

Fisiopatologia imuno-inflamatória do *delirium*: revisão da literatura

Immune-inflammatory pathophysiology of *delirium*: review of the literature

Ricardo Ávila Chalhub¹, Lucas de Castro Quarantini²

¹ Mestrando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia; ² Professor Adjunto do Departamento de Neurociências e Saúde Mental de Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia.

RESUMO

O *delirium*, marcador de disfunção orgânica cerebral, está presente de maneira frequente na prática clínica e tem importância prognóstica aumentando morbi-mortalidade em diversos cenários clínicos e cirúrgicos de pacientes internados em unidades de terapia intensiva. **Objetivo:** Elucidar quais as principais alterações imuno-inflamatórias relacionadas ao *delirium* através de uma revisão não sistemática da literatura. **Metodologia:** Busca no banco de dados PubMed, utilizando os seguintes unitermos: “*delirium*”, “*inflammation*”, e “*cytokines*”, nos últimos 5 anos, publicados em idioma inglês. Sumarizamos as evidências encontradas relacionadas a fisiopatologia imuno-inflamatória do *delirium*. **Resultado:** Mecanismos imuno-inflamatórios têm sido propostos para elucidar a fisiopatologia do *delirium*, dentre eles o papel de citocinas pró e anti-inflamatórias, a ativação microglial, a quebra da barreira hemato-encefálica e o desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal. **Conclusão:** No estudo do *delirium* e de sua fisiopatologia, os mecanismos imuno-inflamatórios parecem ter papel importante na sua gênese, contudo, mais estudos são necessários para elucidar melhor esta relação.

Palavras-chave: *Delirium*. Inflamação. Citocinas.

ABSTRACT

Delirium is a severity marker of brain dysfunction. It is prevalent among clinical and surgical patients, with a high impact on morbidity and mortality in distinct scenarios in intensive care patients. **Objective:** To elucidate the most important findings about the pathophysiology of immune-inflammatory pathways of delirium in the literature. **Methods:** Search in the PubMed using the terms: “*delirium*”, “*inflammation*” and “*cytokines*” in the last 5 years, in English idiom. **Results:** Many immune-inflammatory pathways have been proposed to explain delirium. Some of the main pathophysiology mechanisms are: the cytokines, the breakdown of the brain-blood barrier, and a misbalance of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. **Conclusion:** In the study of delirium and its pathophysiology it seems that the immune-inflammatory pathways play a critical role in its genesis, but more studies are needed to better elucidate this relationship.

Keywords: Delirium. Inflammation. Cytokines.

INTRODUÇÃO

O *delirium*, marcador de disfunção orgânica cerebral, também conhecido como estado confusional agudo ou síndrome de insuficiência cerebral está presente de maneira frequente na prática clínica e tem importância prognóstica aumentando morbi-mortalidade em diversos cenários clínicos e cirúrgicos de pacientes internados em unidades de terapia intensiva. *Delirium* é definido pela Sociedade Americana de Psiquiatria mediante o *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1999) como um distúrbio da consciência e da cognição desenvolvido em um curto espaço de tempo, caracterizado por flutuação dos sintomas, e tem sua fisiopatologia relacionada a um desequilíbrio em nível de neurotransmissores, principalmente, nos sistemas

dopaminérgico e colinérgico, sendo este último considerado por muitos como a via fisiopatológica final do *delirium*. Por outro lado, existem evidências de envolvimento dos sistemas GABA e serotoninérgico, além de mecanismos inflamatórios e alterações no estresse oxidativo. O *delirium* é uma das síndromes mais fascinantes da medicina, apesar de ainda ser pouco compreendida.

O *delirium* é uma manifestação comum de disfunção cerebral aguda cuja fisiopatologia envolve uma estreita relação entre o indivíduo, seus fatores precipitantes e predisponentes, como demência e idade avançada. Diversos instrumentos diagnósticos tendo sido utilizados, dentre eles estão o *Confusion Assessment Method (CAM)* e o subtipo *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)* que tem boa acurácia e são factíveis para o uso rotineiro (WONG et al., 2010, PAGE et al., 2009). Sua prevalência chega a variar de 20-80% em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva, sendo importante preditor de diversos desfechos negativos, tais como mortalidade,

Recebido: 30 de setembro de 2011; revisado: 20 de dezembro de 2011.
Correspondência / Correspondence: Ricardo Ávila Chalhub. Rua
Guillard Muniz, nº 135, apto. 103, Pituba. 41810-110. Salvador,
Bahia, Brasil. Tel.: (71) 3034-3559/ 9174-7903. E-mail:
ricardochalhub@yahoo.com.br

declínio funcional, aumento de custos e permanência hospitalar, além de dano cognitivo em longo prazo (ELY et al., 2001; OUIMET et al., 2007; GRIFFITHS et al., 2007). Clinicamente o *delirium* é subdividido em três subtipos: hipoativo, hiperativo e misto. Seus sintomas variam desde apatia e baixa responsividade no subtipo hipoativo, até psicose, inquietação, agitação e labilidade emocional no subtipo hiperativo, tendo o subtipo misto, o mais freqüente, sintomas das duas formas de apresentação anteriores (GIRARD; PANDHARIPANDE; ELY, 2008).

Existe uma relação etiológica entre *delirium* e agressões diretas ao sistema nervoso central (SNC), como trauma crânio encefálico e acidente vascular cerebral (AVC); entre *delirium* e alterações graves nos substratos essenciais à fisiologia do SNC, como hipoxemia e hipoglicemia; e entre *delirium* e alterações eletrolíticas graves, como disnatremias. Entretanto, outras desordens sistêmicas, como uma cistite, por exemplo, em pacientes idosos e predispostos, podem também levar a um estado confusional agudo modificando o seu desfecho prognóstico, com aumento significativo nas taxas de mortalidade. Essas vias metabólicas e fisiopatológicas ainda não estão totalmente elucidadas. Uma das possíveis explicações é a ocorrência de uma resposta imuno-inflamatória aberrante, que em indivíduos normais seria apenas adaptativa (MACLULLICH et al., 2008). O comportamento de um paciente acometido por um processo patológico agudo que leva a um estado inflamatório, nos remete a um grupo de sintomas clássicos, tais como: fadiga, mal estar, prostração, adinamia, febre, além de alteração nas suas funções cognitivas superiores. As citocinas são as responsáveis por tais alterações. Definidas como um grupo heterogêneo de mediadores celulares peptídicos associados à ativação do sistema imune e às respostas inflamatórias; são responsáveis por iniciar, perpetuar e até mesmo regular, para estímulo ou para inibição, esta resposta imuno-inflamatória. Podemos citar como exemplos de citocinas as interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral (TNF) e fatores de transformação do crescimento (TGF), sendo algumas consideradas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF alfa) e outras consideradas antiinflamatórias (IL-RA, IL-4, IL-10, IL-13). Alguns estudos demonstram elevada incidência de *delirium* em pacientes com processos clínicos e cirúrgicos agudos, com níveis séricos elevados de diversos mediadores inflamatórios, inclusive com expressão de citocinas pró e antiinflamatórias, tendo expressivo desenvolvimento de disfunção cerebral aguda. O presente estudo busca elucidar quais as principais alterações imuno-inflamatórias relacionadas ao *delirium* mediante uma revisão não sistemática da literatura publicada nos últimos 5 anos.

METODOLOGIA

Foi realizada busca no banco de dados PubMed utilizando os seguintes unitermos: "*delirium*",

"*inflammation*", e "*cytokines*" nos últimos 5 anos, publicados em idioma inglês. Sumarizamos as evidências encontradas relacionadas à fisiopatologia imuno-inflamatória do *delirium*.

RESULTADOS

A resposta inflamatória está presente em diversas situações clínicas e cirúrgicas associadas ao *delirium*, particularmente quando envolvem destruição tissular ou infecção. O *delirium* é uma frequente manifestação da síndrome de disfunção orgânica múltipla na Sepsis. O gatilho infeccioso inicia a cascata inflamatória através da identificação direta de componentes do microorganismo envolvido na infecção, por exemplo, o lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias gram negativas. Citocinas pró-inflamatórias são ativadas por macrófagos e monócitos, tais como TNF-alfa e IL-1, que por sua vez estimulam outros mediadores responsáveis pelo recrutamento e incremento da resposta inflamatória, tornando o que era então restrito a determinado tecido ou órgão (uma infecção pulmonar, por exemplo), em uma resposta imune sistêmica e disseminada. Pfister et al. (2008) estudaram pacientes sépticos com elevada incidência de *delirium*, cerca de 75%, que tiveram aumento significativo de proteína C reativa (marcador de fase aguda de inflamação), S100 beta (marcador de lesão celular no SNC) e cortisol comparado ao grupo controle. De Rooij et al. (2007), estudaram 185 pacientes com mais de 65 anos admitidos no departamento clínico em hospital geral terciário de Amsterdam, destes 34% desenvolveram *delirium* e tiveram aumentos significativos em IL-6 e IL-8 comparados ao grupo controle.

Num cenário não infeccioso, a cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea é sabidamente relacionada à inflamação sistêmica, ativação de complemento e disfunção orgânica múltipla. Rudolph et al. (2008), evidenciaram aumentos significativos de quimiocinas, sabidamente envolvidas na migração leucocitária para SNC, em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com *by-pass* cardiopulmonar com e sem *delirium*. Neste mesmo estudo, por outro lado, não houve diferença entre as citocinas estudadas nos dois grupos, contudo elas foram medidas tardiamente após 4º dia pós-operatório. Procedimentos sem a utilização de circuito extracorpóreo, por sua vez, geram menos inflamação e menos consequências sistêmicas adversas, porém, ainda assim, evidencia-se disfunção orgânica, inclusive cerebral. Van Munster et al. (2010) estudaram pacientes com fratura de quadril e evidenciaram níveis elevados de cortisol, IL-6 e S100 beta, sendo este último mais forte marcador independente de *delirium*.

O cérebro torna-se vulnerável através da quebra da barreira hemato-encefálica ativada pela resposta inflamatória sistêmica e, apesar do fato de não termos uma confirmação neuropatológica em humanos, a

presença aumentada da proteína S100 beta, marcadora de dano cerebral, é indício do aumento da permeabilidade da barreira supracitada. Fragilizado, o sistema nervoso central ativa os receptores *Toll-like 4* presentes na micróglia ativada, reconhecendo o LPS das bactérias gram negativas, no caso de infecção por este tipo de microorganismo, perpetuando a inflamação (CEREJEIRA et al., 2010). A ativação da micróglia parece ter papel fundamental no processo de inflamação cerebral, com função de apresentação de antígeno, fagocitose, proliferação e liberação de vários mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas e proteases), causando déficits transitórios como *delirium* e persistentes como perda neuronal e demência, contribuindo para a formação de um ciclo vicioso neurodegenerativo (VAN GOOL; BEEK; EIKELENBOOM, 2010). Outra explicação fisiopatológica seria uma alteração na perfusão cerebral induzida por micro-agregados de fibrina, plaquetas e células inflamatórias causando vasoconstrição cerebral via ativação de receptores adrenérgicos alfa-1 e uma disfunção na auto-regulação do fluxo cerebral induzida por disfunção endotelial (GIRARD; PANDHARIPANDE; ELY, 2008). Entretanto, no estudo de Pfister et al. (2008) o fluxo sanguíneo cerebral testado com Doppler transcraniano da artéria cerebral média não diferiu significativamente entre os pacientes estudados, sugerindo um possível mecanismo microvascular sem alteração visível ao estudo *doppler*. Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, como outra explicação fisiopatológica, evidenciada por níveis persistentemente altos de cortisol, estão associadas a estresse e *delirium* em diversos estudos já anteriormente citados (PFISTER et al., 2008; PLASCHKE et al., 2010)

Em estudo de Adamis et al. (2009) a citocina anti- inflamatória IL-1RA e o fator de crescimento insulina-like IGF-1, foram evidenciados como possíveis fatores neuroprotetores, pois o menor nível sérico de ambos foi associado significativamente ao *delirium*.

O uso terapêutico de citocinas também está associado a outras desordens neuropsiquiátricas que não se encaixam no diagnóstico de *delirium*, por exemplo, transtornos de humor, como depressão e mania. Psicose que é um raro sintoma relacionado ao tratamento imuno-modulatório, foi evidenciada em estudo caso controle de pacientes com hepatite C que fizeram uso terapêutico de interferon (IFN) recombinante (QUARANTINI et al., 2006).

CONCLUSÃO

O *delirium*, marcador de disfunção orgânica cerebral, está presente de maneira frequente na prática clínica e tem importância prognóstica aumentando morbi-mortalidade em diversos cenários clínicos e cirúrgicos. A sua fisiopatologia é complexa, pouco estudada e pouco elucidada. Mecanismos imuno-inflamatórios têm sido propostos como fatores

essenciais nesta síndrome e um melhor entendimento destas vias pode trazer benefícios terapêuticos no futuro. Contudo, mais estudos são necessários para melhor compreensão desta relação.

REFERÊNCIAS

- ADAMIS, D. et al. Cytokines and IGF-I in delirious and non-delirious acutely ill older medical inpatients. *Age Ageing*, London, v. 38, n. 3, p. 326-332, May 2009.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *Am. J. Psychiatry*, Arlington, v. 156, suppl. 5, p. 1-20, May 1999.
- CEREJEIRA, J. et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol.*, Berlin, v. 119, n. 6, p. 737-754, Jun. 2010.
- DE ROOIJ, S. E. et al. Cytokines and acute phase response in delirium. *J. Psychosom. Res.*, Oxford, v. 62, n. 5, p. 521-525, May 2007.
- ELY, E. W. et al. The Impact of delirium in the intensive care in the hospital length of stay. *Intensive Care Med.*, New York, v. 27, n. 12, p. 1892-1900, Dec. 2001.
- GIRARD, T. D.; Pandharipande, P. P.; Ely, E. W. Delirium in the intensive care unit. *Crit. Care*, London, v. 12, suppl. 3, p. S3, 2008.
- GRIFFITHS, J. et al. The prevalence of post traumatic stress disorder in survivors of ICU treatment: a systematic review. *Intensive Care Med.*, New York, v. 33, n. 9, p. 1506-1518, Sep. 2007.
- MACLULLICH, A. M. et al. Unraveling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *J. Psychosom. Res.*, Oxford, v. 65, n. 3, p. 229-238, Sep. 2008.
- OUIMET, S. et al. Influence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.*, New York, v. 33, n. 1, p. 66-73, Jan. 2007.
- PAGE, V. J. et al. Routine delirium monitoring in a UK critical care unit. *Crit. Care*, London, v. 13, n. 1, p. R16, 2009.
- PFISTER, D. et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit. Care*, London, v. 12, n. 3, p. R63, 2008.
- PLASCHKE, K. et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukine-6. *Intensive Care Med.*, New York, v. 36, n. 12, p. 2081-2089, Dec. 2010.
- QUARANTINI, L. C. et al. Psychosis during peginterferon-alpha 2a and ribavirin therapy: case report. *Braz. J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 10, n. 6, p. 406-407, Dec. 2006.
- RUDOLPH, J. L. et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, Washington, v. 63, n. 2, p. 184-189, Feb. 2008.
- VAN GOOL, W. A.; VAN DE BEEK, D.; EIKELENBOOM, P. Systemic Infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*, London, v. 375, n. 9716, p. 773-775, Feb. 2010.
- VAN MUNSTER, B. C. et al. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn.*, New York, v. 74, n. 1, p. 18-23, Oct. 2010.
- WONG, C. L. et al. Does this patient have Delirium?: value of bedside instruments. *JAMA*, Chicago, v. 304, n. 7, p. 779-786, Aug. 2010.