente vascular encefálico; CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*; CCL: comprometimento cognitivo leve; CDR: *Clinical Dementia Rating Scale*; DM: *diabetes mellitus*; DSM: Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais; IC: intervalo de confiança; IADL: *Instrumental Activities of Daily Living*; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*; MMSE: Minixame do Estado Mental; OD: odds ratio; RR: risco relativo.

Ainda em relação aos instrumentos para diagnóstico, os critérios do DSM utilizados na maioria dos estudos são geralmente considerados padrão-ouro no diagnóstico de transtornos mentais, o que significa que o diagnóstico é essencialmente baseado em uma avaliação clínica. Dessa forma, deve-se considerar que sintomas dessas entidades podem ser similares ou mesmo sobrepostos, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial entre elas. É interessante observar que o estudo de Davis *et al.*¹², o único que utilizou biomarcadores na avaliação, não encontrou associação entre a história de *delirium* e a presença de placas neuríticas, infartos, α -sinucleinopatia e perda neuronal na substância *nigra*.

Apesar de não ter sido tema desta revisão, os resultados demonstraram que a ocorrência de *delirium* na população idosa também foi associada com pior prognóstico, com grave dependência para realização das atividades de vida diária¹⁰, piora nos sintomas de pacientes com declínio cognitivo prévio¹³, deterioração da função global^{2,12}, necessidade de cuidados por mais tempo¹⁰, além de alta taxa de mortalidade¹²⁻¹⁴. Dessa forma, devem-se considerar a avaliação e o diagnóstico precoce de ambas as condições com a finalidade de evitar esses desfechos.

Entre as variáveis confundidoras, deve-se ressaltar que o perfil cognitivo antes da ocorrência de *delirium* é essencial na avaliação dessa associação. Dessa forma, Krogseth *et al.*³ buscaram avaliar a cognição dos idosos antes da ocorrência de fratura por meio do Questionário do Informante do Declínio Cognitivo em Idoso (IQCODE-SF), direcionado ao cuidador. Nesse estudo, 38% dos pacientes que apresentaram *delirium* foram diagnosticados com demência após um acompanhamento por seis meses, comparados a apenas 7% daqueles sem história de *delirium*, e o perfil cognitivo prévio não se associou ao aumento da incidência de demência. Outras variáveis de confusão devem ser levadas em consideração nesse tipo de desenho de estudo como idade, sexo e presença de comorbidades. Em um dos estudos selecionados, Rahkonen *et al.*¹⁵ encontraram que *delirium* estava associado com prejuízo visual, escores no MMSE menores que 24 e aumento da pressão sistólica, ressaltando a importância de avaliar possíveis variáveis de confusão e mediadoras.

Apenas um estudo¹⁴ pôde ser utilizado para avaliar o efeito do tratamento farmacológico do *delirium* na incidência de demência. Kat *et al.*¹⁴ realizaram com parte de sua amostra um ensaio clínico randomizado comparando o uso de haloperidol em baixa dose por três dias e placebo, fruto de outra publicação¹⁶, e não encontraram diferenças nos desfechos declínio cognitivo e mortalidade no seguimento de 30 meses. Deve-se considerar nesse caso como limitação o tempo muito curto do uso de haloperidol como medida preventiva.

Todos os artigos selecionados apresentaram um desfecho compatível com a associação direta entre *delirium* e prejuízo cognitivo. Entretanto, uma pergunta que permanece

sem resposta é se o *delirium* poderia ser uma causa de demência ou se apenas contribui para o desenvolvimento de demência em idosos que já apresentavam predisposição ao declínio cognitivo.

CONCLUSÃO

Existe uma clara associação entre o *delirium* e a demência/declínio cognitivo, seja o *delirium* agindo como fator de risco para o desenvolvimento de um novo quadro de demência ou como fator agravante quando a demência já se encontra estabelecida em pacientes idosos. Novas pesquisas utilizando biomarcadores e tipos específicos de demência poderiam ser úteis para esclarecer os mecanismos neurobiológicos que envolvem essas duas entidades.

Considerando a prática clínica e o envelhecimento da população, torna-se imprescindível a investigação sistemática e o reconhecimento desses quadros, visto que diagnóstico e tratamento precoce poderiam evitar desfechos piores principalmente na qualidade de vida e funcionalidade do idoso.

CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

Natália Mota S. Chagas – Escreveu a primeira versão da revisão e realizou a revisão dos artigos e a finalização do manuscrito.

Daniel G. Suzuki Borges – Contribuiu na escrita, revisão dos artigos e busca dos artigos.

Marcos Hortes N. Chagas – Supervisionou a busca de artigos e contribuiu na escrita e finalização do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Todos os autores declararam não apresentar conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 2013.
2. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ*. 2001;165(5):575-83.
3. Krogseth M, Wyller TB, Engedal K, Juliebø V. Delirium is an important predictor of incident dementia among elderly hip fracture patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(1):63-70.
4. van Munster BC, de Rooij SE. Delirium: a synthesis of current knowledge. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(2):192-5.
5. Lorenz S, Fügen I, Noachtar S. Acute confusional States in the elderly – diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(21):391-9.

6. Silverstein JH, Deiner SG. Perioperative delirium and its relationship to dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:108-15.
7. Popp J. Delirium and cognitive decline: more than a coincidence. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(6):634-9.
8. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):823-32.
9. Melkas S, Laurila JV, Vataja R, Oksala N, Jokinen H, Pohjasvaara T, et al. Post-stroke delirium in relation to dementia and long-term mortality. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(4):401-8.
10. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):26-31.
11. van Rijsbergen MW, Oldenbeuving AW, Nieuwenhuis-Mark RE, Nys GM, Las SG, Roks G, et al. Delirium in acute stroke: a predictor of subsequent cognitive impairment? A two-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2011;306(1-2):138-42.
12. Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. 2012;135(Pt 9):2809-16.
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. Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P, et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):1-8.
15. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Halonen P, Verkkoniemi A, Niinistö L, Notkola IL, et al. Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(4):415-21.
16. 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.