

Delirium e deficiência colinérgica

Delirium and Cholinergic Deficiency

Dimitri Gusmão Flôres¹, Lucas de Castro Quarantini²

¹ *Doutorando 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, Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia.*

RESUMO

Introdução: *Delirium* é uma disfunção cerebral aguda, caracterizada por um estado confusional, bastante prevalente em ambiente hospitalar. Apesar de um melhor conhecimento sobre diagnóstico, fatores de riscos e prognóstico, o *delirium* continua sem bases fisiopatológicas claras. Parece existir um papel importante de alguns neurotransmissores na sua gênese, tais como acetilcolina, serotonina, noradrenalina e dopamina. Evidências sugerem que a deficiência de acetilcolina tem papel fundamental na fisiopatologia do *delirium*. **Objetivo:** Revisar a literatura que trata da hipótese da deficiência colinérgica na patogênese do *delirium*. **Metodologia:** Realizado busca no PUBMED com os termos "*delirium*" e "*acetylcholine*" ou "*cholinergic deficiency*". Os artigos selecionados foram analisados e novas buscas foram realizadas através das referências bibliográficas. **Resultado:** Descrição de evidências que envolvam o sistema colinérgico seja por redução na sua síntese, interferência na transmissão, desequilíbrio de neurotransmissores ou deficiência nos níveis séricos, como base fisiopatológica do *delirium*. **Conclusão:** A hipótese da deficiência colinérgica parece ter fundamental importância na origem do *delirium*. **Palavras-chave:** *Delirium*. Acetilcolina. Receptores colinérgicos.

ABSTRACT

Introduction: Delirium is an acute brain dysfunction, characterized by a confusional state, with high prevalence in the hospital. Despite of more information on diagnosis, prognosis and risk factors, delirium pathophysiology is still not clear. There seems to be a role of some neurotransmitters such as acetylcholine, serotonin, norepinephrine and dopamine. Evidence suggests that a deficiency of acetylcholine plays a key role in the pathophysiology of delirium. **Objective:** To review the literature about the cholinergic deficiency in the genesis of delirium. **Methods:** PubMed search was performed with the terms "delirium" and "acetylcholine" or "cholinergic deficiency." The articles were analyzed and further searches were made through the references. **Results:** Description of evidence involving the cholinergic system either by reduction in its synthesis, interference in the transmission, neurotransmitter imbalance or deficiency in the serum, as the pathophysiological basis of delirium. **Conclusion:** The cholinergic deficiency hypothesis seems to have fundamental role in the onset of delirium.

Keywords: Delirium. Acetylcholine. Cholinergic receptors

INTRODUÇÃO

Delirium é um estado confusional agudo caracterizado por alterações globais da atenção e da cognição. Esta entidade clínica foi relatada pela primeira vez há mais de 2000 anos por Hipócrates, descrevendo distúrbios mentais após febre e trauma crânio-encefálico. Desde então o seu entendimento vem em uma crescente, principalmente no que tange a detecção, através de instrumentos diagnósticos, bem validados em diferentes populações, e a importância prognóstica. Observa-se uma alta prevalência em ambiente hospitalar e nas unidades de terapia intensiva (UTI), entre 20 a 80%, variando de acordo com os critérios diagnósticos utilizados e com a gravidade dos

pacientes (MCNICOLL et al., 2003), e está associado com aumento de mortalidade e maior tempo de internamento no hospital (LIN et al., 2004)

No entanto, apesar da melhor identificação dos pacientes com *delirium* e, também, da identificação mais precisa dos fatores de riscos para este quadro, ainda não há certeza sobre os mecanismos patogênicos que desencadeiam esta disfunção cerebral aguda.

Uma das principais hipóteses sobre a fisiopatologia do *delirium* recai sobre a deficiência colinérgica. A acetilcolina tem um importante papel na consciência, na atenção e provavelmente no declínio cognitivo observado nos pacientes com *delirium* (BARTUS et al., 1982), característica que aproxima esta entidade ao quadro de Demência de Alzheimer. Na última década diversos estudos epidemiológicos observaram uma associação do *delirium* com medicações, particularmente medicações anticolinérgicas. Também, tem sido

Recebido: 30 de setembro de 2011; revisado: 20 de dezembro de 2011.
Correspondência / Correspondence: Dimitri Gusmão Flores. Rua Prof. Sabino Silva, nº 273, apto. 801, Jardim Apipema. 40155-250. Salvador, Bahia, Brasil. Tel.: (71) 9996-8535. E-mail: dimitrigusmao@gmail.com

observada uma correlação clínica entre atividade da acetilcolina sérica e o quadro de *delirium* (FLACKER, 1998).

Posto desta forma, o objetivo deste artigo é revisar as evidências sobre o papel da deficiência de acetilcolina na fisiopatologia do *delirium*.

METODOLOGIA

Foi realizada uma busca no PUBMED, utilizando os termos “*delirium*” e “*acetylcholine*” ou “*cholinergic deficiency*”. Inicialmente foram selecionados artigos publicados nos últimos 05 anos, no entanto, esta restrição impossibilitaria a análise de diversos artigos relevantes. Sendo assim, não foram excluídas publicações mais antigas. Os artigos de revisão foram preferencialmente selecionados. Estudos originais com modelos experimentais e ensaios clínicos considerados relevantes também foram utilizados para a realização desta revisão.

O SISTEMA COLINÉRGICO E *DELIRIUM*: QUAIS EVIDÊNCIAS?

A acetilcolina foi descrita pela primeira vez em 1914 por Henry Hallett Dale, através de experimentos com tecido cardíaco. Posteriormente, foi identificada como um neurotransmissor liberado pelo nervo vago. É um éster do ácido acético e da colina e cuja ação é mediada pelos receptores nicotínicos e muscarínicos.

No sistema nervoso central a ativação dos receptores nicotínicos modula funções cognitivas, atenção, memória e aprendizado, enquanto os receptores muscarínicos, distribuídos em todo cérebro, estão mais envolvidos com a gênese do *delirium*. E neste aspecto, o receptor M1, envolvido nas funções cognitivas, de percepção e atenção, são os principais responsáveis. Os outros subtipos de receptores muscarínicos (M2-M5) parecem não ter importância na patogênese do *delirium*.

As primeiras evidências sobre a associação entre *delirium* e drogas ou toxinas anticolinérgicas foram publicadas na década de 1960s com a utilização do uso de algumas medicações, com este efeito, e da planta *Datura suaveolens* (HALL; POPKIN; MCHENRY, 1977). Neste período, estudos em animais e humanos utilizando eletroencefalograma (EEG) detectaram alterações características de *delirium* com exposição a drogas anticolinérgicas. Outro dado que reforça a teoria da deficiência de acetilcolina como mecanismo na gênese do *delirium* é a frequência maior desta manifestação em indivíduos idosos, população que tem como característica redução na liberação de acetilcolina e da função dos receptores muscarínicos (MULLER et al., 1991).

Mais recentemente, alguns estudos epidemiológicos e estudos utilizando drogas anticolinérgicas suportam esta teoria. Han et al. (2001) acompanharam 278 pacientes com idade superior a 65

anos que apresentaram quadro de *delirium* (diagnóstico realizado através da CAM- *Confusion Assessment Method*). Após um tempo de acompanhamento de 12,7 dias (média) observou-se uma maior severidade do *delirium* (através da *Delirium Index*) nos pacientes que utilizaram mais medicações com efeito anticolinérgico, mesmo após ajustes para outras variáveis.

A atividade anticolinérgica sérica (ACS) também pode ser avaliada através da utilização de ligantes dos receptores muscarínicos marcados radioativamente, método desenvolvido por Tune e Coyle (1981). Os mesmos autores observaram uma correlação inversa entre a presença de efeitos adversos extrapiramidais devido ao uso de neuroléptico e a ACS. Com esta ferramenta foi possível observar que o aumento da atividade anticolinérgica correlaciona-se positivamente com a severidade de *delirium* (FLACKER, 1998), além de estar associada com maior incidência de *delirium* em pacientes internados em UTI cirúrgica, pós-cardiotomia e pós-eletroconvulsoterapia.

É importante lembrar que medicações (ou os seus metabólitos) que não são lembrados como drogas anticolinérgicas podem ter este efeito, tais com furosemida, digoxina, ciprofloxacina, prednisolona, através da ligação a receptores muscarínicos e, por tanto, ter associação com *delirium* (TUNE et al., 1992). Estes autores observaram que níveis maiores que 7,5 nM de ACS em pacientes não portadores de demência, no pós-operatório, esteve associado com risco elevado de *delirium*. Estas considerações já levaram a ideia de monitorização frequente da ACS em todo paciente com *delirium*, para identificar possíveis efeitos farmacológicos não esperados. Mesmo em indivíduos sem uso de medicações a ACS esteve associada com *delirium* em uma população de pacientes idosos (MACH et al., 1995), sugerindo assim a presença de substâncias endógenas com importância clínica ou refletindo uma resposta não específica ao estresse (HORI et al., 2011)

Recentemente alguns estudos questionam esta associação entre ACS e *delirium*. Em uma coorte prospectiva com 37 pacientes internados em UTI cirúrgica, na qual 20 pacientes tinham o diagnóstico de *delirium* através da *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit* (CAM-ICU), não foi observada uma diferença significativa no ACS quando comparado com pacientes sem *delirium* (PLASCHKE et al., 2007). Na mesma linha, um estudo com pacientes idosos com idade superior a 80 anos, a ACS não foi considerado um bom biomarcador para o diagnóstico de *delirium* (THOMAS et al., 2008). É possível que a avaliação que a ACS, não identifica, em todos os casos, uma atividade anticolinérgica central.

A acetilcolina parece também ser a ligação do *delirium* desencadeado por resposta inflamatória infecciosa. Estudos experimentais em camundongos produziram, após infusão de baixas doses de lipopolissacarídeo, extensa neuroinflamação e uma redução

importante da atividade da colina acetiltransferase cortical como um marcador de atividade colinérgica (WILLARD; HAUSS-WEGRZYNIAK; WENK, 1999). Por outro lado, a estimulação do nervo vago com a liberação da acetilcolina, promove inibição de citocinas pró-inflamatórias (TNF alfa, IL-1 e IL-6) pelos macrófagos. Surge, desta forma, a ideia de uma via antiinflamatória colinérgica. No cérebro, a micróglia, que expressa receptores nicotínicos, uma vez ativada, atenua a resposta inflamatória *in vitro* (DE SIMONE et al., 2005). Este mecanismo de neuroinflamação, envolvendo acetilcolina e micróglia, é a teoria para explicar as alterações neurocomportamentais, entre elas o *delirium*, que acomete indivíduos com resposta inflamatória e de forma mais exuberante os idosos, pois possuem inadequado controle inibitório colinérgico (VAN GOOL; VAN DE BEEK; EIKELBOOM, 2010).

Alguns relatos de casos de pacientes com quadro de *delirium* secundário a terapia anticolinérgica, suportam a tese que níveis reduzidos de acetilcolina têm importância na gênese do *delirium*. A utilização da fisostigmina, droga com ação parasimpaticomimética, por inibir a acetilcolinesterase, mostrou ser capaz de resolver quadros de *delirium* nestas situações.

A despeito destas evidências favoráveis da hipótese colinérgica, ensaios clínicos têm resultados contraditórios. A utilização de drogas que aumentam os níveis de acetilcolina não determinou benefício na prevenção ou tratamento do *delirium* em alguns estudos. Um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado com placebo, mostrou que a rivastigmina, inibidor da acetilcolinesterase, não foi capaz de evitar episódios de *delirium* em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca (GAMBERINI et al., 2009). Mais recentemente, van Eijk et al. (2010) avaliou o papel da rivastigmina no tratamento de pacientes com *delirium* em UTI. O estudo foi interrompido precocemente após a avaliação de 140 pacientes por não observar benefício na duração do *delirium* e estar associado com aumento, estatisticamente não significativo, de mortalidade. Por outro lado, em um estudo piloto com pacientes com acidente vascular cerebral, o uso de rivastigmina determinou redução da severidade do *delirium* (OLDENBEUVING et al., 2008).

A inibição do sistema colinérgico não depende exclusivamente de drogas, ou de seus metabólitos, e da resposta inflamatória (com o papel de citocinas inflamatórias), mas também, de diversos mecanismos que podem interferir com a síntese da acetilcolina, com o comprometimento das sinapses colinérgicas e o desequilíbrio de ações com outros neurotransmissores.

COMPROMETIMENTO NA SÍNTESE DE ACETILCOLINA

A acetilcolina é sintetizada pelos terminais axonais a partir da colina e da acetilcoenzima A, numa reação enzimática catalisada pela enzima colina acetiltransferase. Assim, qualquer interferência nos

precursores ou nesta via pode determinar redução dos níveis deste neurotransmissor.

Um precursor importante para a síntese de acetilcolina é a acetil coenzima A que é produzido através da quebra da glicose no ciclo do ácido cítrico. Desta forma, situações que determinam diminuição dos níveis de glicose, tais com hipoglicemia ou desnutrição grave, assim como, redução da geração de NADH+ e NADP da niacina, determinam redução colinérgica. Hipoglicemia em modelos experimentais diminuiu a síntese de acetilcolina no córtex e estriado (RATCHESON; BLANK; FERENDILLI, 1981).

Outra via que tem importância na síntese de acetilcolina é a que envolve os doadores do radical metil, tais como os aminoácidos serina e metionina, tendo o folato como cofator. Indivíduos esquizofrênicos têm manifestações neuropsiquiátricas devido à diminuição da transmetilação, assim como foi observado à associação entre episódios de *delirium* e níveis plasmáticos reduzidos de serina e metionina no pós-operatório de cirurgia cardíaca (VAN DER MAST et al., 1996).

A deficiência de folato também pode interferir nas reações de metilação necessárias para as sínteses de fosfolípidos, ácido nucléicos e neurotransmissores. O folato está metabolicamente conectado a colina, ou seja, redução dos níveis séricos de um, determina concentrações reduzidas do outro. Desta, forma a deficiência de folato pode gerar redução na colina e conseqüente queda dos níveis de acetilcolina. A relação metabólica entre folato, colina e acetilcolina vem sendo extensamente reconhecido como importante visto a necessidade destes componentes na plasticidade cerebral e sobre o comportamento. A despeito destas informações, alguns estudos experimentais recentemente publicados questionam esta dependência entre o folato e a colina (CRIVELLO et al., 2010)

DEFICIÊNCIA DE ACETILCOLINA

Diversos distúrbios do metabolismo cerebral podem resultar em deficiência na acetilcolina. Lesões cerebrovasculares e trauma cranioencefálico são exemplos de súbitas liberações de acetilcolina, seguido de uma fase de déficit que pode durar algumas semanas. Em um modelo experimental com camundongos de lesão cerebral focal, o sistema colinérgico foi avaliado com objetivo de identificar alterações temporais neste sistema. Observou-se 24 e 72 horas após o trauma redução na densidade dos receptores muscarínicos da acetilcolina em algumas regiões: hipotálamo, tálamo, tubérculo olfatório, núcleo reticular gigantocelular e córtex motor (DONAT et al., 2008). Este fato talvez explique a incidência elevada de *delirium* neste grupo de doentes.

Outro fato relevante é a observação da redução colinérgica cortical pré e pós-sináptica em sintonia com a densidade de placas amilóides em pacientes idosos

sem demência. Nos casos dos portadores de demência, esta redução é mais significativa (POTTER et al., 2011). Outro dado que justifica a frequência aumentada de *delirium* em idosos.

A liberação de citocinas parece, também, determinar redução dos níveis de acetilcolina por aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, alterando, assim, a neurotransmissão do sistema nervoso central (BROADHURST; WILSON, 2001)

INTERFERÊNCIA NA SINAPSE COLINÉRGICA

Como foi citada anteriormente, a inativação dos receptores muscarínicos, particularmente o subtipo M1, está associado com a gênese do *delirium*. Medicamentos anticolinérgicos e seus metabólitos causam *delirium*, predominantemente, antagonizando de forma competitiva os receptores muscarínicos pós-sinápticos. Algumas outras medicações podem exercer suas ações pré-sinápticas, inibindo a liberação da acetilcolina na fenda sináptica. Esta ação é possível de ser vista, por exemplo, com o uso de opióides que interferem com a abertura dos canais de cálcio, através da ligação de receptores acoplados a proteína G, bloqueando a despolarização terminal pré-sináptica e desta forma a liberação de acetilcolina.

DESEQUILÍBRIO DE NEUROTRANSMISSORES

O sistema colinérgico não é o único que está associado com a fisiopatologia do *delirium*. Existe também uma relação com as outras monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina). Um desequilíbrio destes neurotransmissores pode desencadear um estado confusional agudo. Assim, por exemplo, um excesso de dopamina, geralmente associado com diminuição da acetilcolina, pode gerar *delirium* hiperativo. Agonista dopaminérgico podem causar *delirium* e, por outro lado, antagonista como haloperidol podem ser utilizado para tratar pacientes com *delirium*.

A família de receptores de dopamina (D2) uma vez ativado inibem a síntese de acetilcolina, mostrando claramente uma associação entre os dois neurotransmissores. Assim, disfunção nos receptores D2 está associada com alterações do comportamento e alucinação.

A serotonina também pode contribuir para deficiência de acetilcolina. Pode-se observar em modelos experimentais que a ativação de receptores específicos da serotonina pode, a depender da região do cérebro, diminuir ou aumentar a liberação de acetilcolina (TRZEPACZ, 2002).

Da mesma forma, a noradrenalina pode, atuando com os neurônios dopaminérgicos no mesocórtex, interferir com as vias colinérgicas no córtex pré-frontal.

CONCLUSÃO

Diversos mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia do *delirium*, no entanto, as evidências sugerem que a deficiência colinérgica tem papel fundamental. Por sua vez, qualquer alteração que comprometa esta via final colinérgica, seja por redução na síntese, interferência na transmissão, desequilíbrio de neurotransmissores ou deficiência da acetilcolina pode, isoladamente ou associada, desencadear o quadro de *delirium*.

Particular importância deve ser dada ao uso de drogas com efeitos anticolinérgicos. Estas medicações ou seus metabólitos podem desencadear quadro de *delirium*, além de prolongar os sintomas naqueles que desenvolve este distúrbio e são mantidos com estas medicações.

Maiores evidências são necessárias para a utilização de rotina da ACS com o objetivo de monitorizar possíveis para-efeitos de medicações, principalmente, nos pacientes de maiores riscos.

REFERÊNCIAS

- BARTUS R. T. et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, Washington, v. 217, n. 4558, p. 408-414, Jul. 1982.
- BROADHURST, C.; WILSON, K. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br. J. Psychiatry*, London, v. 179, p. 288-289, Oct. 2001.
- CRIVELLO, N. A. et al. Short-term nutritional folate deficiency in rats has a greater effect on choline and acetylcholine metabolism in the peripheral nervous system than in the brain, and this effect escalates with age. *Nutr. Res.*, New York, v. 30, n. 10, p. 722-730, Oct. 2010.
- DE SIMONE, R. et al. Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures. *J. Neuroinflammation*, London, v. 2, n. 1, p. 4, Jan. 2005.
- DONAT, C. K. et al. Time-dependent alterations of cholinergic markers after experimental traumatic brain injury. *Brain Res.*, Amsterdam, v. 1246, p. 167-177, Dec. 2008.
- FLACKER, J. M. et al. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, Washington, v. 6, n. 1, p. 31-41, 1998.
- GAMBERINI, M. et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery - a randomized controlled trial. *Crit. Care Med.*, New York, v. 37, n. 5, p. 1762-1768, May 2009.
- HALL, R.; POPKIN, M.; MCHENRY, L. Angel's trumpet psychosis: a central nervous system anticholinergic syndrome. *Am. J. Psychiatry*, Arlington, v. 134, n. 3, p. 312-314, Mar. 1977.
- HAN, L. et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 161, n. 8, p. 1099-1105, Apr. 2001.
- HORI, K. et al. Influence of anticholinergic activity in serum on clinical symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*, Basel, v. 63, n. 3, p. 147-153, 2011.
- LIN, S. M. et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.*, New York, v. 32, n. 11, p. 2254-2259, Nov. 2004.

- MACH, J. R. Jr. et al. Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: a preliminary study. **J. Am. Geriatr. Soc.**, New York, v. 43, n. 5, p. 491-495, May 1995.
- MCNICOLL, L. et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. **J. Am. Geriatr. Soc.**, New York, v. 51, n. 5, p. 591-598, May 2003.
- MULLER, W. E. et al. Central cholinergic functioning and aging. **Acta Psychiatr. Scand. Suppl.**, Copenhagen, v. 366, p. 34-39, 1991.
- OLDENBEUVING, A.W. et al. A pilot study of rivastigmine in the treatment of delirium after stroke: a safe alternative. **BMC Neurol.**, London, v. 8, p. 34, Sep. 2008.
- PLASCHKE, K. et al. EEG changes and serum anticholinergic activity measured in patients with delirium in the intensive care unit. **Anaesthesia**, London, v. 62, n. 12, p. 1217-1223, Dec. 2007.
- POTTER, P. E. et al. Pre- and post-synaptic cortical cholinergic deficits are proportional to amyloid plaque presence and density at preclinical stages of Alzheimer's disease. **Acta Neuropathol.**, Berlin, v. 122, n. 1, p. 49-60, Jul. 2011.
- RATCHESON, R. A.; BLANK, A. C.; FERENDILLI, J. A. Regionally selective metabolic effects of hypoglycemia in the brain. **J. Neurochem.**, Oxford, v. 36, n. 6, p. 1952-1958, Jun. 1981.
- THOMAS, C. et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. **BMC Neurosci.**, London, v. 9, p. 86, Sep. 2008.
- TRZEPACZ, P. (Ed.). **The Neuropathophysiology of Delirium**. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- TUNE, L. et al. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means of assessing risk of delirium. **Am. J. Psychiatry**, Arlington, v. 149, n. 10, p. 1393-1394, Oct. 1992.
- TUNE, L.; COYLE, J. T. Acute extrapyramidal side effects: serum levels of neuroleptics and anticholinergics. **Psychopharmacology (Berl.)**, Berlin, v. 75, n. 1, p. 9-15, 1981.
- VAN DER MAST, R.C. et al. Delirium after cardiac surgery: the possible role of tryptophan in relation to other neutral amino acids. In: FILIPPINI, G. A. (Ed.) **Recent Advances in Tryptophan Research**, New York: Plenum Press, 1996. p. 93-96.
- VAN EIJK, M. M. et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. **Lancet**, London, v. 376, n. 9755, p. 1829-1837, Nov. 2010.
- VAN GOOL, W. A.; VAN DE BEEK, D.; EIKELBOOM, P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. **Lancet**, London, v. 375, n. 9716, p. 773-775, Feb. 2010.
- WILLARD, L. B.; HAUSS-WEGRZYNIAK, B.; WENK, G. L. Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. **Neuroscience**, Oxford, v. 88, n. 1, p. 193-200, Jan. 1999.