An approach to drug induced delirium in the elderly

(Alagiakrishnan & Wiens, 2004)

As drogas têm sido associadas ao desenvolvimento do delírio nos idosos. O tratamento bem sucedido do delírio depende da identificação dos factores reversíveis que contribuem, e as drogas são a causa reversível mais comum do delírio. Medicamentos anticolinérgicos, benzodiazepinas, e narcóticos em altas doses são causas comuns de delírio induzido por drogas. Este artigo fornece uma abordagem aos clínicos para prevenir, reconhecer e gerir o delírio induzido por fármacos. Também analisa os mecanismos para esta condição, especialmente os desequilíbrios neurotransmissores envolvendo acetilcolina, dopamina, e ácido gama-aminobutírico e discute as alterações relacionadas com a idade que podem contribuir para efeitos farmacológicos alterados que têm um papel no delírio. São discutidas intervenções específicas para idosos de alto risco com o objectivo de prevenir o delírio induzido por drogas.

As drogas são um dos factores de risco comuns para o delírio e podem ser consideradas o factor de desencadeamento mais facilmente reversível. O delírio induzido por drogas é comumente visto na prática médica, especialmente em ambientes hospitalares. O risco de toxicidade anticolinérgica é maior nos idosos, e o risco de indução do delírio por medicamentos é elevado nos idosos frágeis, e naqueles com demência. Para além da polifarmácia, a farmacocinética alterada e a farmacodinâmica vista com o envelhecimento, e as doenças comorbitárias associadas, têm um papel aditivo ou sinérgico com os fármacos na causa do delírio. Muitos medicamentos têm sido associados ao delírio, mas certas classes de medicamentos (delirantes) (caixa 1) são mais comummente vistos como agentes causadores de delírio. Os delirantes mais comuns incluem narcóticos em doses elevadas, benzodiazepinas, e medicamentos anticolinérgicos. A actividade anticolinérgica está também associada à ocorrência e gravidade do delírio.12 Vários estudos demonstraram que o uso de medicamentos anticolinérgicos é um factor de risco precipitante comum.34

Embora o delírio seja um processo multifactorial, estima-se que os medicamentos por si só possam representar 12%-39% de todos os casos de delírio.5

RECONHECIMENTO CLÍNICO DO DELÍRIO INDUZIDO POR DROGAS

Nos idosos que têm confusão aguda ou aguda sobre confusão crónica, o delírio pode ser diagnosticado através da aplicação de critérios de método de avaliação de confusão. Como o delirium é frequentemente multifactorial, os medicamentos podem contribuir em combinação com, por exemplo, infecções, causas estruturais, metabólicas, ou ambientais. Por vezes, os medicamentos podem ser a única causa de delírio. Os médicos devem estar cientes dos medicamentos com um efeito anticolinérgico significativo. Também devem ser advertidos de que a adição de medicamentos com níveis anticolinérgicos leves a moderados a um regime médico já complicado acarreta o risco potencial de afectar negativamente a cognição do paciente. Nos doentes que desenvolvem delírios, deve ser cuidadosamente obtido um registo de todos os medicamentos e suplementos administrados nas últimas semanas. O passo inicial mais eficaz é rever a lista de medicamentos e deve ser dada atenção aos medicamentos delirogénicos, à carga anticolinérgica destes medicamentos, e às possíveis interacções medicamentosas. Por vezes é claro qual o fármaco responsável por um episódio de delírio, devido a uma relação temporal. Caso contrário, o clínico deve analisar cuidadosamente a história do paciente e procurar uma constelação característica de descobertas relacionadas com fármacos. Qualquer adição recente de um novo medicamento ou aumento na dose deve ser verificada. Em situações em que um paciente idoso é susceptível de combater os efeitos anticolinérgicos de múltiplos medicamentos, o paciente deve frequentemente ser examinado para detectar sinais de toxicidade anticolinérgica.8 Síndromes específicas como a síndrome da serotonina e a síndrome neuroléptica maligna causada por medicamentos podem também apresentar-se como delírios com outras características observadas. Os medicamentos podem causar qualquer um dos três tipos de delírio: hiperactivo, hipoactivo, e delírio misto. Tanto o delírio hiperactivo como o misto são normalmente observados na toxicidade colinérgica, intoxicação alcoólica, intoxicação por certas drogas ilícitas (estimulantes), síndrome da serotonina, abstinência de álcool e benzodiazepina. Pelo contrário, o delírio hipoativo é frequentemente devido a benzodiazepinas, overdose narcótica, ou hipnótico sedativo ou intoxicação alcoólica.

MEDICAMENTOS ASSOCIADOS AO DELIRIUM Muitos grupos de drogas podem causar delírios. Isto inclui prescrição, ao balcão, produtos complementares/alternativos, ou ilícitos. Estudos observacionais mostram que os medicamentos mais comuns associados ao delírio são hipnóticos sedativos (benzodiazepinas), analgésicos (narcóticos), e medicamentos com efeito anticolinérgico. Outros medicamentos em doses tóxicas também podem causar delírios. Os medicamentos podem contribuir indirectamente para o delírio, causando síndromes como a síndrome da serotonina, síndrome maligna neuroléptica, ou secreção de hormona antidiurética inadequada.

(A) Medicamentos cardiovasculares A desopirâmida antiarrítmica tem fortes efeitos anticolinérgicos e pode induzir delírios. Nos idosos, devido à diminuição da depuração renal, mesmo doses normais de digoxina podem acumular-se e causar toxicidade e delírio. Os beta-bloqueadores, especialmente o propanolol, têm sido relatados como causadores de delírio.9 Os diuréticos podem induzir delírios por desidratação e distúrbios electrolíticos.

(B)As drogas pulmonares

teofilina e esteróides em doses elevadas podem contribuir para o delírio. Muitas vezes estes medicamentos são utilizados em doentes com fraca oxigenação, o que por si só pode aumentar o risco de delírio.

(C) Fármacos para o sistema nervoso central

As benzodiazepinas são medicamentos lipídicos solúveis que têm uma meia-vida prolongada nos idosos devido à acumulação de tecido lipídico. Devido à duração prolongada da acção e ao aumento da sensibilidade aos hipnóticos sedativos nos idosos, as benzodiazepinas podem causar delírios. As benzodiazepinas estão independentemente associadas como factor de risco de delírio.10 Todos os antidepressivos podem contribuir para o delírio. Os antidepressivos tricíclicos têm um efeito anticolinérgico e podem induzir o delírio. Dos inibidores selectivos da absorção de serotonina, a paroxetina tem a maior afinidade pelos receptores muscarânicos, semelhante à nortriptilina.11

Medicamentos dopaminérgicos tais como levodopa ou agonistas dopaminérgicos podem contribuir para o delírio de uma forma relacionada com a dose. Para estes medicamentos necessários, uma redução da dose ou o ajuste da programação de dosagem pode ser útil. Se houver suspeita de que os medicamentos antiparkinsonismo causem confusão, os medicamentos anticolinérgicos (por exemplo, trihexyphenidyl) devem ser os primeiros a ser descontinuados, seguidos da selegilina, dos agonistas dopaminérgicos e, finalmente, da levodopa afunilada. O delírio ocorre geralmente com a fase terminal da doença de Parkinson e com doses elevadas de medicamentos. Em doentes idosos com demência, o lítio pode causar delírio mesmo a níveis séricos terapêuticos.12

Os narcóticos são também factores de risco independentes para o delírio. A meperidina (demerol, petidina) é frequentemente evitada em idosos devido à acumulação em função renal diminuída. A meperidina é convertida num metabolito anticolinérgico que pode atravessar a barreira hemato-encefálica e levar ao delírio. Todos os outros opiáceos podem causar delírio se forem usadas doses excessivas.

(D) Papel dos agentes anestésicos no delírio pós-operatório

A incidência de delírios pós-operatórios varia entre 10%- 26%. A cetamina é um agente anestésico intravenoso e tem sido associada a excitabilidade, sonhos vívidos desagradáveis e delírios. O delírio também tem sido associado a anestésicos inalatórios.13

(E) Drogas diversas

Foi relatado que os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) induzem delírios. Alguns AINEs podem atravessar a barreira hemato-encefálica. Além disso, anti-histamínicos mais antigos (por exemplo, difenidramina, dimenidrinato, clorfeniramina) têm efeitos anticolinérgicos potentes e estão associados ao delírio. Os bloqueadores de H2, como a cimetidina, ranitidina, e a famotidina podem causar delírios, mas há mais evidências com a cimetidina. Os antiespasmódicos utilizados para a motilidade gastrointestinal ou urgência vesical têm alguns efeitos anticolinérgicos, que podem aumentar o risco de delírio.

(F) Produtos medicinais complementares/alternativos

O uso de medicina complementar está a aumentar na América do Norte. Embora estes produtos sejam considerados como "naturais", podem conter ingredientes ou contaminantes que podem contribuir para o delírio. Alguns exemplos de produtos à base de plantas que têm efeitos anticolinérgicos são o henbane, a erva jimson, e a mandrágora.14 15

Numerosos outros produtos e chás foram também associados ao delírio. Infelizmente, tem havido pouca investigação sobre os efeitos cognitivos adversos dos produtos de medicina complementar e alternativa, pelo que os efeitos clínicos podem ser maiores do que os percebidos.

(G) Abuso/Retirada de drogas

O uso de álcool ou sedativos hipnóticos é bastante comum nos idosos. Busto et al. descobriram que 53% dos idosos tinham utilizado um sedativo hipnótico no ano passado. Dezassete por cento deles usaram contra-sedativos, enquanto 83% usavam medicamentos prescritos.16 A retirada abrupta de drogas como as benzodiazepinas pode desencadear delírios, o que é uma situação comum em doentes hospitalizados. Os alcoólicos crónicos podem ter delírios complicados por ataxia e oftalmoplegia, uma doença conhecida como encefalopatia de Wernicke. A privação de álcool pode apresentar ansiedade proeminente, hiperactividade autonómica, convulsões, e delirium tremens.

(H)Envenenamento/intoxicação

O envenenamento por drogas pode causar delírios. Medicamentos comummente utilizados, tais como lítio, salicilatos, ou anticolinérgicos, podem apresentar-se como delírios se forem consumidas doses excessivas. As exposições ambientais ao envenenamento por monóxido de carbono, toxinas de cogumelos, e insecticidas organofosforados podem apresentar-se como delírio.

(I) Polifarmácia

Inouye et al observaram que o número de medicamentos adicionados antes do episódio de delírio é um factor de risco para o delírio.17 Martin et al também encontraram uma associação independente entre o número de medicamentos e o delírio.18

Isto pode dever-se ao facto de os doentes que utilizam um grande número de medicamentos terem um número significativo de co-morbilidades ou a interacções medicamentosas farmacocinéticas ou farmacodinâmicas.

MECANISMOS DE DROGAS CAUSADORAS DE DELÍRIOS

Os desequilíbrios dos neurotransmissores envolvendo acetilcolina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA) que atravessam as vias do sistema nervoso cortical e subcortical são vistos em delírio.19

A base química do delírio permanece ou um excesso difuso de actividade dopaminérgica cerebral, um défice difuso na actividade colinérgica cerebral, ou ambos.20 21

Mais frequentemente, um relativo excesso de dopamina está implicado na etiologia da doença e isto pode explicar porque é que os bloqueadores da dopamina são úteis para proporcionar alívio sintomático do delírio. As provas apoiam um papel importante para o fracasso colinérgico no delírio. A intoxicação anticolinérgica causa uma síndrome clássica de delírio que pode ser reversível com inibidores da colinesterase, tais como a fisostigmina. As drogas que podem causar um bloqueio muscarânico podem levar ao delírio. Alguns dos medicamentos que causam delírios, tais como digoxina, lítio, e histamina (H2)-antagonistas mostram um mensurável receptor colinérgico, embora não sejam tradicionalmente classificados como anticolinérgicos. Os mecanismos do delírio induzido por drogas não estão bem definidos. Algumas hipóteses têm sido apoiadas por estudos in vitro ou com animais. Por exemplo, na retirada de benzodiazepinas, um declínio da função GABAergic pode precipitar o delírio. GABA actuando nos receptores GABA-A inibe a libertação de dopamina 22

O antagonista GABA ou a retirada repentina de um agonista GABA pode aumentar o risco de um estado hiperdopaminérgico, o que por sua vez facilita a acção do glutamato nos receptores N-metil-D-aspartate (NMDA).23 A digoxina, para além da actividade antagonista muscarínica, também inibe a membrana Na+K+ATPase, o que pode causar uma perturbação profunda da actividade neuronal.24

Os antibióticos quinolona são agonistas receptores NMDA, antagonistas receptores GABA-A, e têm uma fraca actividade dopaminérgica.25 26

Foi demonstrado que a morfina aumenta a libertação de dopamina e inibe a neuronal NA+ K+ATPase.27 28 Tanto a codeína como a difenidramina são antagonistas da muscarina, enquanto a difenidramina também bloqueia a recaptação de dopamina. Os bloqueadores de receptores de histamina (H2)- como a ranitidina aumentam a libertação de dopamina para além da actividade dos antagonistas muscárínicos.29

FACTORES QUE PODEM TER UM PAPEL NA SUSCEPTIBILIDADE DE UM INDIVÍDUO A DELÍRIOS INDUZIDOS POR DROGAS

Para além das alterações fisiológicas com o envelhecimento, existem alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, bem como co-morbilidades médicas que podem aumentar a susceptibilidade a um delírio induzido por um medicamento.

Alterações fisiológicas devido ao envelhecimento Nos idosos, a resposta aos medicamentos pode ser acentuada ou modificada por alterações relacionadas com a idade. Entre aqueles que podem ter um papel na indução do delírio estão um aumento da gordura corporal total, diminuição da massa corporal magra e da água, diminuição da albumina, e diminuição da taxa de filtração glomerular.

Co-morbidades médicas Problemas médicos concorrentes podem também contribuir para "delírios induzidos por drogas". Por exemplo, na insuficiência cardíaca, os pacientes têm metabolismo reduzido devido à congestão hepática e eliminação reduzida de fármacos devido à insuficiência renal. A insuficiência hepática leva a uma síntese reduzida de albumina que pode levar a uma diminuição da ligação proteica e a um volume transitório maior de distribuição de alguns fármacos. A insuficiência renal pode causar uma diminuição da eliminação de fármacos. As condições acima mencionadas podem aumentar a concentração livre de certos fármacos, aumentando assim o seu efeito, e aumentando o risco de delírio. Além disso, as condições que levam à insuficiência hepática ou renal causam uma acumulação de sub-produtos metabólicos que podem ser tóxicos. No AVC e na demência, a integridade da função da barreira hemato-encefálica é prejudicada, o que permite que mais de uma droga potencialmente tóxica chegue ao cérebro. A integridade reduzida da função de barreira hemato-encefálica está fortemente associada à susceptibilidade ao delírio e por isso muitos agentes são mais susceptíveis de se deslocarem para o cérebro altamente lipofílico.30

Devido ao aumento relativo da massa gorda com o envelhecimento, os agentes lipofílicos têm um volume de distribuição aumentado, prolongando assim a meia-vida destes agentes.

Contribuição das mudanças farmacocinéticas para o delírio

Um dos princípios básicos na gestão dos medicamentos em delírio é a individualização da dosagem de acordo com as características do paciente. Os parâmetros farmacocinéticos que mudam com a idade incluem geralmente uma extensão da meia-vida, devido à capacidade metabólica reduzida ou à diminuição da eliminação renal, e o volume de distribuição, que se expande para os medicamentos solúveis em lipídios. Para os medicamentos solúveis em água, a concentração sérica é frequentemente muito mais elevada, porque o volume de distribuição é reduzido. Os medicamentos solúveis em água que são afectados incluem o lítio e o etanol. A digoxina é armazenada no tecido muscular. Num paciente idoso com massa muscular reduzida, a digoxina atinge um nível muito mais elevado do que o esperado, porque o volume de distribuição é muito menor. O metabolismo é decomposto em duas fases. O metabolismo da fase I refere-se a reacções de oxidação/redução, onde os medicamentos podem ser transformados em metabólitos activos. A Fase II do metabolismo envolve a conjugação, e isto tende a produzir metabolitos inactivos. Nos idosos, o metabolismo da fase I declina ou tem actividade reduzida, enquanto que o metabolismo da fase II permanece relativamente intacto. Os medicamentos que passam pelo metabolismo da fase I podem ter prolongado meia-vida, para além de terem um padrão de eliminação mais imprevisível.31

Para além das alterações metabólicas devidas à idade, doenças médicas podem reduzir a capacidade metabolizadora. Doenças agudas como pneumonia, fractura da anca e condições inflamatórias podem reduzir abruptamente o sistema enzimático microssómico do citocromo P450.32 A redução da função renal pode também contribuir para o aumento da altos níveis de medicação. A eliminação renal é reduzida devido à redução do fluxo sanguíneo renal (2% por ano após 40), massa renal (10%-20% entre 40 e 80 anos), e taxa de filtração glomerular (50% entre 50 e 90 anos). O cálculo da função renal é menos preciso nos idosos e frequentemente sobrestima a função renal real, devido à redução da creatinina relacionada com a idade, que é secundária à redução da massa magra corporal.33 A ligação proteica também determina o volume de distribuição.

A proteína plasmática, particularmente a albumina, é alterada com o envelhecimento. A albumina é frequentemente reduzida, e a glicoproteína de 1-ácido é aumentada, especialmente durante uma doença inflamatória.34

No delírio, a albumina plasmática cai precipitadamente; inversamente, as glicoproteínas ácidas de 1-ácido, sendo reagentes de fase aguda, aumentam. Assim, ao alterar a quantidade de droga livre disponível, as interacções medicamentosas de ligação às proteínas podem afectar o estado mental, permitindo que uma fracção livre maior atravesse a barreira hemato-encefálica. Os ajustamentos de dosagem são geralmente bem definidos para medicamentos renalmente eliminados. Dependendo da farmacodinâmica, a dose pode ser reduzida, ou o intervalo de administração pode ser prolongado. Os ajustamentos para baixa albumina não estão bem estabelecidos, mas é prudente administrar todos os fármacos, especialmente os altamente ligados à albumina em doses conservadoras durante um delírio.

O índice terapêutico é uma descrição de quão próximo está o nível terapêutico ou eficaz de um medicamento em relação ao nível tóxico. A digoxina, por exemplo, é vista como uma medicação de índice terapêutico estreito. O nível eficaz está muito próximo do nível tóxico, e as alterações de dosagem devem ser feitas com cautela e com monitorização contínua. É particularmente importante monitorizar os medicamentos de índice terapêutico estreito durante doenças agudas. As decisões sobre ajustamentos de medicamentos podem ser tomadas no contexto dos níveis de soro ou plasma. Devido a alterações agudas na doença, um nível de medicação pode ser menos previsível. No entanto, a monitorização dos níveis de medicamentos pode fornecer assistência na previsão da toxicidade. As interacções medicamentosas também são significativas. Um medicamento pode alterar a taxa de metabolismo, a fracção livre, e o volume de distribuição de outro medicamento. A monitorização do perfil do medicamento em idosos é particularmente importante, particularmente durante doenças agudas.

Contribuição das alterações farmacodinâmicas ao delírio

Para além das interacções farmacocinéticas, os medicamentos podem interagir farmacodinamicamente, levando a um efeito tóxico reforçado. Por exemplo, múltiplos medicamentos anticolinérgicos, ou demasiados medicamentos sedantes, podem levar a um efeito tóxico em excesso e podem desencadear um delírio. É importante avaliar a carga anticolinérgica ou dopaminérgica total do regime medicamentoso de um paciente, que pode ser importante para determinar o desenvolvimento do delírio. O conhecimento destas interacções pode ajudar os clínicos a prever o risco de dois fármacos - interagindo dinamicamente para aumentar a probabilidade de delírio. Os idosos experimentam muitas alterações nos receptores devido ao envelhecimento.

Por exemplo, os receptores colinérgicos parecem ser mais sensíveis.35

As alterações farmacodinâmicas podem portanto produzir um efeito de droga mais pronunciado para um determinado nível de soro de fármaco. Os medicamentos anticolinérgicos também parecem ter efeitos adversos exagerados secundários às alterações do local receptor. O aumento da sensibilidade da droga a medicamentos anticolinérgicos, narcóticos, ou sedativos, pode levar ao delírio. Nos idosos, as alterações na função receptora ocorrem através dos órgãos. O efeito líquido destas alterações é uma maior sensibilidade do cérebro aos efeitos adversos dos fármacos.36

As interacções farmacodinâmicas também podem ocorrer entre um estado de droga e de doença. Por exemplo, um paciente com doença de Alzheimer tem uma diminuição da reserva colinérgica. Ao adicionar um medicamento anticolinérgico, o efeito é muito mais pronunciado do que numa pessoa sem a doença de Alzheimer. É importante rever os medicamentos nos idosos tanto para efeitos farmacocinéticos como farmacodinâmicos, uma vez que as interacções droga-droga ou medicamento-doença podem contribuir para o delírio.

A depuração da creatinina deve ser medida rotineiramente nos idosos e a dosagem deve ser ajustada para os medicamentos mais susceptíveis de causar delírios. Se possível, os medicamentos com propriedades anticolinérgicas devem ser evitados, ou as doses de medicamentos necessários com propriedades anticolinérgicas devem ser minimizadas. Alternativamente, um medicamento com menor potência anticolinérgica poderia ser substituído (por exemplo, utilizando um antidepressivo tricíclico que seja uma amina secundária, como a desipramina ou nortriptilina, em vez de uma amina terciária, como a amitriptilina) (quadro 1). Ao avaliar o risco: relação de benefício dos medicamentos que causam delírios, a afinação ou a descontinuação de medicamentos não urgentes pode ser uma opção. Um medicamento suspeito de provocar o delírio deve ser descontinuado o mais rapidamente possível (caixa 2).

Utilização de medicamentos no delírio

Embora os medicamentos possam causar delírios, também podem ser utilizados para gerir sintomas de delírio, incluindo agitação e agressão. Os antipsicóticos são a pedra angular do tratamento. O haloperidol é o fármaco de eleição, uma vez que tem os menores efeitos secundários para uso a curto prazo em doentes delirantes.37

O haloperidol tem baixo efeito anticolinérgico e é utilizado durante um breve período para a maioria dos casos de delírio. Há provas mais fracas com agentes mais recentes. Os antipsicóticos atípicos podem estar associados a um maior efeito anticolinérgico, não foram adequadamente estudados para o delírio, não vêm em formulações parenterais, e as preparações farmacêuticas não são facilmente decompostas nas doses mais pequenas que são frequentemente utilizadas no delírio. Contudo, Sipahimalani et al. numa série de casos demonstraram que a risperidona era eficaz e razoavelmente segura no tratamento de doentes delirantes com agitação.38

Enquanto que os antipsicóticos não são rotulados para utilização em delírios, há provas de que podem reduzir a agitação e a combatividade.

As benzodiazepinas podem ser úteis no tratamento do delírio devido à retirada de benzodiazepinas, retirada de álcool, e convulsões. Em síndromes causadoras de delírio, o uso de antídotos específicos pode ser útil (por exemplo, fisostig- mina), para além de retirar o medicamento causador.

CONCLUSÃO

O delírio induzido por drogas é frequentemente visto na prática clínica. O risco de induzir delírios em indivíduos idosos frágeis ou com demência é elevado. As actividades clínicas destinadas a melhorar o reconhecimento e a gestão do delírio induzido por fármacos são importantes. Todos os clínicos devem estar cientes dos sinais e sintomas do delírio, de modo a detectar rapidamente quaisquer casos. As drogas que possam induzir o delírio devem ser evitadas.

O ajuste da dosagem de medicamentos para quaisquer alterações ou interacções farmacocinéticas reduzirá o risco de delírio induzido por fármacos nos idosos. Uma melhor gestão desta condição é possível se os clínicos estiverem conscientes das alterações relacionadas com a idade que podem contribuir para efeitos farmacológicos alterados e o seu papel no delírio. Uma maior consciência do delírio induzido por fármacos incentivará os clínicos a utilizar de forma mais conservadora os medicamentos de alto risco e também a acompanhar de perto os doentes idosos de alto risco.