

Mecanismos fisiopatológicos do *delirium*

Pathophysiological Mechanisms of *Delirium*

FRANKLIN SANTANA SANTOS¹

Resumo

O delirium é uma das síndromes mais fascinantes na medicina, apesar de pobremente compreendida. Apesar de sua ocorrência freqüente e de haver crescente informação sobre o diagnóstico, fenomenologia, epidemiologia e etiologias, estudos sobre os mecanismos que mediam a fisiopatologia são, freqüentemente, ausentes. O desenvolvimento de sofisticadas metodologias de imagem cerebral tem permitido ir além das considerações diagnósticas e investigar a neurobiologia dos sintomas específicos observados no delirium. Esses avanços na neuropsiquiatria e na neuroimagem têm revelado diferenças entre as regiões cerebrais, incluindo os hemisférios. O delirium é uma síndrome que pode ocorrer como o resultado de múltipla e complexa interação entre sistemas de neurotransmissores e processos patológicos. Os neurotransmissores, acetilcolina e serotonina, podem ter participação importante no delirium devido a condições clínicas comuns, bem como no delirium pós-cirúrgico. Outros neurotransmissores (dopamina e GABA) e fatores neurobiológicos tais como citocinas, hormônios e radicais livres precisarão de mais estudos para definir as suas participações na gênese do delirium. Futuros estudos, centralizados na fisiopatologia do delirium, poderão levar a melhores estratégias de prevenção e tratamento.

Palavras-chave: Delirium, estado confusional, transtorno mental orgânico, fisiopatologia.

Abstract

Delirium is one of the most fascinating and poorly understood syndromes in medicine. Despite its frequent occurrence and growing information on diagnosis, phenomenology, epidemiology, and aetiologies, studies on mediating pathophysiological mechanisms in delirium are largely lacking. The emergence of sophisticated brain imaging methodologies has made it possible to move beyond diagnostic consideration and investigate the neurobiology of specific symptom clusters observed in delirium. Advances in neuropsychiatry and neuroimaging have revealed differences between brain regions, including the hemispheres. Delirium is a syndrome that may occur as the result of multiple complex interacting neurotransmitter systems and pathologic processes. The

Recebido: 23/03/2005 - Aceito: 28/04/2005

1 Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFBA. Residência Médica em Geriatria e Gerontologia pelo Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutorado em Ciências pela Disciplina de Emergências Clínicas da FMUSP e Pós-doutorado em Psicogeriatria no Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia.

Endereço para correspondência: Franklin Santana Santos MD, PhD, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Emergências Clínicas, Av Dr Enéas Carvalho de Aguiar, 155 - 8o andar - Bloco 03 - 05403-000 - São Paulo - SP. Fone: (11) 3069-6412; e-mail: franklinssantos@hotmail.com

neurotransmitters acetylcholine and serotonin may play particularly important roles in common medical and surgical delirium. Others neurotransmitters such as dopamine and GABA and neurobiologic factors such as cytokines, cortisol abnormalities, and oxygen free radicals will require further study to define their role in delirium. Distinct neuropathologic processes leading to delirium are beginning to be defined. Further situation-specific studies of delirium pathophysiology should lead more effective prevention and treatment strategies.

Key words: Delirium, confusional state, organic mental disorder, pathophysiology.

Delirium é definido como uma síndrome mental orgânica transitória e flutuante de início agudo, caracterizada por transtorno global das funções cognitivas, reduzido nível de consciência, anormalidades atencionais, atividade psicomotora aumentada ou diminuída, e desordem no ciclo vigília-sono (Lipowski, 1990).

Pacientes com delirium apresentam, comparados com pacientes de grupo controles, maior risco para mortalidade intra-hospitalar e após alta, complicações adicionais, estadia hospitalar prolongada e pior declínio funcional, bem como maior taxa de institucionalização (Francis et al, 1990; Thomas et al, 1988; Hemert et al, 1994).

Muito é conhecido sobre a epidemiologia do delirium, incluindo fatores predisponentes tais como pré-existência de demência, idade avançada e precipitantes comuns, tais como infecção, drogas e evento cirúrgico de grande porte (Levkoff et al, 1992; Inouye et al, 1993; Santos et al, 2004). Em contrapartida, muito pouco é conhecido sobre os mecanismos neuropatológicos que levam ao desenvolvimento do delirium.

A simples listagem dos fatores de risco, entretanto, não explica, completamente, porquê pessoas idosas são mais vulneráveis em desenvolver delirium do que indivíduos jovens. Tem sido demonstrado que o risco para delirium como doença é a combinação de fatores predisponentes e aqueles relacionados com doenças (Inouye e Charpentier, 1996). Aplicando o conceito de homeostasia no problema do delirium (e admitindo-se um declínio, associado com a idade, nas reservas fisiológicas dos sistemas corporais), sugere que as mudanças relacionadas com a idade no cérebro predispoem as pessoas idosas ao delirium durante distúrbios fisiológicos, que são tolerados em indivíduos mais jovens. Mudanças no cérebro com o envelhecimento normal incluem declínio de 28% no fluxo sanguíneo cerebral (Adams et al, 1997) e perda neuronal em muitas áreas, incluindo o neocórtex e o hipocampo. O lócus cerúleo e a substância nigra são especialmente afetados, com perda superior a 35% dos neurônios (Coleman e Flood, 1987).

Além do mais, as concentrações de norepinefrina, acetilcolina, dopamina, e ácido gamaaminobutírico (GABA) declinam com o avanço da idade. Logo, o resultado da deficiência cerebral em compensar o estresse neurológico de uma droga ou doença pode, então, finalizar na fenomenologia chamada delirium.

Estudos epidemiológicos têm contribuído, grandemente, para a compreensão do delirium; entretanto, o desenvolvimento de melhores estratégias de prevenção e tratamento requer entendimento mais aprofundado dos seus mecanismos básicos. Este artigo revisará os atuais conceitos concernentes aos potenciais mecanismos neuronais do delirium, particularmente aqueles tipos de delirium comumente relacionados com condições clínicas gerais e/ou cirúrgicas.

Hipótese dos neurotransmissores

O sistema colinérgico

A ação neurotransmissora da acetilcolina (ACh) tem sido conhecida desde meados da década de 1920. Ela está associada com várias funções que estão desreguladas no delirium, tais como estimulação, atenção, memória e o movimento rápido dos olhos. O sistema colinérgico central parece ser particularmente vulnerável a insultos, tais como disponibilidade diminuída de glicose e oxigênio. E a deficiência central colinérgica é, freqüentemente, presumida como o principal mecanismo fisiopatológico no delirium (Lipowski, 1990). Esta teoria é apoiada pela associação entre delirium e drogas, como atropina (Granacher et al, 1976), delirium e toxinas anticolinérgicas, como a *Datura stramonium* (trombeta de anjo), uma planta encontrada ao longo da costa do Golfo do México (Hall et al, 1977), a ocorrência de manifestações características do delirium, incluindo alterações no EEG com a administração de substâncias anticolinérgicas em animais (Trzepacz et al, 1992) e humanos (Itil e Fink, 1966,) e a reversão do delirium com drogas colinérgicas (Lipowski, 1990).

Reduções relacionadas com a idade na liberação de acetilcolina e na função dos receptores muscarínicos (Muller et al, 1991) podem, ainda mais, predispor pessoas idosas aos efeitos prejudiciais da inibição colinérgica. A fisostigmina (um agonista colinérgico) é de reconhecida utilidade no tratamento do delirium causado por toxicidade anticolinérgica. Contudo, seu uso tem sido limitado devido à toxicidade colinérgica periférica (parassimpática), como secreção excessiva do trato respiratório, vômitos, diarreia e arritmia cardíaca.

O argumento para a participação da Ach tem sido reforçado pelo desenvolvimento do radio-imunoensaio para a medição da atividade sérica anticolinérgica e a medição *in vitro* das atividades receptoras muscarínicas séricas totais pós-sinápticas (Tune e Coyle, 1980). Elevada atividade sérica anticolinérgica tem sido positivamente relacionada com delirium em um pequeno número de pacientes em unidade de terapia intensiva cirúrgica (Golinger et al, 1987), em pacientes pós-cardiotomia (Tune et al, 1981), e em pacientes submetidos à eletroconvulsoterapia (Mondimore et al, 1983). Uma associação entre elevada atividade sérica anticolinérgica e delirium foi demonstrada em dois estudos com pacientes clínicos idosos (Mach et al, 1995; Flacker et al, 1998). Interessantemente, pode haver uma relação dose-resposta entre atividade anticolinérgica e sintomas maiores do delirium (Flacker et al, 1998).

As origens da atividade anticolinérgica sérica ainda estão por serem elucidadas. Acredita-se que a atividade sérica anticolinérgica pode aumentar com o efeito de medicações ou seus metabólitos. Esta teoria tem importantes implicações. Se verdadeira, a retirada de todas as drogas com potencial anticolinérgico deveria resultar na ausência de atividade anticolinérgica e na melhora do delirium. Algumas drogas não tipicamente tidas como anticolinérgicas, tais como, furosemida, cimetidina e digitálico, podem ligar-se a receptores muscarínicos *in vitro* (Tune et al, 1992) e também deveriam ser consideradas para redução ou retirada. O potencial para efeitos anticolinérgicos de metabólitos de drogas também existe. Algumas outras medicações a serem consideradas são: agonistas beta-adrenérgicos e dopaminérgicos, opiáceos e barbitúricos que podem interferir com a neurotransmissão através da inibição pré-sináptica da liberação da acetilcolina. A crença de que medicações ou seus metabólitos são fonte importante de atividade sérica anticolinérgica tem levado a algumas propostas para que o manuseio farmacológico dos pacientes com delirium inclua o monitoramento da atividade sérica anticolinérgica.

Algumas evidências sugerem que substâncias anticolinérgicas endógenas podem existir e serem de importância clínica. Um estudo que incluiu seis pessoas idosas hospitalizadas com delirium mostrou o declínio na atividade sérica anticolinérgica com a resolução do delirium, que aparentemente não estava

relacionado com mudanças nas medicações (Mach et al, 1995). Outro estudo, em residentes de casas de repouso com febre, encontrou que a atividade sérica anticolinérgica diminuiu, significativamente, em um mês após a doença febril, de modo independente de mudanças na medicação (Flacker et al, 1999). Interessantemente, a maioria dos estudos epidemiológicos indica que medicações anticolinérgicas não estão, estatisticamente, associadas com delirium, seja ele de origem clínica ou cirúrgica (Naughton et al, 1995; Francis e Kapoor, 1992; Marcantonio et al, 1994). Logo, medicações e outras substâncias que interferem com a transmissão colinérgica podem predispor idosos ao delirium, entretanto, outros fatores podem modificar a resposta individual do paciente.

Em acréscimo à participação potencial de substâncias anticolinérgicas circulantes, outro mecanismo de deficiência colinérgica central poderia decorrer da menor produção de acetilcolina. A produção de acetilcolina, através de seu precursor acetil-coenzima A (CoA), está intimamente ligada ao ciclo do oxigênio e ácido cítrico-glicose. Hipoglicemia, em experimentos animais, deprime a síntese de acetilcolina no córtex e striatum (Ratcheson et al, 1981). Doadores de metil, tais como serina e metionina, são importantes na produção de acetilcolina, e tem sido proposto que algumas manifestações neuropsiquiátricas da esquizofrenia são devido à transmetilação diminuída dos doadores metil (Smythies et al, 1997). O aumento da transmissão colinérgica pode, também, contribuir para o delirium em circunstâncias especiais. Delirium relacionado com o uso da tacrina, um inibidor da acetilcolinesterase, tem sido reportado em pacientes com doença de Alzheimer.

Esta inibição colinérgica central é importante mecanismo de delirium em condições clínicas comuns e parece ser apoiada, fortemente, pelas evidências disponíveis. Esta hipótese sugere que tentativas de aumentar a transmissão colinérgica central com medicações, tais como inibidores da colinesterase central é válida para futuros estudos. Se a inibição colinérgica central é a via patológica comum final de todos os tipos de delirium encontrados seja na clínica ou pós-cirúrgicos, ainda, permanece uma questão em aberto.

Serotonina e aminoácidos de cadeia larga

Serotonina, o neurotransmissor monoaminérgico mais abundante no cérebro, pode ter importante participação no desenvolvimento do delirium. Os neurônios serotoninérgicos projetam-se, difusamente, através do cérebro. A serotonina está envolvida em muitos comportamentos afetados pelo delirium, incluindo humor, vigilância e cognição, pelo menos em experimentos animais (Denoble et al, 1991). Considerável evidência tem sido acumulada a esse respeito, sugerindo-se que o aumento da atividade serotoninérgica pode também levar ao delirium.

A ativação excessiva do sistema da serotonina produz a “síndrome serotoninérgica”, caracterizada por confusão, inquietação, tremor e diaforese. A síndrome serotoninérgica pode resultar da administração combinada de muitas medicações com efeitos serotoninérgicos. Estas incluem várias combinações de L-triptofano, inibidores da mono-aminoxidase e fluoxetina (um inibidor seletivo da recaptação da serotonina) (Pope et al, 1985; Steiner e Fontaine, 1986). Esta síndrome é atribuída como resultante do aumento da transmissão serotoninérgica geral.

Níveis elevados do ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA), um metabólito da serotonina, foram encontrados no líquido cefalorraquiano de pacientes com delirium (com e sem demência ou doença cerebrovascular). Embora esses achados tenham se mostrado significativos quando comparados com indivíduos controles saudáveis, não se pôde determinar se essas mudanças são específicas do delirium ou consequência geral da doença cerebral. Em outro estudo, os níveis do 5HIAA encontraram-se elevados em pacientes com delirium tremens e delirium induzido por clozapina, quando comparados com controles saudáveis, alcoólistas assintomáticos e pacientes tratados com clozapina que não tinham delirium (Banki e Vojnik, 1978). Neste último estudo, os níveis elevados do 5HIAA retornaram ao normal com o desaparecimento do delirium. Portanto, a ativação serotoninérgica excessiva, particularmente no que se refere à intoxicação com medicações, parece estar associada com delirium. Entretanto, ainda precisa ser demonstrado se esse mecanismo tem participação etiológica nos tipos de delirium mais comuns, como o delirium associado a doenças clínicas e o delirium pós-cirúrgico.

A deficiência relativa de serotonina, através da reduzida disponibilidade de triptofano associado com doença, tem, também, sido proposta como mecanismo de delirium (van der Mast et al, 1991). Os aminoácidos de cadeia larga (isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano e valina) competem por um único receptor, o qual permite a entrada no sistema nervoso central. Logo, quando a concentração de um aminoácido de cadeia larga aumenta, a entrada de outro aminoácido diminui.

A proporção de triptofano em relação a outros aminoácidos de cadeia larga, portanto, controla tanto a entrada de triptofano como a quantidade de serotonina no cérebro (Fernstrom e Wurtman, 1972). Condições clínicas associadas com delirium podem afetar os níveis de triptofano e de outros aminoácidos de cadeia larga. Estados catabólicos, por exemplo, causam degradação muscular, que, por sua vez, libera relativamente menos triptofano do que outros aminoácidos de cadeia larga.

Medições diretas dos níveis de triptofano, e da proporção de triptofano com relação aos outros aminoácidos de cadeia larga em humanos, sugerem

que a deficiência relativa de triptofano pode estar associada com delirium. Níveis plasmáticos de triptofano e da proporção de triptofano com relação aos aminoácidos de cadeia larga foram significativamente menores em um grupo de sete pacientes com delirium pós-cardiotomia, quando comparado com pacientes sem delirium (van der Mast et al, 1991).

Além disso, um estudo prospectivo com 296 pacientes antes e depois de uma cirurgia cardíaca demonstrou uma associação entre delirium e uma menor proporção de triptofano com relação aos outros aminoácidos de cadeia larga (van der Mast et al, 1996). Em adultos jovens saudáveis, uma dieta com deficiência de triptofano pode levar a mudanças no humor, mas não à confusão mental. A infusão de triptofano pode agir, simplesmente, reduzindo a entrada cerebral de fenilalanina, outro aminoácido de cadeia larga que pode ter importante participação no delirium quando presente em concentrações aumentadas.

Se a função serotoninérgica diminuída está relacionada com delirium através de mudanças nas concentrações de aminoácidos, então a fenilalanina pode ser a responsável primária no desenvolvimento do delirium. A fenilalanina entra no sistema nervoso central como faz o triptofano, via competição no sistema de transporte dos aminoácidos de cadeia larga. A fenilalanina também compete com o triptofano por hidroxilação, e os metabólitos da fenilalanina competem com os metabólitos do triptofano por descarboxilação na via de síntese dos neurotransmissores (Guttler e Lou, 1986).

Elevados níveis de fenilalanina têm mostrado prolongar o tempo de execução, dificultar as funções integrativas superiores (Krause et al, 1985), e reduzir o poder de frequência médio no EEG (Krause et al, 1986) em pacientes adultos com fenilcetonúria. A septicemia, um estado comumente associado ao delirium, resulta em níveis elevados de fenilalanina (Takezawa et al, 1983). Uma elevação pré-operatória da proporção de fenilalanina com relação aos outros aminoácidos de cadeia larga foi reportado ser fator preditivo independente de delirium pós-cirurgia cardíaca, e maior proporção de fenilalanina com relação aos outros aminoácidos de cadeia larga, também, estava associada com delirium (van der Mast et al, 1996).

Infusões de aminoácidos de cadeia ramificada deveriam, teoricamente, diminuir a entrada de tirosina e fenilalanina no sistema nervoso central. Tais infusões têm sido usadas com algum sucesso em reverter a encefalopatia secundária decorrente de sepsis e insuficiência hepática (Mizok, 1985).

Logo, as evidências sugerem que a fenilalanina pode levar ao delirium, seja através de seu efeito negativo na entrada de triptofano no cérebro e na produção de aminas biogênicas, e/ou no metabolismo de substâncias tóxicas. Existem importantes ramificações desta teoria, se verdadeira. Primeiro, a administração de fluidos contendo glicose, através de um

efeito mediado pela insulina, pode servir para aumentar os níveis séricos de fenilalanina e predispor ao delirium. Segundo, se esta hipótese for confirmada, manipulação dietética, ou infusão de aminoácidos de cadeia larga poderiam se tornar importantes adjuntos no cuidado dos pacientes com delirium.

Outros neurotransmissores

Anormalidades na ativação do sistema dopaminérgico podem participar na neuropatogênese dos estados confusionais agudos. A L-dopa, per se, pode levar ao delirium, bem como outros agentes dopaminérgicos tais como o selegilina e pergolida.

Bloqueadores dopaminérgicos potentes, como o haloperidol, são comumente usados para tratar os sintomas do delirium. Entretanto, a resposta aos bloqueadores dopaminérgicos não é prova em si mesma de que o distúrbio dopaminérgico é a anormalidade básica responsável pela sintomatologia do paciente. Existem alguns experimentos animais que evidenciam que lesões cerebrais focais, particularmente nas áreas frontais e parietais, podem resultar de aumento do fluxo dopaminérgico e no número de receptores em áreas subcorticais (Pycock et al, 1980). O acidente vascular cerebral (AVC) e os traumatismos das regiões cerebrais, principalmente nas regiões frontoparietais, podem produzir mudanças similares que levam à psicose em seres humanos (Kramer et al, 1991).

Manifestações psicóticas podem ou não ser parte do quadro clínico do delirium, e não existe evidência que sugira que estados hiperdopaminérgicos sejam mecanismo fundamental do delirium relacionado a condições clínicas ou cirúrgicas.

O GABA é o principal neurotransmissor inibidor no sistema nervoso central. Exceto nos casos de encefalopatia hepática, evidências limitadas relacionam as anormalidades do GABA ao delirium. Na encefalopatia hepática, o aumento da função GABAérgica hipotalâmica, através da ação de uma substância semelhante aos benzodiazepínicos, parece ter importância central (Jones et al, 1989). Antibióticos quinolônicos ativam o receptor GABA, particularmente, quando co-administrados com antiinflamatórios não-esteróides e podem levar ao delirium (Farrington et al, 1995). Delirium decorrente de abstinência de drogas sedativas está associado com o aumento da atividade GABA, a qual está comumente relacionada com o aumento da sensibilidade do receptor (Ross, 1991). A relevância da função GABA no delirium de etiologia clínica e ou cirúrgica, fora a encefalopatia, não tem sido demonstrada.

A função catecolaminérgica central está intimamente envolvida na manutenção da vigilância, atenção seletiva, e pode participar nos transtornos cognitivos associados com a privação do sono.

Muitas situações estressantes tais como: hipóxia, acidose e isquemia transitória são acompanhadas de evidência de aumento da atividade noradrenérgica em

modelos animais (Siejsjo, 1978). Tem-se conhecimento que elevados níveis de epinefrina e norepinefrina podem ser encontradas na urina dos portadores de delirium tremens, e estes níveis correlacionam-se à intensidade dos sintomas. Entretanto, se essas mudanças são o resultado da agitação causada pelo delirium ou se são a própria causa do delirium, isto permanece em aberto.

Bloqueadores histamínicos são bem conhecidos por sua habilidade em produzir delirium. O mecanismo deste delirium é desconhecido, mas pode ser relacionado com os efeitos anticolinérgicos destas medicações, mais que um efeito no receptor histamínico. Dados referentes a neuropeptídios e delirium são limitados. Baseado nos dados disponíveis, não existe apoio significativo para a participação causal dos neuropeptídios no delirium.

Opióides endógenos

O sistema opiáceo endógeno está ativado em condições associadas com resposta ao estresse, tais como cirurgia. Os opiáceos meperidina e morfina são claramente relacionados ao delirium pós-cirúrgico (Marcantonio et al, 1994), embora isto se deva mais ao reflexo dos efeitos anticolinérgicos dessas drogas do que aos efeitos opiáceos propriamente ditos.

Hipercortisolismo

O hipercortisolismo tem efeitos adversos sobre o humor, sono, energia e cognição, especialmente em pessoas idosas (Kiraly et al, 1997), mas o mecanismo deste efeito não está claro. Os glicocorticóides influenciam o fluxo sanguíneo cerebral, o consumo de oxigênio e a excitabilidade cerebral, mas o hipocampo parece ser o local principal da ação dos neurocorticóides incluindo a neurotoxicidade hipocampal (Uno et al, 1994). Estudos in vitro mostraram que a prednisona, em concentrações terapêuticas usuais, inibe a ligação aos receptores colinérgico muscarínicos centrais. Os glicocorticóides têm ampla gama de efeitos em outros sistemas de neurotransmissores, incluindo a modulação do fluxo de serotonina, equilíbrio dopaminérgico hipotalâmico e supressão dos níveis de beta-endorfina no cérebro (Kiraly et al, 1997).

Evidências clínicas apóiam uma relação entre glicocorticóides e delirium. Delirium é uma manifestação ocasional da síndrome de Cushing. A psicose aguda da síndrome de Cushing pode ser revertida pelo mifepristone, antagonista do receptor do cortisol. Relatos iniciais usando o teste de supressão da dexametasona para avaliar o eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal foram conflitantes, com um único estudo relatando a prevalência de 27% de não supressão em 25 pacientes com delirium (Koponen et al, 1987) e outro mostrando a não supressão de 100% em seis pacientes com delirium (McKieth, 1984). Porém, o teste de supressão pela dexametasona pode não ser um

reflexo preciso do hipercortisolismo, pelo menos em pessoas idosas com demência.

Um estudo de 83 pacientes com AVC agudo encontrou uma associação positiva entre o delirium e o hipercortisolismo persistente (Gustafson et al, 1993). Estudos dos níveis de cortisol em pacientes em período pós-operatório têm obtido diferentes conclusões. Um estudo com pacientes de pós-operatório geral, identificou prolongada elevação dos níveis de cortisol plasmático e atraso na volta da variação circadiana normal entre os indivíduos que tiveram delirium (McIntosh et al, 1985); contudo, outro estudo com pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca não encontrou uma associação independente entre delirium e os níveis de cortisol pré e pós-operatórios (van der Mast et al, 1996). Elevações patológicas no cortisol podem estar associadas ao delirium, mas ainda não foi comprovada a relação dos níveis fisiológicos de cortisol com delirium secundário a condições clínicas comuns e intervenções cirúrgicas.

Citocinas e radicais livres

As citocinas são um grupo heterogêneo de mediadores celulares peptídicos associados à ativação do sistema imune e às respostas inflamatórias. Muitas agem localmente, mas algumas exercem suas funções quando entram na circulação. Citocinas tais como as interleucinas (IL) 1, 2 e 6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) têm sido propostas como os sinais que ativam respostas centrais controladas por insultos sistêmicos e infecções. As citocinas afetam os neurotransmissores centrais incluindo, Ach, noradrenalina, serotonina e GABA, e alteram a expressão de vários neuropeptídeos em diferentes regiões do cérebro. As citocinas, quando usadas em doses supra-fisiológicas, podem levar ao delirium. A IL-2, que tem uma participação central na imunidade humoral e celular, é a mais bem estudada das citocinas a esse respeito. Em um estudo, 30% dos pacientes recebendo terapia com altas doses de IL-2 desenvolveram delirium (Rosenberg et al, 1989). Em outro estudo, observou-se uma incidência de 50% de delirium em pacientes recebendo terapia com IL-2 (Denicoff et al, 1987). Desorientação e problemas maiores de concentração ocorrem com menos frequência na terapia com IL-2 em baixas doses, onde somente 10% dos pacientes desenvolvem essas complicações (Fenner et al, 1993). O mecanismo desse tipo de delirium não está esclarecido, mas mudanças no EEG, incluindo aumento no período de latência P300, que se acredita ser um indicativo de disfunção cerebral difusa relacionada ao sistema colinérgico, tem sido reportado em alguns indivíduos com delirium associado com IL-2 (Goodin et al, 1983; Hammond et al, 1987; Caraceni et al, 1992).

A IL-2 tem sido relatada por causar aumento no conteúdo de água cerebral, medido através de imagem por ressonância magnética (RM), mas a percentagem de aumento no conteúdo da água cerebral seguido de

terapia com IL-2 não estava associada com o desenvolvimento de confusão em sete pacientes estudados e que foram tratados para tumores localizados fora do sistema nervoso central (Saris et al, 1989). A IL-1 induz sono em experimentos em animais, através de um efeito mediado pela prostaglandina D2 na região anterior do cérebro. Embora, a prostaglandina D2 tenha importante participação na regulação do sono através de sua ação como um neurotrôfico (Urade et al, 1996), a sua participação potencial como mediador do nível alterado de consciência no delirium ainda não foi estudada. Uma participação importante das citocinas na ocorrência do delirium, especialmente do delirium relacionado com infecção ou cirurgia, não foi ainda demonstrada. Mesmo que as citocinas venham a ter participação no delirium, isto provavelmente ocorreria via algum sistema de neurotransmissores.

É improvável que mecanismos de neurotoxicidade irreversível aguda, resultantes de danos ao DNA, seja importante fator causal do delirium, pois a morte celular, não é comum nesta situação. Entretanto, problemas reversíveis potenciais podem ocorrer devido ao estresse oxidativo. As membranas neurais, sobre as quais há uma dependência da função de neurotransmissão, são constituídas de gorduras poliinsaturadas altamente oxidáveis (Evans, 1993). Um estudo de cinco pacientes com encefalopatia séptica demonstrou elevação quadruplicada de substâncias tio-barbitúricas ácidas reativas (um marcador de peroxidação lipídica), no líquor, comparado com elevação discreta destas mesmas substâncias no plasma de controles saudáveis não-sépticos (Kaufman, 1989). Este achado sugere que significativo aumento da peroxidação lipídica no sistema nervoso central pode ocorrer durante a sepsis, mas a significância clínica disto não está clara.

Alguns autores têm postulado que uma ruptura na barreira hematoencefálica poderia levar à confusão mental, particularmente durante a septicemia. Entretanto, a ruptura na barreira hematoencefálica, não é nem necessária, nem suficiente para produzir confusão mental aguda. Esta barreira pode ser osmoticamente rompida durante um tratamento de linfoma do sistema nervoso central, sem que haja qualquer efeito aparente nas funções cognitivas, como medido por extensiva avaliação neuropsicológica (Crossen et al, 1991).

Considerações estruturais

A localização neuroanatômica das anormalidades no cérebro que levam ao delirium tem sido mais objeto de especulação do que de estudos cuidadosos. Engel e Romano (1959) baseados nos seus estudos de delirium com EEG, propuseram a hipótese de que o delirium seria o resultado de transtorno global do metabolismo oxidativo cerebral. Posteriormente, foi proposto que tal disfunção metabólica global levaria à deficiência

colinérgica devido à reduzida produção de acetilcolina cerebral (Blass e Plum, 1983). Por extensão, a produção e função de outros neurotransmissores estariam, também, afetadas por transtorno global do metabolismo cerebral. Embora, a teoria do transtorno global seja atrativa para explicar estados confusionais associados com doença severa, tais como hipóxia ou hipotensão prolongada, a ocorrência de delirium durante doenças menos severas e infecções comuns é mais difícil de explicar com esta hipótese.

A hipótese alternativa óbvia seria a teoria do transtorno limitado proposto por Geshwind (1982). Nesta teoria, uma disfunção limitada a estruturas particulares ou sistemas atencionais de componentes neuroquímicos no cérebro levaria ao delirium. Estas anormalidades estruturais limitadas que poderiam lavar ao delirium são apoiadas pelo fato de que AVCs localizados, particularmente AVCs do lobo parietal do lado não-dominante, levam a estados confusionais (Benbadis et al, 1994). Similarmente, disfunções do hemisfério direito podem predispor ao desenvolvimento de delirium em pacientes com demência (Mach et al, 1996).

Na doença hepática, o achado de potenciais evocados sômato-sensitivos anormais em um pequeno grupo de pacientes com delirium, comparado com pacientes sem delirium, é sugestivo de anormalidade cerebral (Trzepacz et al, 1989).

Estudos de neuroimagem de pacientes com delirium são difíceis de realizar, há geralmente uma amostra pequena de pacientes com achados típicos não consistentes. Sugerindo que diferentes áreas neuroanatômicas podem estar envolvidas no delirium durante circunstâncias diferentes. Estudos de EEG apresentam, também, ainda mais resultados mistos, sugerindo déficits de projeção talamocortical localizado, disfunção cortical e da substância branca e mais insuficiência metabólica generalizada (Jacobson, 1997).

Outras evidências para a habilidade de processos anatomicamente limitados induzirem delirium vêm dos estudos de demência. Processos demenciais, preferencialmente, afetam diferentes partes do cérebro. De todas as demências, a demência com corpos de Lewy é a que mais similaridade apresenta com o delirium, com cognição flutuante e déficits atencionais, como importantes critérios diagnósticos. Na demência de Lewy, a anormalidade neuroquímica primária consiste em déficit colinérgico neocortical (Perry et al, 1990), distintamente da doença de Alzheimer, na qual predomina a precoce deficiência colinérgica hipocampal.

Conclusões

Esta revisão tem mostrado que a teoria do transtorno cerebral global, através da hipótese de rupturas específicas das vias neurológicas e dos sistemas de neurotransmissão, podem levar ao delirium. Por causa da complicada natureza do sistema atencional no cérebro, não é surpreendente que insuficiência em vários neurotransmissores possam estar envolvidos. Entretanto, de uma perspectiva clínica, está claro que alguns mecanismos fisiopatológicos serão mais comumente encontrados do que outros. Não existe, provavelmente, uma via patológica final comum para o delirium. Mais do que isso, delirium deveria ser visto como sintoma final comum de uma variedade de anormalidades neuroquímicas, específicas para cada situação. Futuros estudos, portanto, deveriam focalizar em grupos alvos de pacientes com diagnósticos primários comuns, mais do que grupos amplos de pacientes clínicos ou cirúrgicos com doenças de etiologia variada. Definindo a relação entre achados clínicos e mecanismos específicos de comprometimento funcional cerebral levarão a uma estratégia para melhorar o entendimento do delirium, e conduzir a terapias mais efetivas para esta síndrome tão comum.

Referências bibliográficas

- ADAMS, R.D.; VICTOR, M.; ROPPER, A.H. - The neurology of aging. In: Adams RD, Victor M; Ropper AH, Eds. *Principles of Neurology* New York, McGraw-Hill;1997:608-20.
- BANKI, J.; VOJNIK, M. - Comparative simultaneous measurement of cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid and blood serotonin levels in *delirium tremens* and clozapine-induced delirious reaction. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1978;41:420-4.
- BENBADIS, S.R.; SILA, CA.; CRISTEA, R.L. - Mental status changes and stroke. *J Gen Intern Med* 1994;9:485-97.
- BLASS, J.P.; PLUM, F. - Metabolic encephalopathies in older adults. In: Katzman R; Terry, R.D. *The Neurology of Aging*. Philadelphia: FA Davis;1983:189-220.
- CARACENI, A.; MARTINI, C.; BELLI, F. et al. - Neuropsychological assessment of the central effects of interleukin-2 administration. *Eur J Cancer* 1992;29A:1260-9.
- COLEMAN, P.D.; FLOOD, D.G. - Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1987;8:521-45.

- CROSSEN, J.; GOLDMAN, D.; NEUWELDT, E. - Neuropsychological assessment of nonacquired immunodeficiency syndrome patients with primary central nervous system lymphoma before and after blood-brain barrier disruption chemotherapy. *Neurosurgery* 1991;30:23-9.
- DENICOFF, K.; RUBINOW, D.R.; PAPA, M.Z. et al. - The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphocyte-activated killer cells. *Ann Intern Med* 1987;107:293-300.
- DENOBLE, V.; SCHRACK, L.; REIGEL A; DENOBLE K. - Visual recognition in squirrel monkeys: effects of serotonin antagonists on baseline and hypoxia induced performance deficits. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39:1991-6.
- ENGEL, G.L.; ROMANO, J. - *Delirium*: a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chron Dis* 1959;9:260-77.
- EVANS, P. - Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull* 1993;49:577-87.
- FARRINGTON, J.; STOUDMIRE, A.; TIERNEY, J. - The role of ciprofloxacin in a patient with *delirium* due to multiple etiologies. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17:47-53.
- FENNER, M.; HANNINEN, E.; KIRCHNER, H.; POLIWODA, H.; ATZPODIEN, J. - Neuropsychiatric symptoms during treatment with interleukin-2 and interferon-alfa [letter]. *Lancet* 1993;341-72.
- FERNSTROM, J.D.; WURTMAN, R.J. - Brain serotonin content: physiologic regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 1972;178:414-6.
- FLACKER, J.M.; CUMMINGS, V.; MACH, J.R.; BETTIN, K.; KEILY, D.K.; WEI, J. - The association of serum anticholinergic activity with *delirium* in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:31-41.
- FLACKER, J.M.; LIPSITZ, L.A. - Serum anticholinergic activity changes with acute illness medical patients. *J Gerontol Med Sci* 1999;54:M12-M16.
- FRANCIS, J.; KAPOOR, W. - Prognosis after hospital discharge of older medical patients with *delirium*. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:601-2.
- FRANCIS, J.; MARTIN, D.; KAPOOR, W.N. - A prospective study of *delirium* in hospitalised elderly. *JAMA* 1990;263:1097-1101.
- GESHWIND, N. - Disorders of attention. *Philos Trans R Soc Lond Biol* 1982; 298:173-85.
- GOLINGER, R.C.; PEET, T.; TUNE, L.E. - Association of elevated plasma anticholinergic activity with *delirium* in surgical patients. *Am J Psychiatry* 1987;144:1218-20.
- GOODIN, D.; STARR, A.; CHIPPENDALE, T.; SQUIRES, K. - Sequential changes in the P3 component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illness. *Neurology* 1983;1215-8.
- GRANACHER, R.; BALDESSARINI, R.; MESSNER, E. - Physostigmine treatment of *delirium* induced by anticholinergics. *Am Fam Physician* 1976;13:99-103.
- GUSTAFSON, Y.; OLSSON, T.; ASPLUND, K.; HAGG, E. - Acute confusional state (*delirium*) soon after stroke is associated with hypercortisolism. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:33-8.
- GUTTNER, F.; LOU, H. - Dietary problems of phenylketonuria: effect on CNS transmitters and their possible role in behaviour and neuropsychological function. *J Inher Metab Dis* 1986;9(Suppl 2):169-77.
- HALL, R.; POPKIN, M.; MCHENRY, L. - Angel's trumpet psychosis: a central nervous system anticholinergic syndrome. *Am J Psychiatr* 1977;134:312-4.
- HAMMOND, E.; MEADOR, K.; AUNG-DIN, R.; WILDER, B. Colinérgico modulation of human P3 event-related potentials. *Neurology* 1987;37:346-50.
- HEMERT, A.M. VAN; MAST, R.C. VAN, DER; HENGEVELD, M.W.; VORSTENBOSCH, M. - Excess mortality in general hospital patients with *delirium*. *J Psychosomatic Res* 1994;38:153-4.
- INOUE, S.K.; CHARPENTIER, P.A. - Precipitating factors for *delirium* in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996;275:278-88.
- INOUE, S.K.; VISCOLI, C.M.; HORWITZ, R.I.; HURST, L.D.; TINETTI, M.E. - A predictive model for *delirium* in hospitalized elderly based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993;119:474-8.
- ITIL, T.; FINK, M. - Anticholinergic drug-induced *delirium*: experimental modification, quantitative EEG and behavioural correlations. *J Nerv Ment Dis* 1966;143:492-507.
- JACOBSON, A.S. - *Delirium* in the elderly. *Psych Clin North Am* 1997;20:91-110.
- JONES, E.; SKOLNICK, P.; GAMMAL, S.; BASILE, A.; MULLEN, K. - The gamma-aminobutyric acid A (GABA) receptor complex and hepatic encephalopathy. *Ann Intern Med* 1989;110:532-46.
- KAUFMAN, S. - An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. *J Ped* 1989;14:895-900.
- KIRALY, S.J.; ANCILL, R.J.; DIMITROVSA, G. - The relationship of endogenous cortisol to psychiatric disorders: a review. *Can J Psychiatry* 1997;42:415-420.
- KOPONEN, H.; STEINBACK, U.; RIEKKINEN, P.J. - *Delirium* and the DST in the aged. *Nord Psykiatr Tidskr* 1987;43:203-7.
- KRAMER, T.A.M.; MERRIAM, A.; HARVEY, P.; LISOSKIE, M.D. - Acquired brain lesions and psychiatric illness: possible role of dopaminergic systems. *Mt Sinai J Med* 1991;58:324-7.
- KRAUSE, W.; EPSTEIN, C.; AVERBOOK, A.; DEMBURE, P.; FREIDES, D.; ELSAS, L. - Phenylalanine alters the mean power frequency of EEG and plasma L-dopa in treated patients with phenylketonuria. *Pediatric Res* 1986;20:1112-6.
- KRAUSE, W.; HALMINSKI, M.; DEMBURE, P.; SALVO, R.; FREIDES, D.; ELSAS, L. - Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. *J Clin Invest* 1985;75:40-8.
- LEVKOFF, S.E.; EVANS, E.A.; LIPTZIN, B. et al. - *Delirium*: The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:334-40.
- LIPOWSKI, Z.J. - *Delirium: acute confusional states*. New York: Oxford University Press 1990.
- MACH, .JR.; DYSKEN, M.W.; KUSKOWSKI, M.; RICHELSON, E.; HOLDEN, L.; JILK, K.M. - Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with *delirium*: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:491-5.
- MACH, J.R.; KABAT, V.; OLSEN, D.; KUZKOWSKI M. - *Delirium* and right hemisphere dysfunction in cognitively impaired older persons. *Int Psychogeriatr* 1996;8:373-82.

- MARCANTONIO, E.R.; JUAREZ, G.; GOLDMAN, L. et al. - The relationship of postoperative *delirium* with psychoactive medications. *JAMA* 1994;272:1518-22.
- McINTOSH, T.K.; BUSH, H.L.; YETSON, N.S. et al. - Beta-endorphin, cortisol, and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:303-13.
- McKIETH, I.G. - Clinical use of the DST in a psychogeriatric population. *Br J Psychiatr* 1984;145:389-93.
- MIZOK, B. - Branched-chain amino acids in sepsis and hepatic failure. *Arch Intern Med* 1985;145:1284-8.
- MONDIMORE, F.M.; DAMLOUJI, N.; FOLSTEIN, M.F.; TUNE, L. - Post-ECT confusional states associated with elevated serum anticholinergic activity. *Am J Psychiatr* 1983;140:930-1.
- MULLER, W.; STOLL, L.; SCHUBERT, T.; GELBMAN, C. - Central cholinergic functioning and aging. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;366:(Suppl) 34-39.
- NAUGHTON, B.J.; MORAN, M.B.; KADAH, H.; HEMEN-ACKAH, Y.; LONGANO, J. - *Delirium* and other cognitive impairments in older adults in an emergency department. *Ann Emerg Med* 1995;25:751-5.
- PERRY, E.K.; MARSHALL, E.; KERWIN, J.M. et al. - Evidence of a monoaminérgico: cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem* 1990;55:1454-6.
- POPE, H.G.; JONAS, J.M.; HUDSON, J.I.; KAFKA, M.P. - Toxic reactions to the combination of monoamine oxidize inhibitors and tryptofan. *Am J Psychiatr* 1985;142:491-2.
- PYCOCK, C.J.; CARTER, C.J.; KERWIN, R.W. - Effect of 6-hydroxy-dopamine lesions of the medial prefrontal cortex on neurotransmitter systems in subcortical sites in rat. *J Neurochem* 1980;34:91-9.
- RATCHESON, R.; BLANK, A.; FERENDILLI, J. - Regionally selective metabolic effects of hypoglycemia in the brain. *J Neurochem* 1981;36:1952-8.
- ROSENBERG, S.; LOETZ, M.; YANG, J. - Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg* 1989;210:474-484.
- ROSS, C.A. - CNS arousal systems: possible role in *delirium*. *Int Psychogeriatr* 1991;3:353-71.
- SANTOS, F.S.; VELASCO, I.T.; JUNIOR, R.F. - Risk factors for *delirium* in elderly after coronary artery bypass graft surgery. *International Psychogeriatrics* 2004;16:175-93.
- SARIS, S.C.; PATRONAS, N.J.; ROSENBERG, S.A. et al. - The effect of interleukin-2 on brain water content. *J Neurosurg* 1989;71:169-74.
- SIEJSJO, B. - Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia, and ischemia. *J Neural Transm* 1978;14(Suppl):17-22.
- SMYTHIES, J.R.; GOTTFRIES, C.; REGLAND, B. - Disturbances of one-carbon metabolism in neuropsychiatric disorders: a review. *Biol Psychiatr* 1997;41:230-3.
- STEINER, W.; FONTAINE, R. - Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptofan: five case reports. *Biol Psychiatr* 1986;21:1067-71.
- TAKEZAWA, J.; TAENAKA; NISHIJIMA, M.K. et al. - Amino acids and thiobabutaric acid reactive substances in cerebrospinal fluid and plasma of patients with septic encephalopathy. *Crit Care Med* 1983;11:876-9.
- THOMAS, R.I.; CAMERON, D.J.; FAHS, M.C. - A prospective study of *delirium* and prolonged hospital stay. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:937-40.
- TRZEPACZ, P.T.; LEAVITT, M.; CIOGOLI, K. - An animal model for *delirium*. *Psychosomatics* 1992;33:404-15.
- TRZEPACZ, P.T.; SCLABASSI, R.J.; VAN THIEL, D.H. - *Delirium*: a subcortical phenomenon. *J Neuropsychiatr* 1989;1:283-90.
- TUNE, L.; COYLE, J.T. - Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:293-7.
- TUNE, L.E.; CARR, S.; HOAG, E.; COOPER, T. - Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means of assessing risk of *delirium*. *Am J Psychiatr* 1992;149:1393-4.
- TUNE, L.E.; DAMLOUJI, N.F.; HOLLAND, A.; GARDNER, T.J.; FOLSTEIN, M.F.; COYLE, J.T. - Association of postoperative *delirium* with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981;2:651-2.
- UNO, H.; EISELE, S.; SAKAI, A. et al. - Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 1994;28:336-48.
- URADE, Y.; HAYAISHI, O.; MATSUMURA, H.; WATANABE, K. - Molecular mechanism of sleep regulation by prostaglandin D2. *J Lipid Med Cell Signal* 1996;14:71-82.
- VAN DER MAST, R.C.; FEKKES, D.; MOLEMAN, P.; PEPLINKHUIZEN, L. - Is postoperative *delirium* related to reduced plasma tryptofan. *Lancet* 1991;338:851-2.
- VAN DER MAST, R.C.; VAN DEN BROEK, W.W.; FEKKES, D.; PEPLINKHUIZEN, L.; ROEST, FHJ. - *Delirium* after cardiac surgery: the possible role of tryptophan in relation to other neutral amino acids. In: Filippini GA, ed. *Recent Advances in Tryptophan Research*. New York: Plenum Press; 1996:93-6.