

Julia Niehues da Cruz<sup>1</sup>, Cristiane Damiani Tomasi<sup>2</sup>, Sarah Cascaes Alves<sup>1,2</sup>, Roberta Candal de Macedo<sup>1,2</sup>, Vinícius Giombelli<sup>1,2</sup>, José Geraldo Pereira da Cruz<sup>3</sup>, Felipe Dal-Pizzol<sup>1,2</sup>, Cristiane Ritter<sup>1,2</sup>

## Incidência de *delirium* durante a internação em unidade de terapia intensiva em pacientes pré-tratados com estatinas no pós-operatório de cirurgia cardíaca

*The incidence of delirium in patients pretreated with statins who remain in an intensive care unit after cardiac surgery*

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital São José - Criciúma (SC), Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.
3. Departamento de Ciências Naturais, Universidade Regional de Blumenau - Blumenau (SC), Brasil.

Estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São José, Criciúma (SC), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 23 de Dezembro de 2011  
Aceito em 16 de Fevereiro de 2012

**Autor correspondente:**

Felipe Dal-Pizzol  
Av. Universitária, 1105  
CEP: 88806-000 – Criciúma (SC),  
Brasil.  
E-mail: piz@unesc.net

### RESUMO

**Objetivo:** Determinar a associação entre a administração pré-operatória de estatina e o delírium pós-operatório em uma corte prospectiva de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

**Métodos:** Foram analisados pacientes adultos internados na unidade de terapia intensiva após cirurgia cardíaca entre janeiro e junho de 2011. A triagem para *delirium* foi realizada utilizando o *Confusion Assessment Method* para analisar *delirium* em uma unidade de terapia intensiva (CAM-ICU) e *Delirium Screening Checklist* para terapia intensiva (ICDSC) durante a internação na terapia intensiva

**Resultados:** Cento e sessenta e nove pacientes foram submetidos à cirurgia

cardíaca eletiva, dos quais 40,2% estavam utilizando estatina no pré-operatório. *Delirium* foi identificado em 14,9% dos pacientes que não utilizavam estatina comparado com 11,8% dos que utilizavam ( $p=0,817$ ) quando avaliados pelo CAM-ICU. Utilizando o ICDSC 18,8% dos pacientes que não usam estatina comparado com 10,3% dos que usam ( $p=0,191$ ).

**Conclusão:** Não há relação entre uso de estatinas com a ocorrência de *delirium* em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

**Descritores:** Cirurgia cardíaca/efeitos de drogas; Delírio/etiologia; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA redutases / efeitos adversos; Período pós-operatório; Unidades de terapia intensiva

### INTRODUÇÃO

*Delirium* é um estado mental transitório, com início agudo, caracterizado pela diminuição nas funções cognitivas, um nível reduzido de consciência, falta de atenção, aumento ou diminuição na atividade psicomotora e desordem no ciclo de sono-vigília.<sup>(1)</sup> Diversos mecanismos têm sido proposto na fisiopatologia do *delirium*, incluindo inflamação, abrindo a perspectiva terapêutica para uso de anti-inflamatórios neste contexto.<sup>(2,3,4)</sup>

Estudos sugerem que o tratamento pré-operatório com estatinas pode aumentar a incidência deste quadro clínico, elevando os índices de morbidade e mortalidade quando comparado com outras drogas que não modificam o processo de auto-regulação da micro-circulação sanguínea em pacientes idosos.<sup>(5)</sup> Entretanto, outro estudo mostra os efeitos neuroprotetores das estatinas, sendo estas capazes de reduzir a incidência de *delirium* pós-operatório,<sup>(6)</sup> a administração de estatinas reduziu a chance de *delirium* em 46% dos pacientes. Além disto, dois outros estudos mostraram que as estatinas não modificavam o quadro clínico de *delirium* após cirurgia cardíaca.<sup>(7,8)</sup> As propriedades anti-trombótica, anti-inflamatória e imunomoduladoras das estatinas, possivelmente, sejam responsáveis pelos efeitos protetores.<sup>(9-11)</sup>

Neste sentido, objetivo deste estudo foi determinar a associação entre administração pré-operativa de estatina e o *delirium* em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca no Hospital São José de Criciúma, no estado de Santa Catarina.

## MÉTODOS

O estudo observacional, prospectivo de coorte, foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São José de Criciúma, Santa Catarina. Foram avaliados os pacientes com idade superior a 18 anos internados na unidade de terapia intensiva (UTI) submetidos à cirurgia cardíaca, no período de janeiro a junho de 2011. Os pacientes foram seguidos durante o período pré e pós-operatório, até a alta hospitalar, sendo divididos em dois grupos: grupo que utilizava o medicamento estatina (grupo estatina) e o grupo que não fazia uso prévio da medicação (grupo não-estatina) conforme recomendação do médico assistente de cada paciente.

A coleta de dados foi realizada por meio dos dados dos prontuários e entrevista com os pacientes internados na UTI ou seus familiares. Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados para *delirium* diariamente, duas vezes por dia, por três dos autores previamente treinados para tal por meio de dois escores diagnósticos, o CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit*) e ICDSC (*Intensive Care Delirium Screening Checklist*) até alta da UTI. Os critérios diagnósticos do CAM-ICU incluem quatro itens de avaliação: 1) flutuação ou início agudo; 2) desatenção; 3) pensamento desorganizado; 4) nível de consciência alterado. Para o diagnóstico de *delirium* por meio do método CAM-ICU é necessária a presença dos itens 1, 2 e 3 e/ou 4.<sup>(12)</sup> Os critérios diagnósticos ICDSC,<sup>(13)</sup> incluem alteração do nível de consciência, desatenção, desorientação, alucinação, agito ou retardo psicomotor, linguagem inapropriada, distúrbio do ciclo sono/vigília e flutuação. Uma pontuação maior que 4 indica *delirium* clínico, de 1 a 3 pontos *delirium* subclínico.

Para uma melhor análise da influência da estatina na incidência de *delirium*, foi analisada a presença de fatores de risco; como fatores pré-operatórios (idade, sexo, história de acidente vascular encefálico, doença vascular periférica, depressão, doença renal, diabetes melitos, hipertensão, infarto agudo do miocárdico, arritmia, insuficiência cardíaca e anemia); intra-operatórios (valvuloplastia, revascularização do miocárdico, ou ambas). As estatinas foram avaliadas pelo tipo de estatina utilizado e dose utilizada.

Os dados foram incluídos para análise estatística no *software* estatístico SPSS 17.0. Todos os dados foram analisados com um intervalo de confiança de 95% e nível de

significância  $\alpha = 0,05$ . A comparação das variáveis quantitativas, entre os grupos estatina e não-estatina, foi realizado o teste “t de Student”. Para comparar as proporções das variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado. Razão de chances foi utilizado para associar a utilização de estatinas no pré-operatório com a incidência de *delirium*.

## RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram avaliados 169 pacientes, dentre os quais 68 (40,2%) faziam uso de estatina e 101 (59,8%) não utilizavam a medicação. Dos 68 pacientes 63 (92,6%) utilizam sinvastatina, 4 (5,9%) atrovastatina e apenas 1 paciente (1,5%) utilizava a rosuvastatina. A duração exata da administração da droga previamente à cirurgia não pode ser determinada uma vez que os pacientes não sabiam informá-la com precisão, porém todas eram ministradas por no mínimo dois meses.

A tabela 1 demonstra as características clínicas e demográficas quando comparados os grupos que recebiam ou não estatina. Não houve diferença significativa nas variáveis avaliadas. O perfil operatório da população em estudo, demonstrado na tabela 2, não mostra diferenças significativas entre os grupos. Ao avaliar os escores prognósticos, o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) do primeiro dia de internação na UTI se mostrou mais elevado nos paciente que não utilizavam a medicação ( $p=0,024$ ) as custas basicamente de diferenças no SOFA cardiovascular.

Com relação aos dados pós-operatórios (Tabela 3), a média de dias em uso de drogas vasoativas foi maior no grupo não-estatina ( $p=0,022$ ), sendo a dose média de noradrenalina significativamente maior ( $p=0,013$ ). Poucos pacientes utilizaram sedação ( $n=10$ ), destes 70% utilizaram benzodiazepínicos, assim como poucos pacientes utilizaram corticóides ( $n=3$ ) e anticolinérgicos ( $n=1$ ).

Todos os outros parâmetros avaliados foram semelhantes em ambos os grupos. A mediana (25-75) de tempo (em dias) para o desenvolvimento de *delirium* foi de 2 (1-3) tanto pela avaliação com CAM-ICU quanto para ICDSC. Não houve diferença na incidência de *delirium* entre os grupos, ao analisar ambos os escores, ICDSC e CAM-ICU, assim como a incidência de *delirium* subclínico pelo ICDSC (Tabela 3). O número de dias em *delirium* apresentou uma mediana (25-75) de 2 (1-3) para ambas escalas, não apresentando diferença significativa entre os grupos. Além disto, o tempo médio para desenvolvimento de *delirium* foi igual entre os pacientes que utilizaram ou não estatina (dados não mostrados). O tempo de internação na UTI apresentou uma mediana (25-75) de 2 (2-3) para ambos os grupos. A mortalidade hospitalar global foi de 4,7%.

**Tabela 1 – Perfil descritivo da população estratificado pelo uso da estatina**

Variável	Estatina		Valor de p
	Não N(%) N = 101	Sim N(%) N = 68	
Idade, média(±DP)	61,51(±11,4)	62,85(±10,9)	0,448
Sexo, n(%)			0,146
Feminino	41 (40,6)	20 (29,4)	
Masculino	60 (59,4)	48 (70,6)	
Hipertensão Arterial, N(%)			0,826
Não	15 (14,9)	9 (13,2)	
Sim	86 (85,1)	59 (86,8)	
Diabetes Mellitus, N(%)			1
Não	67 (66,3)	46 (67,6)	
Sim	34 (33,7)	22 (32,4)	
Angina, N(%)			0,25
Não	70 (69,3)	41 (60,3)	
Sim	31 (30,7)	27 (39,7)	
NYHA II/III, N(%)			1
Não	83 (82,2)	56 (82,4)	
Sim	18 (17,8)	12 (17,6)	
NYHA IV, N(%)			0,649
Não	98 (97,0)	67 (98,5)	
Sim	3 (3,0)	1 (1,5)	
IAM Prévio, N(%)			0,165
Não	77 (76,2)	45 (66,2)	
Sim	24 (23,8)	23 (33,8)	

NYHA – *New York Heart Association*; IAM – infarto agudo do miocárdio. Dados apresentados como média + DP ou mediana.

**Tabela 2 - Perfil operatório da população estratificado pelo uso da estatina**

Variável	Estatina		Valor de p
	Não N = 101	Sim N = 68	
Tipo de internação (dias)			0,455
Urgência / Emergência	25 (24,8)	13 (19,1)	
Eletiva	76 (75,2)	55 (80,9)	
Procedimento			0,132
CRM	71 (70,3)	60 (88,2%)	
Troca valvar	23 (22,8)	6 (8,8)	
CRM + Correção de aneurisma	1 (1,0)	0 (0,0)	
CRM + Troca valvar	2 (2,0)	2 (2,9)	
Correção de CIA	2 (2,0)	0 (0,0)	
Correção de aneurisma	1 (1,0)	0 (0,0)	
Dissecção de aorta	1 (1,0)	0 (0,0)	
CEC			0,305
Não	34 (33,7)	17 (25,0)	
Sim	67 (66,3)	51 (75,0)	
Tempo de CEC (minutos)	53,6 (± 47,3)	58,0 (±39,8)	0,533
Tempo de isquemia (minutos)	34,9 (±30,6)	38,2 (±28,7)	0,488
APACHE II	13,1 (±5,27)	13,5 (±4,58)	0,61
SOFA D1	4,57 (±3,18)	3,51 (±2,58) <sup>7</sup>	0,024*
SOFA D3	3,35 (±2,54)	2,55(±1,9)	0,075

CRM – cirurgia de revascularização do miocárdio; CIA – comunicação interatrial; CEC – circulação extracorpórea; APACHE – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*. Dados apresentados como número (percentagem) ou média ± desvio padrão.

**Tabela 3 - Perfil pós-operatório da população estratificado pelo uso da estatina**

Variável	Estatina		Valor de p
	Não N = 101	Sim N = 68	
VM > 24h			1
Não	93 (92,1)	63 (92,6)	
Sim	8 (7,9)	5 (7,4)	
Aminas vasoativas > 24h			0,078
Não	69 (68,3)	55 (80,9)	
Sim	32 (31,7)	13 (19,1)	
Dias de aminas vasoativas	1,33 (± 2,5)	0,66 (± 1,1)	0,022*
Dose de noradrenalina	6,75 (± 15,6)	3,75 (± 7,0)	0,013*
Transfusão sanguínea			0,852
Não	79 (78,2)	52 (76,5)	
Sim	22 (21,8)	16 (23,5)	
Delirium ICDSC			0,191
Não	82 (81,2)	61 (89,7)	
Sim	19 (18,8)	7 (10,3)	
Delirium subclínico ICDSC			0,752
Não	40 (49,6)	29 (42,6)	
Sim	61 (60,4)	39 (57,4)	
Delirium CAM-ICU			0,817
Não	86 (85,1)	60 (88,2)	
Sim	15 (14,9)	8 (11,8)	

VM – ventilação mecânica; ICDSC – *Intensive Care Delirium Screening Checklist*; CAM-ICU – *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit*. Dados apresentados como número (percentagem) ou média ± desvio padrão.

## DISCUSSÃO

Em nosso estudo observacional prospectivo não observamos um efeito protetor da estatina na incidência de *delirium* pós-operatórios. A incidência na população estudada foi de 15,4% pelo escore ICDSC e 13,6% pelo escore CAM-ICU, correspondendo há 26 e 23 pacientes respectivamente, semelhante ao encontrado na literatura. Rudolph<sup>(14)</sup> descreve o *delirium* como uma complicação freqüente após cirurgia cardíaca, variando sua incidência entre 3 e 50%. Essa ampla variação é justificada por Ouimet<sup>(15)</sup> pela discrepância dos pacientes estudados, interpretação dos sinais clínicos e “screening” diagnóstico.

O procedimento cirúrgico mais freqüente foi a revascularização do miocárdico, com 77,5%, este dado não influencia no resulta final, uma vez que foi semelhante em ambos os grupos. O procedimento mais relacionado com *delirium* é a troca valvar ou a associação de troca valvar com revascularização do miocárdico,<sup>(16)</sup> no nosso estudo foi realizado apenas 17,2% e 2,4% destes procedimentos, respectivamente. O tempo de CEC e o tempo de isquemia, relacionado à complexidade operatória, ambos relacionados a uma maior

incidência de *delirium*, também se mostraram semelhantes.

Apesar do perfil cirúrgico ter sido semelhante em ambos os grupos, o grupo não estatina apresentou um escore prognóstico, SOFA do primeiro dia, mais elevado, associado a maior número de dias em uso de droga vasoativa e a uma dose média de noradrenalina maior, demonstrando assim uma pior evolução nos pós-operatório imediato, porém se assemelhando ao grupo estatina no 3 dia pós-operatório, sem diferença significativa nos demais parâmetros avaliados.

A sinvastatina era utilizada por 92,6% dos pacientes. A sinvastatina possui propriedades lipofílicas que permite atravessar a membrana plasmática das células e a barreira hemato-encefálica.<sup>(17)</sup> A lovastatina também é lipofílica, porém com uma permeabilidade na barreira hemato-encefálica bem superior a sinvastatina. O mesmo estudo realizado por Saheki<sup>(17)</sup> também mostra que a pravastatina, lipofóbica, não atravessa a membrana cerebral. Como nosso estudo não apresentou variedade no tipo estatina utilizada não é possível diferenciar a influencia dos diferentes tipos de estatina na incidência de *delirium*, onde estatinas com maior penetrância no sistema nervoso central (SNC), como a lovastatina, pudessem mostrar diferença na incidência deste distúrbio cognitivo por al-

teração da fisiopatologia cerebral. Diversos estudos avaliaram os efeitos sistêmicos da estatina, efeitos pleiotrópicos, que também diferenciam entre os diversos tipos da medicação, que de forma indireta podem influenciar nos resultados neurológicos.

A duração na utilização da estatina não pode ser constatada com precisão por desconhecimentos dos pacientes. Botti<sup>(18)</sup> mostrou que o tratamento a curto prazo com estatina não altera os níveis de colesterol no cérebro, podendo ser está uma das explicações do efeito da estatina não se mostrar protetor com relação a incidência de *delirium*. Tratamentos superiores há seis meses, reduzem os níveis de colesterol no líquido cefalorraquidiano.<sup>(19)</sup> A comprovação que a estatina ativa vias neuroprotetoras foi determinada por Zacco,<sup>(20)</sup> onde os neurônios corticais se mostraram mais resistentes à excitotoxicidade de forma colesterol-dependente, situação que foi revertida após administração de mevalonato e colesterol.

Estes resultados devem ser interpretados tendo em vista algumas limitações do estudo. Primeiramente trata-se de um estudo de um único centro com um número limitado de pacientes. Neste sentido características peculiares a este centro podem influenciar os resultados observados. Além disto, calculamos *a posteriori* e para determinar uma diferença significativa na incidência de *delirium* na proporção da observada na amostra (de 14,9 para 11,8) seriam necessários 1890 pacientes em cada grupo para um alfa de 0.05 e poder 80%. Em segundo lugar, a grande maioria das intervenções cirúrgicas foram relacionadas a revascularização do miocárdio, muitas vezes sem utilização de circulação extra-corpórea, os grupos menos propensos a desenvolver *delirium*. Além disto, diferentes estatinas foram analisadas em conjunto o que pode levar a confusão tendo em vista características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos diferentes representantes desta classe.

## CONCLUSÃO

Na presente coorte de pacientes não encontramos uma associação entre administração pré-operatória de estatina e a incidência de *delirium* em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the association between the preoperative administration of statins and postoperative delirium in a prospective cohort of patients undergoing cardiac surgery.

**Methods:** All adult patients who were admitted to the intensive care unit following cardiac surgery between January and June 2011 were included. Delirium was screened during the postoperative period using the Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) and Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC).

**Results:** A total of 169 patients underwent elective cardiac surgery, and 40.2% of the patients were treated preoperatively with statins. Delirium was identified using the CAM-ICU in 14.9% of patients not taking preoperative statins in comparison with 11.8% of the patients taking statins ( $p = 0.817$ ). Using the ICDSC, delirium was identified in 18.8% of patients not taking statins in comparison with 10.3% of the patients taking statins ( $p = 0.191$ ).

**Conclusion:** The use of preoperative statins is not correlated with postoperative delirium in patients undergoing cardiac surgery.

**Keywords:** Cardiac surgery/drug effects; Delirium/etiology; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors/adverse effects; Postoperative period; Intensive care units

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. text rev. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000.
2. Hsieh 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.
3. van der Mast RC. Delirium: the underlying pathophysiological mechanisms and the need for clinical research. *J Psychosom Res*. 1996;41(2):109-13.
4. Kazmierski J, Kowmana M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banyas A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I; IPDACS Study. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res*. 2010;69(2):179-85.
5. Redelmeier DA, Thiruchelvam, D, Daneman N. Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. *CMAJ*. 2008;179(7):645-52.
6. 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.
7. Mathew JP, Grocott HP, McCurdy JR, Ti LK, Davis RD, Laskowitz DT, et al. Preoperative statin therapy does not reduce cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19(3):294-9.
8. Koenig MA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, McKhann GM. Statin use and

- neurologic morbidity after coronary artery bypass grafting: A cohort study. *Neurology*. 2009;73(24):2099-106.
9. Kouroumichakis I, Papanas N, Proikaki S, Zarogoulidis P, Maltezos E. Statins in prevention and treatment of severe sepsis and septic shock. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):125-33.
  10. Khemasuwan D, Chae YK, Gupta S, Carpio A, Yun JH, Neagu S, et al. Dose-related effect of statins in venous thrombosis risk reduction. *Am J Med*. 2011;124(9):852-9.
  11. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):325-30.
  12. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1892-900.
  13. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-64.
  14. Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, Milberg WP, King EG, Lipsitz LA, et al. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):937-41.
  15. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
  16. Walzer T, Herrmann M, Wallesch CW, Starkstein SE, Herrmann M. Neuropsychological disorders after coronary bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(6):644-8.
  17. Saheki A, Terasaki T, Tamai I, Tsuji A. In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res*. 1994;11(2):305-11.
  18. Botti RE, Triscari J, Pan HY, Zayat J. Concentrations of pravastatin and lovastatin in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14(3):256-61.
  19. Fassbender K, Stroick M, Bertsch T, Ragoschke A, Kuehl S, Walter S, et al. Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology*. 2002;59(8):1257-8.
  20. Zacco A, Togo J, Spence K, Ellis A, Lloyd D, Furlongs S, Piser T. 3-hydroxi-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity. *J Neurosci*. 2003;23(35):11104-11.