

Diana Rafaela, Joaquim Cerejeira

## ■ INTRODUÇÃO

O *delirium* é uma perturbação de início agudo e curso flutuante, caracterizada por alteração do estado de consciência, défice de atenção, disfunção cognitiva global e sintomas neuropsiquiátricos e que se manifesta no decurso de uma patologia médica subjacente e/ou da exposição a uma substância. O termo *delirium* é preferível a outras designações frequentemente usadas na prática clínica, como “síndrome confusional” ou “encefalopatia”.

Esta perturbação é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em doentes idosos com patologia médica aguda (e.g., infeção respiratória, hiponatremia) ou submetidos a procedimentos cirúrgicos. O reconhecimento precoce e uma intervenção apropriada reduzem, substancialmente, o prognóstico adverso do *delirium*. Apesar disso, esta síndrome continua a ser subdiagnosticada e considerada erradamente como uma ocorrência inevitável e inócua durante o internamento. Estima-se que a prevalência de *delirium* aumente, significativamente, nos próximos anos, devido ao envelhecimento da população.

## ■ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Atualmente, os critérios de diagnóstico de *delirium* estão definidos pela quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) e pela décima edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) (OMS – Organização Mundial da Saúde, 1992).

No DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), o *delirium* é definido pela presença de défices de atenção (isto é, redução na capacidade de direcionar, focar, manter e mudar a atenção) e do estado de consciência (*awareness*) com redução da capacidade de orientação em relação ao ambiente. Estas alterações associam-se a défices em, pelo menos, um domínio cognitivo (e.g., memória, orientação, linguagem, capacidade visuoespacial ou perceção). Os sintomas desenvolvem-se num curto período de tempo (horas a dias), com flutuações durante o dia, e constituem uma alteração em relação ao estado mental habitual do doente. Esta síndrome não é melhor explicada por uma demência preexistente e não ocorre no contexto de uma alteração grave do estado de consciência, como, por exemplo, no coma (em que não é possível avaliar o nível de atenção e a função cognitiva do indivíduo). Deve haver evidência, a partir da história clínica, exame físico e/ou exames laboratoriais de que os sintomas são causados pelas consequências fisiológicas diretas de uma doença médica, de intoxicação/abstinência de uma substância ou de múltiplas etiologias. A CID-10 (OMS, 1992) requer a presença de cinco características clínicas para o diagnóstico de *delirium*: alteração na atenção e no nível de consciência; distúrbio global da função cognitiva; e alterações psicomotoras, no sono e emocionais.



## CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTAIS

### Inatenção

A atenção é um processo multidimensional que permite ao cérebro focar-se em estímulos do ambiente, manter esse enfoque durante um determinado período de tempo e ter a capacidade de selecionar os estímulos relevantes para o processamento (Ponsford & Kinsella, 1992). De acordo com o DSM-5, uma das características fundamentais do *delirium* é a redução da capacidade para direcionar, focar, manter e mudar a atenção (American Psychiatric Association, 2013). Esta descrição é consistente com o modelo da atenção proposto por Sohlberg & Mateer (1987), que ordena a atenção, hierarquicamente, em cinco níveis: focada; sustentada [vigilância e memória de trabalho (MT)]; seletiva; alternada; e dividida. No entanto, permanece por estabelecer qual o melhor modelo teórico para descrever os défices de atenção no *delirium*, quais as componentes mais afetadas e como devem ser avaliadas na prática clínica.

Os défices de atenção são, habitualmente, determinados durante uma avaliação cognitiva e/ou clínica mais alargada. A inatenção moderada a grave pode ser reconhecida quando o doente se encontra facilmente distrátil por estímulos irrelevantes e revela dificuldades para acompanhar a conversação, sendo necessário repetir as perguntas e redirecioná-lo para o assunto pretendido. No entanto, estados mais ligeiros de inatenção podem passar despercebidos, se o doente não for submetido a uma avaliação cognitiva formal. Vários testes standardizados têm sido usados para medir a atenção (Tieges, Brown & MacLulich, 2014). Embora a maioria dos instrumentos usados para avaliar o *delirium* [e.g., *Confusion Assessment Method* (CAM) e DRS-R98] não especifique a forma de avaliar a atenção, os testes mais usados incluem pedir ao doente para soletrar uma palavra do fim para o início, fazer subtrações sucessivas ou dizer os meses do ano do fim para o início. A utilidade destes testes é limitada em doentes demasiado

sonolentos ou agitados. Além disso, o desempenho nestes testes não se correlaciona, necessariamente, com a avaliação clínica e não são específicos para detetar inatenção, sendo também afetados por défices noutros domínios cognitivos. Os testes de atenção sustentada são os mais úteis para distinguir *delirium* de demência (Tieges, Brown & MacLulich, 2014).

### Alteração do estado de consciência (*awareness*)

Durante um episódio de *delirium*, a perturbação do estado de consciência manifesta-se através de um défice de integração dos estímulos percetivos na experiência cognitiva (em inglês, *awareness*), traduzindo-se numa redução da orientação para o ambiente ou para si próprio. Este défice de *awareness* relaciona-se mas distingue-se do estado de alerta (estar acordado, em vigília), que se refere, por sua vez, à capacidade de o indivíduo responder aos estímulos estando “acordado” (Cavanna *et al.*, 2011). O termo *consciousness*, que abrange *awareness* e *alertness*, foi abandonado pelo DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

## CARACTERÍSTICAS ACESSÓRIAS

Para além das características fundamentais, um episódio de *delirium* acompanha-se por um conjunto vasto de alterações neuropsiquiátricas, que incluem alterações do ciclo sono-vigília, labilidade emocional, sintomas psicóticos (ideias delirantes e/ou alucinações), bem como alterações do comportamento motor. A carfologia (tentar apanhar as roupas ou os lençóis) e a flo-cilação (apanhar algo no ar) são sinais raros, mas a sua presença é altamente sugestiva de *delirium* (Holt *et al.*, 2014). Na prática clínica, é comum classificar-se o episódio de *delirium* de acordo com as características sindromáticas em:

- Hipoativo: sedação, redução do nível de consciência, redução do débito do discurso e lentificação motora;



- Hiperativo: hipervigilância, aumento da atividade motora (inquietação, deambulação, agitação), sintomas psicóticos;
- Misto: combinação de características dos dois subtipos anteriormente mencionados.

Os subtipos mistos e hipoativo são mais prevalentes (55% e 46%, respectivamente) do que o hiperativo (Peterson *et al.*, 2006; Pandharipande *et al.*, 2007a). O subtipo hipoativo está particularmente associado a maior mortalidade, idade avançada, cuidados paliativos, múltiplas comorbidades e maior gravidade clínica, sendo mais frequentemente subdiagnosticado ou erradamente diagnosticado como “depressão” ou “fadiga”. Como os défices cognitivos são semelhantes nos vários subtipos de *delirium*, a detecção poderá ser otimizada com uma avaliação cognitiva sistemática (Leonard *et al.*, 2011).

## ■ EPIDEMIOLOGIA

### FREQUÊNCIA

Em doentes com patologia médica aguda, a prevalência de *delirium* na admissão varia entre 10-31%, com uma incidência de 3-29% de novos casos durante a hospitalização (Ahmed, Leurent & Sampson, 2014). O *delirium* é, também, uma complicação comum em doentes idosos submetidos a intervenções cirúrgicas (até 40%), com taxas mais elevadas associadas a cirurgia urgente após fratura da anca, cirurgia cardíaca e cirurgia vascular (de Castro *et al.*, 2014). Em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), 35-80% dos doentes ventilados e 40-60% dos doentes não ventilados sofrem de *delirium* (Ely *et al.*, 2004; Skrobik, 2009; Thomason *et al.*, 2005).

### PROGNÓSTICO

A ocorrência de um episódio de *delirium* durante a hospitalização está associada a maior

morbilidade e mortalidade, maior tempo de hospitalização, pior recuperação funcional e agravamento de deterioração cognitiva após alta hospitalar (Smith *et al.*, 2015). Este prognóstico adverso foi reportado em diferentes contextos clínicos (Medicina Interna, Cirurgia, UCI) e controlando variáveis relevantes (e.g., número de comorbidades, gravidade da patologia médica aguda, fármacos). Assim, o *delirium* é um fator de risco para institucionalização em doentes com patologia médica (McAvay *et al.*, 2006; Pitakala *et al.*, 2005), submetidos a cirurgia ortopédica (Liang *et al.*, 2014) e após fratura da anca (Krogseth *et al.*, 2014). Em doentes com demência preexistente, um episódio de *delirium* acelera o grau de declínio cognitivo (Fong *et al.*, 2009). Em enfermarias de Medicina Interna, o *delirium* é um fator de risco de mortalidade durante a hospitalização e 1 ano após o internamento (Pitakala *et al.*, 2005; Buurman *et al.*, 2011; Leslie *et al.*, 2005). Em doentes idosos com fratura da anca, cada dia de *delirium* pós-cirúrgico aumenta, em 17%, a probabilidade de morte aos 6 meses (Bellelli *et al.*, 2014a).

## ■ FISIOPATOLOGIA

### FATORES DE RISCO

A maioria dos casos de *delirium*, particularmente em doentes idosos, envolve a interação de múltiplos fatores precipitantes e predisponentes, de acordo com o modelo multifatorial (Inouye, Westendorp & Saczynski, 2014). Os fatores predisponentes são características individuais (e.g., idade avançada, debilidade física, demência preexistente) que tornam o indivíduo mais vulnerável a agressões agudas (fatores precipitantes), como, por exemplo, uma infeção urinária ou um fármaco anticolinérgico (conforme **Quadro 17.1**).



**Quadro 17.1** – Fatores predisponentes e precipitantes de episódios de *delirium*.

| FATORES PREDISPOENTES          | FATORES PRECIPITANTES            |
|--------------------------------|----------------------------------|
| Idade avançada.                | Fármacos e fatores iatrogénicos. |
| Défices cognitivos e demência. | Patologia médica aguda.          |
| Comorbilidades médicas.        | Desregulação metabólica.         |
| Mau estado de saúde em geral.  | Procedimentos cirúrgicos.        |
| Dependência funcional.         | Traumatismos.                    |
| Défices sensoriais.            | Dor não controlada.              |

## NEUROBIOLOGIA DO *DELIRIUM*

Não é fácil estabelecer uma relação fisiopatológica entre os fatores de risco de *delirium* e a disfunção abrupta e global do sistema nervoso central (SNC) que ocorre nesta síndrome. Dados clínicos e neuropatológicos sugerem que um processo degenerativo preexistente aumenta a suscetibilidade do cérebro a agressões agudas, devido a desconexão sináptica, ativação da microglia e redução da função colinérgica (Davis *et al.*, 2015).

### A hipótese neuroinflamatória e da resposta de *stress* aberrante

A estimulação inflamatória periférica [e.g., com interleucina 1 (IL-1) ou lipopolissacarídeo (LPS)] induz uma cascata de alterações funcionais e estruturais em diferentes estruturas do SNC que culminam na ativação da microglia com produção de mediadores inflamatórios (Cerejeira *et al.*, 2010). Em modelos animais, estas alterações estão associadas a disfunção cognitiva e a manifestações comportamentais transitórias (conhecidas como *sickness behavior syndrome*) que se assemelham a um estado de *delirium*. Em doentes com *delirium*, foram reportados níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) (MacDonald *et al.*, 2007; Burkhart *et al.*, 2010; Ritchie *et al.*, 2014) e uma predominância de mediadores pró-inflamatórios no plasma (Cerejeira *et al.*, 2012), embora estes

resultados não tenham sido replicados de forma consistente. O líquido cefalorraquidiano (LCR) de doentes com *delirium* apresenta níveis aumentados de IL-8 (MacLulich *et al.*, 2011) e uma redução de IL-6 (Westhoff *et al.*, 2013). O cérebro de doentes que desenvolveram *delirium* poucas horas antes da morte apresenta um grau mais elevado de ativação microglial e astrocítica, bem como níveis aumentados de IL-6 (Munster *et al.*, 2011).

A fisiopatologia do *delirium* pode envolver, igualmente, uma disfunção na resposta centralizada à infeção ou à lesão aguda através de uma ativação exagerada das vias eferentes, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR). A confirmar esta hipótese da resposta de *stress* aberrante estão os dados de estudos que reportam, consistentemente, níveis elevados de cortisol no plasma e no LCR de doentes com *delirium* em vários contextos médicos e cirúrgicos (MacLulich *et al.*, 2008; Hall, Shenkin & MacLulich, 2011; Cerejeira *et al.*, 2013). No entanto, não é ainda claro se a elevação do cortisol é um fenómeno que resulta de uma disfunção primária do HHSR ou se representa uma ativação secundária deste eixo em resposta a uma reação inflamatória mais intensa.

Dois estudos de proteómica estudaram doentes com *delirium*. Um estudo, realizado com urina de doentes submetidos a cirurgia cardíaca, não encontrou um padrão específico associado a *delirium* (van den Boogaard *et al.*, 2011). O ou-



tro estudo reportou uma expressão desregulada de proteínas no LCR em doentes com *delirium*, em relação a controlos com doença de Alzheimer (DA) ligeira. As proteínas incluíam apolipoproteínas, cromograninas/secretograninas (diminuídas em doentes com *delirium*) e proteínas inflamatórias (aumentadas no *delirium*) (Poljak *et al.*, 2014).

Permanece por determinar em que medida os fenómenos neuroinflamatórios e a desregulação neuroquímica se traduzem nos sintomas cognitivos e comportamentais característicos do *delirium*. Supõe-se que a inatenção resulta de uma comunicação disfuncional entre os córtices pré-frontal e parietais e/ou de alterações na neuromodulação dos neurónios colinérgicos basais (Culley *et al.*, 2014). Um estudo de ressonância magnética funcional (RMf) em repouso durante um episódio de *delirium* demonstrou disrupção na reciprocidade entre o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex cingulado posterior, bem como uma redução da conectividade funcional nas regiões subcorticais (Choi *et al.*, 2012). A inflamação sistémica aguda em animais de idade avançada induz disfunção no hipocampo, inflexibilidade cognitiva (Cunningham & MacLulich, 2013) e défices de atenção/executivos (Culley *et al.*, 2014).

## ■ RASTREIO E RECONHECIMENTO CLÍNICO

O diagnóstico precoce de um episódio de *delirium* é importante para implementar medidas de suporte e remover as causas precipitantes (e.g., uma infeção). De facto, falhar o diagnóstico de *delirium* pode levar a estudos diagnósticos desnecessários, atrasos no diagnóstico de doenças médicas subjacentes e alta inapropriada (Han, Schenelle & Ely, 2014). O diagnóstico correto de *delirium* depende do reconhecimento clínico das suas características fundamentais, de acordo com o DSM (American Psychiatric Association, 2013) ou a CID (OMS, 1992) (ver cima, na secção “Características Clínicas”). No

entanto, o défice de atenção e a redução do nível de consciência (*awareness*) são difíceis de definir e de operacionalizar, exigindo uma monitorização cuidada e continuada do estado mental do doente. Adicionalmente, a atenção e o desempenho cognitivo são particularmente difíceis de avaliar em doentes clinicamente mais graves, o que torna problemática a sua categorização diagnóstica.

## ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO

A estratificação do risco é um método útil para identificar subgrupos de doentes mais suscetíveis de desenvolver *delirium* e para, assim, beneficiar de estratégias preventivas. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos vários instrumentos, para esse efeito, em contexto médico e cirúrgico e em UCI. Os fatores de risco mais frequentemente incluídos são o défice cognitivo, a idade avançada, o abuso de álcool e a dependência na realização das atividades de vida diárias (Jansen *et al.*, 2014; van Meenen *et al.*, 2014). Embora vários destes modelos tenham demonstrado um desempenho muito bom a excelente nas amostras originais, existe pouca concordância entre os vários instrumentos e o seu valor preditivo é baixo quando usados em diferentes amostras (Jansen *et al.*, 2014). Assim, a relevância dos instrumentos de estratificação de risco atualmente existentes está, ainda, por determinar.

## INDICADORES DE DELIRIUM

O National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recomenda a avaliação diária da função cognitiva, da perceção, da função motora e do comportamento social de todos os doentes hospitalizados ou em Unidades de Cuidados Continuados. Alterações recentes em qualquer um destes domínios (diretamente observadas ou reportadas por familiares) que ocorram em horas a dias são indicadoras de *delirium* e requerem uma avaliação específica.



Por exemplo, o doente pode apresentar-se com dificuldades de concentração, ser mais lento a responder e manifestar alucinações, mobilidade reduzida, agitação motora, alterações no apetite e isolamento social (NICE, 2010). O doente deverá ser avaliado por um profissional de saúde treinado no diagnóstico de *delirium*.

## INSTRUMENTOS DE RASTREIO

O rastreio sistemático de *delirium* em doentes idosos hospitalizados é recomendado na prática clínica diária. Assim, vários instrumentos têm sido desenvolvidos para melhorar a deteção de *delirium*, embora só alguns tenham sido adequadamente validados (Wong *et al.*, 2010). Apesar de terem sido desenhados para serem instrumentos de avaliação rápida para uso à cabeceira do doente, a maioria requer treino apropriado e o recurso complementar a outros testes de avaliação cognitiva [(e.g., *Mini Mental State Examination* (MMSE))] ou a uma avaliação clínica detalhada de forma a melhorar a sua sensibilidade e especificidade (Adamis *et al.*, 2010). O instrumento mais usado para rastreio de *delirium* é o CAM, que demonstrou possuir excelentes características psicométricas em relação aos critérios do DSM, se usado por profissionais de saúde devidamente treinados. O CAM tem uma versão para utilização em UCI, permitindo a avaliação de doentes ventilados e incapazes de falar. O algoritmo do CAM tem quatro itens: (i) alterações do estado mental com início agudo e curso flutuante; (ii) inatenção; (iii) pensamento desorganizado; e (iv) alteração do estado de consciência. O diagnóstico de *delirium* baseia-se na presença dos critérios (i) e (ii) juntamente com o (iii) ou (iv). Uma meta-análise recente concluiu que a sensibilidade e a especificidade do CAM são de 82% e 99%, respetivamente (Shi *et al.*, 2013). Isto sugere que os casos de *delirium* podem ser subdiagnosticados se a avaliação se restringir ao uso do CAM, em substituição de um diagnóstico clínico. Deve sublinhar-se que a maioria dos doentes idosos com *deli-*

*rium* não refere, por sua iniciativa, queixas de alterações do estado mental, pelo que o clínico só fará o diagnóstico se procurar ativamente os sintomas de *delirium*, designadamente, através de um instrumento validado (Han, Schnelle & Ely, 2014). Adicionalmente, a sensibilidade do CAM desce para 40%, se aplicado por profissionais sem treino específico (Sands *et al.*, 2010).

Perguntar a um informante fidedigno (amigo ou familiar) se o doente tem estado mais confuso nos últimos dias tem uma sensibilidade e uma especificidade de 80% e 71%, respetivamente, em relação à entrevista psiquiátrica (Sands *et al.*, 2010). O teste “meses do ano ao contrário” parece ser um bom método de rastreio de *delirium*, com uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 91%. Os doentes passam no teste se conseguissem enumerar os meses do ano, por ordem inversa, de dezembro a julho, sem cometer erros. O teste apresenta um desempenho particularmente bom em doentes mais velhos e nos que sofrem de demência (O'Reagan *et al.*, 2014). O teste dos quatro A (4AT) foi construído para permitir a avaliação de doentes que dificilmente podem ser submetidos a testes formais devido a sedação mais intensa e/ou agitação. Este teste engloba quatro itens: (i) alerta; (ii) teste do estado mental abreviado; (iii) meses do ano ao contrário; e (iv) alteração aguda ou flutuação do estado mental. O 4AT possui uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 84% para o diagnóstico de *delirium* em relação aos critérios DSM-IV-TR (Bellelli *et al.*, 2014b). A combinação da avaliação clínica conjugada com a consulta da informação no processo (registos médicos e de enfermagem) pode melhorar a taxa de deteção de *delirium* (Saczynski *et al.*, 2014).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E SOBREPOSIÇÃO CLÍNICA

A distinção diagnóstica entre o *delirium* e outras patologias psiquiátricas é um aspeto crucial da avaliação clínica que coloca, muitas



ezas, dúvidas e problemas ao médico. A apresentação clínica do *delirium*, já de si complexa e variada, é, frequentemente, agravada por outras patologias concomitantes, como a depressão e demência. De facto, 22% dos doentes idosos com fratura da anca têm depressão e, subsequentemente, desenvolvem *delirium* (Radinovic *et al.*, 2014), enquanto a prevalência de *delirium* sobreposto com demência atinge 22-89% (Fick, Gostini & Inouye, 2002). Assim, os sintomas de *delirium* são, muitas vezes, atribuídos a estas patologias comórbidas, o que contribui para o diagnóstico de *delirium* nestes doentes. Se não for tratado, o *delirium* agrava o prognóstico a curto prazo e a longo prazo. Por isso, um aspecto fundamental da avaliação dos doentes idosos hospitalizados é garantir um elevado índice de suspeição para *delirium*. Em caso de dificuldade em distinguir *delirium* de outras condições, a estratégia mais segura é considerar que o doente tem, de facto, *delirium*, até prova em contrário.

Alguns sintomas de *delirium*, tais como os défices de atenção, a alteração do estado de consciência, os défices cognitivos globais e a agitação, podem encontrar-se em doentes com demência, por exemplo, vascular (DV) ou com corpos de Lewy ([Lewy]). O *delirium* hipoativo apresenta, normalmente, características semelhantes às da depressão: isolamento social; apatia; e lentificação.

Vários fatores devem ser considerados para distinguir o *delirium* destas patologias e consequentemente, para o diagnóstico correto. Existe uma diferença temporal entre o *delirium* e as outras duas condições. As manifestações clínicas de *delirium* tendem a apresentar um carácter agudo (horas a poucos dias), enquanto, classicamente, a depressão e a demência desenvolvem-se gradualmente, com uma evolução subaguda (semanas) e crónica (meses a anos), respetivamente. Durante a história natural de uma demência, a maioria dos doentes manifesta um conjunto heterogéneo de fenómenos clínicos que afetam a experiência subjetiva, o conteúdo do pensamento, a percepção e a atividade motora (Cerejeira, Lagarto e Paletova-Landinska, 2012). Estes “sintomas

psicológicos e comportamentais” ou “sintomas neuropsiquiátricos” de demência podem não ser fáceis de distinguir de *delirium* e, de facto, estar intimamente relacionados com *delirium*. Alguns destes sintomas (e.g., deambulação noturna, problemas de sono, comportamento disruptivo) podem ser um sinal e, simultaneamente, um fator de risco de *delirium* (Landreville, Voyer & Carmichael, 2013).

Como parte do processo de diagnóstico, o profissional de saúde deve realizar uma avaliação médica geral, ajustar a medicação e proceder a alterações no meio envolvente, bem como solicitar a realização de exames complementares de diagnóstico e, caso necessário, a colaboração de outras especialidades para identificar (e, posteriormente, remover) os fatores subjacentes ao episódio de *delirium*.

## ■ INTERVENÇÕES PARA PREVENIR E TRATAR DELIRIUM

As estratégias de prevenção de *delirium* têm por objetivo reduzir a probabilidade de *delirium* antes da sua ocorrência. O tratamento do *delirium* refere-se a intervenções cujo objetivo é reduzir a gravidade e a duração dos sintomas em doentes com *delirium*.

### INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

Estas intervenções incluem medidas comportamentais, dispositivos de monitorização, reabilitação, adaptações do meio envolvente, apoio psicológico e social, redução da medicação e alteração de procedimentos (American Geriatrics Society, 2015).

#### Formação sobre *delirium* para profissionais de saúde

Recomenda-se a implementação de programas de formação sobre *delirium* para profissionais de saúde, com o objetivo de melhorar a compreensão da sua epidemiologia, a avaliação, a prevenção e o tratamento (American Geria-



trics Society, 2015). O conteúdo desses programas deve focar-se no reconhecimento de *delirium*, nos instrumentos de rastreio, nos fatores de risco, nas estratégias não farmacológicas e farmacológicas para prevenção e na abordagem terapêutica. A eficácia destes programas pode ser otimizada com estratégias de aquisição de competências e de reforço, que incluem a utilização de enfermeiros de referência, *feedback* sobre o desempenho e a implementação de protocolos (Yanamadala, Wieland & Heflin, 2013).

### Intervenções multifacetadas implementadas por uma equipa interdisciplinar

Os programas de intervenções multifacetadas (IMF) administrados por uma equipa interdisciplinar (que inclui médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde) têm sido fortemente recomendados para a prevenção de *delirium* (American Geriatrics Society, 2015). Adicionalmente, podem ser úteis para o tratamento do *delirium*, embora aqui a força da evidência seja menor. Para implementar uma IMF, deve começar-se por avaliar o doente para identificar (e, depois, modificar) um conjunto de fatores de risco de *delirium* eventualmente presentes. As intervenções podem consistir em mobilização precoce e/ou reabilitação física, estimulação cognitiva e reorientação, suplementação nutricional e hidratação, otimização da função sensorial (e.g., adaptações para défices visuais e auditivos e redução do ruído, da luz excessiva e da privação sensorial), controlo da dor, evitar a utilização de fármacos inapropriados, oxigenação adequada e prevenção de obstipação (Martinez, 2014).

Uma revisão sistemática concluiu que as IMF podem reduzir em 30% as taxas de *delirium*, independentemente do contexto clínico e da existência prévia de demência (Martinez *et al.*, 2015). Atualmente, as orientações do NICE recomendam que os doentes devem ser avaliados nas primeiras 24 horas após o interna-

mento, para identificação de fatores de risco de *delirium*, e subsequente implementação de uma IMF individualizada. Os elementos específicos desta IMF incluem estimulação cognitiva, evitar a desidratação, promoção de um padrão de sono adequado, suporte nutricional e mobilização precoce. Esta estratégia reduz a incidência de *delirium*, bem como a sua duração e gravidade, embora não se tenha traduzido noutros ganhos em saúde, tais como redução da mortalidade ou redução das taxas de institucionalização (Holt, Young & Heseltine, 2013). O modelo de abordagem do *delirium* através de IMF tem sido implementado em unidades especializadas dedicadas a doentes idosos com *delirium*. Esta estratégia de organização dos serviços está associada a uma menor duração de *delirium* e do internamento destes doentes (Chong *et al.*, 2014). No entanto, não existe ainda evidência suficiente para recomendar a implementação de unidades especializadas para doentes com *delirium*. Nas UCI, a redução do grau de sedação e da duração da ventilação mecânica tem sido associada a uma menor prevalência e duração dos episódios de *delirium*, bem como a um melhor prognóstico cognitivo a longo prazo (Hipp & Ely, 2012; Bryczkowski *et al.*, 2014; Collinsworth *et al.*, 2014; Dale *et al.*, 2014).

### INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

A abordagem farmacológica do *delirium* pode ser oportuna, no caso de a agitação psicomotora interferir negativamente com a prestação de cuidados e com o prognóstico do doente (e.g., arrancamento de acessos venosos ou de sondas, agressividade, risco de quedas). Embora não exista um consenso sobre o melhor fármaco que deve ser usado nestes casos nem sobre o momento ideal para iniciar a sua administração, a terapêutica farmacológica precoce (até 24 horas após o diagnóstico de *delirium*) em doentes internados em UCI está associada a melhores resultados do que intervenções tardias (Heymann *et al.*, 2010; Michaud, Thomas & McAllen, 2014).



## Antipsicóticos

O haloperidol é o fármaco preferido para controlar os sintomas de *delirium* hiperativo (Morandi *et al.*, 2013), devido à sua semivida curta, escasso efeito anticolinérgico e propriedades não sedativas. Os antipsicóticos de segunda geração parecem ser alternativas válidas ao haloperidol, existindo vários estudos não controlados e com amostras pequenas que reportam a resolução ou a melhoria dos sintomas de *delirium* sem o surgimento de efeitos adversos relevantes (Bush *et al.*, 2014). Alguns estudos controlados com placebo demonstram que a quetiapina é eficaz na resolução rápida dos sintomas (Tahir *et al.*, 2010; Devlin *et al.*, 2010; Devlin *et al.*, 2011; Maneeton *et al.*, 2013) e que a risperidona reduz a probabilidade de progressão de sintomas de *delirium* (subsindromático) para *delirium* ativo (Hakim, Othman & Naoum, 2012).

Para além do controlo sintomático, os antipsicóticos podem ser úteis para a prevenção de *delirium* (Gosh & Nicholas, 2014). A incidência de *delirium* pós-cirúrgico reduziu-se em 50% com a administração pré-cirúrgica de haloperidol oral (Kaneko *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2012), risperidona (Prakanrattana & Prapittrakool, 2007) ou olanzapina (Larsen *et al.*, 2010), sem maior incidência de efeitos adversos (Hirota & Kishi, 2013). Em doentes submetidos a cirurgia ortopédica, a administração profilática com haloperidol oral em baixa dose não reduziu a incidência de *delirium*, mas a sua intensidade e duração diminuíram em comparação com placebo (Kalisvaart *et al.*, 2005). Em doentes críticos, a eficácia do haloperidol na prevenção de *delirium* não está, ainda, comprovada de forma consistente. Em conclusão, a evidência atual não é suficiente para recomendar a utilização profilática de antipsicóticos em doentes idosos para prevenir *delirium* (American Geriatrics Society, 2015).

## Outros fármacos

Dois estudos aleatorizados e controlados por placebo reportaram que a melatonina reduziu a incidência de *delirium* após artroplastia da anca (Sultan, 2010) e durante a hospitalização de doentes com patologia médica aguda (Al-Aama *et al.*, 2011). Doentes medicados com ramelteon (um agonista da melatonina) apresentaram um risco diminuído de desenvolver *delirium*, em comparação com os que receberam placebo (3% *versus* 32%) (Hatta *et al.*, 2014). A dexmedetomidina é um fármaco agonista  $\alpha_2$  com propriedades sedativas e analgésicas que pode ser usado como complemento ou alternativa às benzodiazepinas (BZD), estando associado a uma menor frequência de *delirium* em doentes ventilados (Pandharipande *et al.*, 2007b; Riker *et al.*, 2009).

O uso de inibidores da acetilcolinesterase na prevenção e no tratamento de *delirium* tem sido descrito em relatos de casos e em estudos realizados em contexto cirúrgico (Slatkin & Rhiner, 2004; Liptzin *et al.*, 2005; Sampson *et al.*, 2007; Marcantonio *et al.*, 2011). No entanto, a rivastigmina esteve associada a aumento de mortalidade em doentes críticos (VanEijk *et al.*, 2010), pelo que todos os fármacos desta classe estão contraindicados na prevenção ou no tratamento de *delirium*.

Uma vez que as BZD podem precipitar ou exacerbar um episódio de *delirium*, esta classe de fármacos não deve ser usada, por rotina, como abordagem terapêutica em doentes com *delirium*. O seu uso está reservado para os casos de *delirium* associados a privação de BZD ou de álcool e em doentes com *delirium* associado a convulsões. Em doentes com agitação grave, as BZD podem ter alguma utilidade quando combinadas com antipsicóticos, mas não quando usadas isoladamente (Bush *et al.*, 2014). Alguns estudos sugerem que as estatinas podem ser eficazes no tratamento e na prevenção de *delirium* em UCI (Katznelson *et al.*, 2009; Page *et al.*, 2014), embora outros estudos não o tenham



confirmado (Cruz *et al.*, 2012; Redelmeier, Thiruchelvam & Daneman, 2008). Vários outros fármacos têm sido testados para prevenção e tratamento de *delirium*, mas a evidência atual é, ainda, muito limitada. Estes incluem metilfenidato (Gagnon, Low & Schreier, 2005), ácido valpróico (Bourgeois *et al.*, 2005), ondansetron (Bayindir *et al.*, 2001; Tagarakis *et al.*, 2012) e gabapentina (Leung *et al.*, 2006).

## ■ CONCLUSÕES

O *delirium* tem vindo a ser cada vez mais reconhecido como uma síndrome neuropsiquiátrica relevante na população idosa, representando um grave problema de saúde pública e para os serviços de saúde. Nos últimos anos, têm sido atingidos alguns progressos no estudo desta perturbação, com o desenvolvimento de instrumentos de avaliação fiáveis para a deteção de *delirium* e para a caracterização da sua psicopatologia. As vias fisiopatológicas têm vindo a ser clarificadas, com a incorporação de dados obtidos a partir de modelos animais em estudos clínicos. Este maior conhecimento poderá vir a traduzir-se no desenvolvimento de novos agentes farmacológicos que reduzam a frequência e a intensidade do *delirium*. No entanto, atualmente, o subdiagnóstico de *delirium* continua a ser um problema sério na prática clínica. O desenvolvimento de biomarcadores sensíveis e específicos que possam ser utilizados em conjugação com a avaliação clínica poderá, num futuro próximo, constituir uma ajuda preciosa para melhorar a validade do diagnóstico. Adicionalmente, a investigação de novos agentes terapêuticos está a progredir para além dos antipsicóticos, com um maior enfoque em alvos moleculares que estão envolvidos na fisiopatologia do *delirium*. Independentemente destes caminhos promissores que estão a ser trilhados, os cuidados de saúde prestados a doentes com *delirium* exigirão sempre elevados níveis de competência clínica.

## ■ BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Adamis, D., Sharma, N., Whelan, P. J. & Macdonald, A. J. (2010). "Delirium scales: A review of current evidence". *Aging Ment Health*, 14(5): 543-55.
- Ahmed, S., Leurent, B. & Sampson, E. L. (2014). "Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: A systematic review and meta-analysis". *Age Ageing*, 43(3): 326-33.
- Al-Aama, T., Brymer, C., Gutmanis, I., Woolmore-Goodwin, S. M., Esbaugh, J. & Dasgupta, M. (2011). "Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial". *Int J Geriatr Psychiatry*, 26(7): 687-94.
- American Geriatrics Society. (2015). "Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults, American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults". *J Am Geriatr Soc.*, 63(1): 142-50.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5<sup>th</sup> Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bayindir, O., Guden, M., Akpinar, B., Sanisoglu, I. & Sagbas, E. (2001). "Ondansetron hydrochloride for the treatment of delirium after coronary artery surgery". *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 121: 176-177.
- Bellelli, G., Mazzola, P., Morandi, A., Bruni, A., Carnevali, L., Corsi, M., Zatti, G., Zambon, A., Corrao, G., Olofsson, B., Gustafson, Y. & Annoni, G. (2014a). "Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture". *J Am Geriatr Soc.*, 62(7): 1335-40.
- Bellelli, G., Morandi, A., Davis, D. H., Mazzola, P., Turco, R., Gentile, S., Ryan, T., Cash, H., Guerini, F., Torpilliesi, T., Del Santo, F., Trabucchi, M., Annoni, G. & MacLulich, A. M. (2014b). "Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: A study in 234 hospitalised older people". *Age Ageing* 43(4): 496-502. Erratum in: *Age Ageing*, 2015, 44(1): 175.
- Bourgeois, J. A., Koike, A. K., Simmons, J. E., Telles, S. & Eggleston, C. (2005). "Adjunctive valproic acid for delirium and/or agitation on a consultation-liaison service: A report of six cases". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 17: 232-238.
- Bryczkowski, S. B., Lopreiato, M. C., Yonclas, P. P., Sacca, J. J. & Mosenthal, A. C. (2014). "Delirium prevention program in the surgical intensive care unit improved the outcomes of older adults". *J Surg Res.*, 190(1): 280-8.
- Burkhart, C. S., Dell-Kuster, S., Gamberini, M., Moekli, A., Grapow, M., Filipovic, M. *et al.* (2010). "Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative *delirium* after cardiac surgery with



- cardiopulmonary bypass". *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 24(4): 555-9.
- Bush, S. H., Kanji, S., Pereira, J. L., Davis, D. H., Currow, D. C., Meagher, D. J., Rabheru, K., Wright, D. K., Bruera, E., Agar, M., Hartwick, M., Gagnon, P. R., Gagnon, B., Breitbart, W., Regnier, L. & Lawlor, P. G. (2014). "Treating an established episode of delirium in palliative care: Expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development". *J Pain Symptom Manage*, 48(2): 231-48.
- Buurman, B. M., Hoogerduijn, J. G., de Haan, R. J., Abu-Hanna, A., Lagaay, A. M., Verhaar, H. J., Schuurmans, M. J., Levi, M. & de Rooij, S. E. (2011). "Geriatric conditions in acutely hospitalized older patients: Prevalence and one-year survival and functional decline". *PLoS One*, 6(11): e26951.
- Cavanna, A. E., Shah, S., Eddy, C. M., Williams, A. & Rickards, H. (2011). "Consciousness: A neurological perspective". *Behav Neurol*, 24(1): 107-16.
- Cerejeira, J., Batista, P., Nogueira, V., Vaz-Serra, A. & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2013). "The stress response to surgery and postoperative delirium: Evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperresponsiveness and decreased suppression of the GH/IGF-1 Axis". *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 26(3): 185-94.
- Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A. & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2010). "The neuroinflammatory hypothesis of delirium". *Acta Neuropathol*, 119(6): 737-54.
- Cerejeira, J., Lagarto, L. & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). "Behavioral and psychological symptoms of dementia". *Front Neurol*, 7; 3: 73.
- Cerejeira, J., Nogueira, V., Luís, P., Vaz-Serra, A. & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). "The cholinergic system and inflammation: Common pathways in delirium pathophysiology". *J Am Geriatr Soc*, 60(4): 669-75.
- Choi, S. H., Lee, H., Chung, T. S., Park, K. M., Jung, Y. C., Kim, S. I. & Kim, J. J. (2012). "Neural network functional connectivity during and after an episode of delirium". *Am J Psychiatry*, 169(5): 498-507.
- Chong, M. S., Chan, M., Tay, L. & Ding, Y. Y. (2014). "Outcomes of an innovative model of acute delirium care: the Geriatric Monitoring Unit (GMU)". *Clin Interv Aging*, 9: 603-12.
- Collinsworth, A. W., Masica, A. L., Priest, E. L., Berryman, C. D., Kouznetsova, M., Glorioso, O. & Montgomery, D. (2014). "Modifying the electronic health record to facilitate the implementation and evaluation of a bundled care program for intensive care unit delirium". *EGEMS*, 2(1): 1121.
- Cruz, J., Tomasi, C., Alves, S. *et al.* (2012). "The incidence of delirium in patients pretreated with statins who remain in an intensive care unit after cardiac surgery". *Rev Bras Ter Intensiva*, 24(1): 52-7.
- Culley, D. J., Snayd, M., Baxter, M. G., Xie, Z., Lee, I. H., Rudolph, J., Inouye, S. K., Marcantonio, E. R. & Crosby, G. (2014). "Systemic inflammation impairs attention and cognitive flexibility but not associative learning in aged rats: Possible implications for delirium". *Front Aging Neurosci*, 6: 107.
- Cunningham, C. & MacLulich, A. M. (2013). "At the extreme end of the psychoneuroimmunological spectrum: Delirium as a maladaptive sickness behaviour response". *Brain Behav Immun*, 28: 1-13.
- Dale, C. R., Kannas, D. A., Fan, V. S., Daniel, S. L., Deem, S., Yanez, N. D. 3<sup>rd</sup>, Hough, C. L., Dellit, T. H. & Treggiari, M. M. (2014). "Improved analgesia, sedation, and delirium protocol associated with decreased duration of delirium and mechanical ventilation". *Ann Am Thorac Soc*, 11(3): 367-74.
- Davis, D. H., Skelly, D. T., Murray, C., Hennessy, E., Bowen, J., Norton, S., Brayne, C., Rahkonen, T., Sulkava, R., Sanderson, D. J., Rawlins, J. N., Bannerman, D. M., MacLulich, A. M. & Cunningham, C. (2015). "Worsening cognitive impairment and neurodegenerative pathology progressively increase risk for delirium". *Am J Geriatr Psychiatry*, 23(4): 403-15.
- de Castro, S. M., Ünlü, Ç., Tuynman, J. B., Honig, A., van Wagenveld, B. A., Steller, E. P. & Vrouenraets, B. C. (2014). "Incidence and risk factors of delirium in the elderly general surgical patient". *Am J Surg*, 208(1): 26-32.
- Devlin, J. W., Roberts, R. J., Fong, J. J. *et al.* (2010). "Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium": A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study". *Crit Care Med*, 38: 419-427.
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Riker, R. R. *et al.* (2011). "Impact of quetiapine on resolution of individual delirium symptoms in critically ill patients with delirium: A post-hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study". *Crit Care*.
- Ely, E. W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S. M., Harrell, F. E. Jr., Inouye, S. K., Bernard, G. R. & Dittus, R. S. (2004). "Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit". *JAMA*, 291(14): 1753-62.
- Fick, D. M., Agostini, J. V. & Inouye, S. K. (2000). "Delirium superimposed on dementia: A systematic review". *J Am Geriatr Soc*, 50(10): 1723-32.
- Fong, T. G., Jones, R. N., Shi, P., Marcantonio, E. R., Yap, L., Rudolph, J. L., Yang, F. M., Kiely, D. K. & Inouye, S. K. (2009). "Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease". *Neurology*, 72(18): 1570-5.



- Gagnon, B., Low, G. & Schreier, G. (2005). "Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: A prospective clinical study". *J Psychiatry Neurosci.*, 30: 100-107.
- Gosch, M. & Nicholas, J. A. (2014). "Pharmacologic prevention of postoperative delirium". *Z Gerontol Geriatr.*, 47(2): 105-9.
- Hakim, S. M., Othman, A. I. & Naoum, D. O. (2012). "Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: A randomized trial". *Anesthesiology*, 116: 987-997.
- Hall, R. J., Shenkin, S. D. & MacLullich, A. M. (2011). "A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium". *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 32(2): 79-93.
- Han, J. H., Schnelle, J. F. & Ely, E. W. (2014). "The relationship between a chief complaint of 'altered mental status' and delirium in older emergency department patients". *Acad Emerg Med.*, 21(8): 937-40.
- Hatta, K., Kishi, Y., Takeuchi, T., Wada, K., Odawara, T., Usui, C., Machida, Y., Nakamura, H. & DELIRIA-J Group. (2014). "The predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48: 26-31.
- Heymann, A., Radtke, F., Schiemann, A., Lütz, A., MacGuill, M., Wernecke, K. D. & Spies, C. (2010). "Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients". *J Int Med Res.*, 38(5): 1584-95.
- Hipp, D. M. & Ely, E. W. (2012). "Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients". *Neurotherapeutics*, 9(1): 158-75.
- Hirota, T. & Kishi, T. (2013). "Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis". *J Clin Psychiatry*, 74(12): e1136-44.
- Holt, R., Teale, E. A., Mulley, G. P. & Young, J. (2014). "A prospective observational study to investigate the association between abnormal hand movements and delirium in hospitalised older people". *Age and Ageing*, 0: 1-4.
- Holt, R., Young, J. & Heseltine, D. (2013). "Effectiveness of a multi-component intervention to reduce delirium incidence in elderly care wards". *Age Ageing*, 42(6): 721-7.
- Inouye, S. K., Westendorp, R. G. & Saczynski, J. S. (2014). "Delirium in elderly people". *Lancet*, 383(9920): 911-22.
- Jansen, C. J., Absalom, A. R., de Bock, G. H., van Leeuwen, B. L. & Izaks, G. J. (2014). "Performance and agreement of risk stratification instruments for postoperative delirium in persons aged 50 years or older". *PLoS One*, 9(12): e113946.
- Kalisvaart, K. J., de Jonghe, J. F., Bogaards, M. J., Vre-eswijk, R., Egberts, T. C., Burger, B. J., Eikelenboom, P. & van Gool, W. A. (2005). "Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: A randomized placebo-controlled study". *J Am Geriatr Soc.*, 53(10): 1658-66.
- Kaneko, T., Cai, J., Ishikura, T., Kobayashi, M., Nakatani, T. & Kaibara, N. (1999). "Prophylactic consecutive administration of haloperidol can reduce the occurrence of postoperative delirium in gastrointestinal surgery". *Yonago Acta Med*, 42: 179-184.
- Katznelson, R., Djaiani, G. N., Borger, M. A. et al. (2009). "Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery". *Anesthesiology*.
- Krogseth, M., Wyller, T. B., Engedal, K. & Juliebo, V. (2014). "Delirium is a risk factor for institutionalization and functional decline in older hip fracture patients". *J Psychosom Res.*, 76(1): 68-74.
- Landreville, P., Voyer, P. & Carmichael, P. H. (2013). "Relationship between delirium and behavioral symptoms of dementia". *Int Psychogeriatr.*, 25(4): 635-43.
- Larsen, K. A., Kelly, S. E., Stern, T. A., Bode, R. H. Jr., Price, L. L., Hunter, D. J., Gulczynski, D., Bierbaum, B. E., Sweeney, G. A., Hoikala, K. A., Cotter, J. J. & Potter, A. W. (2010). "Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: A randomized, controlled trial". *Psychosomatics*, 51(5): 409-18.
- Leonard, M., Donnelly, S., Conroy, M., Trzepacz, P. & Meagher, D. J. (2011). "Phenomenological and neuropsychological profile across motor variants of delirium in a palliative-care unit". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 23(2): 180-8.
- Leslie, D. L., Zhang, Y., Holford, T. R., Bogardus, S. T., Leo-Summers, L. S. & Inouye, S. K. (2005). "Premature death associated with delirium at 1-year follow-up". *Arch Intern Med.*, 165(14): 1657-62.
- Leung, J. M., Sands, L. P., Rico, M. et al. (2006). "Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients". *Neurology*, 67: 1251-1253.
- Liang, C. K., Chu, C. L., Chou, M. Y., Lin, Y. T., Lu, T., Hsu, C. J., Chen, L. K. (2014). "Interrelationship of postoperative delirium and cognitive impairment and their impact on the functional status in older patients undergoing orthopaedic surgery: A prospective cohort study". *PLoS One*, 9(11): e110339.
- Liptzin, B., Laki, A., Garb, J. L., Fingerioth, R. & Krushell, R. (2005). "Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium". *Am J Geriatr Psychiatry*, 13: 1100-1106.
- Macdonald, A., Adamis, D., Treloar, A. & Martin, F. (2007) "C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it". *Age Ageing*, 36(2): 222-5.



- MacLulich, A. M., Edelshain, B. T., Hall, R. J., de Vries, A., Howie, S. E., Pearson, A., Middleton, S. D., Gillies, F., Armstrong, I. R., White, T. O., Cunningham, C., de Rooij, S. E. & van Munster, B. C. (2011). "Cerebrospinal fluid interleukin-8 levels are higher in people with hip fracture with perioperative delirium than in controls". *J Am Geriatr Soc.*, 59(6): 1151-3.
- MacLulich, A. M., Ferguson, K. J., Miller, T., de Rooij, S. E. & Cunningham, C. (2008). "Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses". *J Psychosom Res.*, 65(3): 229-38.
- Maneeton, B., Maneeton, N., Srisurapanont, M. & Chittawatanarat, K. (2013). "Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: A double-blind, randomized, controlled trial". *Drug Des Devel Ther.*, 7: 657-67.
- Marcantonio, E. R., Palihnich, K., Appleton, P. & Davis, R. B. (2011). "Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture". *J Am Geriatr Soc.*, 259(Suppl. 2): S282-S288.
- Martinez, F., Tobar, C. & Hill, N. (2015). "Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature". *Age Ageing*, 44(2): 196-204.
- McAvay, G. J., Van Ness, P. H., Bogardus, S. T. Jr., Zhang, Y., Leslie, D. L., Leo-Summers, L. S. & Inouye, S. K. (2006). "Older adults discharged from the hospital with delirium: 1-year outcomes". *J Am Geriatr Soc.*, 54(8): 1245-50.
- Michaud, C. J., Thomas, W. L. & McAllen, K. J. (2014). "Early pharmacological treatment of delirium may reduce physical restraint use: A retrospective study". *Ann Pharmacother.*, 48(3): 328-34.
- Morandi, A., Davis, D., Taylor, J. K., Bellelli, G., Olofsson, B., Kreisel, S., Teodorczuk, A., Kamholz, B., Hasemann, W., Young, J., Agar, M., de Rooij, S. E., Meagher, D., Trabucchi, M. & MacLulich, A. M. (2013). "Consensus and variations in opinions on delirium care: A survey of European delirium specialists". *Int Psychogeriatr.*, 25(12): 2067-75.
- Munster, B. C., Aronica, E., Zwinderman, A. H., Eikelenboom, P., Cunningham, C. & Rooij, S. E. (2011). "Neuroinflammation in delirium: A post-mortem case-control study". *Rejuvenation Res.*, 14(6): 615-22.
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010). *Clinical Guideline 103 – Delirium*. London: NICE.
- O'Regan, N. A., Ryan, D. J., Boland, E., Connolly, W., McGlade, C., Leonard, M., Clare, J., Eustace, J. A., Meagher, D. & Timmons, S. (2014). "Attention! A good bedside test for delirium?". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(10): 1122-31.
- Page, V. J., Davis, D., Zhao, X. B., Norton, S., Casarin, A., Brown, T., Ely, E. W. & McAuley, D. F. (2014). "Statin use and risk of delirium in the critically ill". *Am J Respir Crit Care Med.*, 189(6): 666-73.
- Pandharipande, P., Cotton, B. A., Shintani, A., Thompson, J., Costabile, S., Truman Pun, B., Dittus, R. & Ely, E. W. (2007a). "Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients". *Intensive Care Med.*, 33(10): 1726-31. Erratum in: *Intensive Care Med.*, 2007, 33(10): 1860.
- Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Herr, D. L., Maze, M., Girard, T. D., Miller, R. R., Shintani, A. K., Thompson, J. L., Jackson, J. C., Deppen, S. A., Stiles, R. A., Dittus, R. S., Bernard, G. R. & Ely, E. W. (2007b). "Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial". *JAMA*, 298(22): 2644-53.
- Peterson, J. F., Pun, B. T., Dittus, R. S., Thomason, J. W., Jackson, J. C., Shintani, A. K. *et al.* (2006). "Delirium and its motoric subtypes: A study of 614 critically ill patients". *J Am Geriatr Soc.*, 54(3): 479-84.
- Pitkala, K. H., Laurila, J. V., Strandberg, T. E. & Tilvis, R. S. (2005). "Prognostic significance of delirium in frail older people". *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 19(2-3): 158-63.
- Poljak, A., Hill, M., Hall, R. J., MacLulich, A. M., Raftery, M. J., Tai, J., Yan, S. & Caplan, G. A. (2014). "Quantitative proteomics of delirium cerebrospinal fluid". *Transl Psychiatry*, 4: e477.
- Ponsford, J. & Kinsella, G. (1992). "Attentional deficits following closed-head injury". *J Clin Exp Neuropsychol.*, 14(5): 822-38. Erratum in: *J Clin Exp Neuropsychol.*, 1995, 17(4): 640.
- Prakanrattana, U. & Prapaitrakool, S. (2007). "Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery". *Anaesth Intensive Care*, 35(5): 714-9.
- Radinovic, K. S., Markovic-Denic, L., Dubljanin-Raspopovic, E., Marinkovic, J., Jovanovic, L. B. & Bumbasirevic, V. (2014). "Effect of the overlap syndrome of depressive symptoms and delirium on outcomes in elderly adults with hip fracture: A prospective cohort study". *J Am Geriatr Soc.*, 62(9): 1640-8.
- Redelmeier, D., Thiruchelvam, D. & Daneman, N. (2008). "Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins". *CMAJ*, 179(7): 645-52.
- Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M. *et al.* (2009). "Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial". *JAMA*, 301:4 89-499.
- Ritchie, C. W., Newman, T. H., Leurent, B. & Sampson, E. L. (2014). "The association between C-re-



- active protein and delirium in 710 acute elderly hospital admissions". *Int Psychogeriatr*, 26(5): 717-24.
- Saczynski, J. S., Kosar, C. M., Xu, G., Puelle, M. R., Schmitt, E., Jones, R. N., Marcantonio, E. R., Wong, B., Isaza, I. & Inouye, S. K. (2014). "A tale of two methods: Chart and interview methods for identifying delirium". *J Am Geriatr Soc*, 62(3): 518-24.
- Sampson, E. L., Raven, P. R., Ndhlovu, P. N., Vallance, A., Garlick, N., Watts, J., Blanchard, M. R., Bruce, A., Blizzard, R. & Ritchie, C. W. (2007). "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement". *Int J Geriatr Psychiatry*, 22(4): 343-9.
- Sands, M. B., Dantoc, B. P., Hartshorn, A., Ryan, C. J. & Lujic, S. (2010). "Single Question in Delirium (SQiD): Testing its efficacy against psychiatrist interview, the Confusion Assessment Method and the Memorial Delirium Assessment Scale". *Palliat Med*, 24(6): 561-5.
- Shi, Q., Warren, L., Saposnik, G. & Macdermid, J. C. (2013). "Confusion assessment method: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy". *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9:1359-70.
- Skrobik, Y. (2009). "Delirium prevention and treatment". *Crit Care Clin*, 25(3): 585-591.
- Slatkin, N. & Rhiner, M. (2004). "Treatment of opioid-induced delirium with acetylcholinesterase inhibitors: a case report". *J Pain Symptom Manage*, 27: 268-273.
- Smith, P. J., Rivelli, S. K., Waters, A. M., Hoyle, A., Durham, M. T., Reynolds, J. M., Flowers, M., Davis, R. D., Palmer, S. M., Mathew, J. P. & Blumenthal, J. A. (2015). "Delirium affects length of hospital stay after lung transplantation". *J Crit Care*, 30(1): 126-9.
- Sohlberg, M. M. & Mateer, C. C. (1987). "Effectiveness of an attention-training program". *J Clin Experimental Neuropsychol*, 9(2): 117-130.
- Sultan, S. S. (2010). "Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly". *Saudi J Anaesth*, 4: 169-173.
- Tagarakis, G. I., Voucharas, C., Tsolaki, F. et al. (2012). "Ondasetron versus haloperidol for the treatment of postcardiotomy delirium: A prospective, randomized, double-blinded study". *J Cardiothorac Surg*, 7: 25.
- Tahir, T. A., Eeles, E., Karapareddy, V., Muthuvelu, P., Chapple, S., Phillips, B., Adyemo, T., Farewell, D. & Bisson, J. I. (2010). "A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium". *J Psychosom Res*, 69(5): 485-90.
- Thomason, J. W., Shintani, A., Peterson, J. F., Pun, B. T., Jackson, J. C. & Ely, E. W. (2005). "Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: A prospective analysis of 261 non-ventilated patients". *Crit Care*, 9(4): R375-81.
- Tieges, Z., Brown, L. J. & MacLulich, A. M. (2014). "Objective assessment of attention in delirium: A narrative review". *Int J Geriatr Psychiatry* 29(12): 1185-97.
- van den Boogaard, M., van Swelm, R. P., Russel, F. G., Heemskerk, S., van der Hoeven, J. G., Masereeuw, R. & Pickkers, P. (2011). "Urinary protein profiling in hyperactive delirium and non-delirium cardiac surgery ICU patients". *Proteome Sci*, 9: 13.
- van Eijk, M. M., Roes, K. C., Honing, M. L., Kuiper, M. A., Karakus, A., van der Jagt, M., Spronk, P. E., van Gool, W. A., van der Mast, R. C., Kesecioglu, J. & Slooter, A. J. (2010). "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*, 376(9755): 1829-37.
- van Meenen, L. C., van Meenen, D. M., de Rooij, S. E. & der Riet, G. (2014). "Risk prediction models for postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis". *J Am Geriatr Soc*, 62(12): 2383-90.
- Wang, W., Li, H. L., Wang, D. X., Zhu, X., Li, S. L., Yao, G. Q., Chen, K. S., Gu, X. E. & Zhu, S. N. (2012). "Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial". *Crit Care Med*, 40(3): 731-9.
- Westhoff, D., Witlox, J., Koenderman, L., Kalisvaart, K. J., de Jonghe, J. F., van Stijn, M. F., Houdijk, A. P., Hoogland, I. C., MacLulich, A. M., van Westerloo, D. J., van de Beek, D., Eikelenboom, P. & van Gool, W. A. (2013). "Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients". *J Neuroinflammation*, 10: 122.
- Wong, C. L., Holroyd-Leduc, J., Simel, D. L. & Straus, S. E. (2010). "Does this patient have delirium?: Value of bedside instruments". *JAMA*, 304(7): 779-86.
- OMS – Organização Mundial da Saúde. (1992). "Mental and behavioral disorders (F00-F99)". *The International Classification of Diseases (ICD-10)*, 10<sup>th</sup> Edition. Geneva: World Health Organization.
- Yanamadala, M., Wieland, D. & Heflin, M. T. (2013). "Educational interventions to improve recognition of delirium: A systematic review". *J Am Geriatr Soc*, 61(11): 1983-93.



*Elisabete Albuquerque, Pedro Sá Esteves, Joaquim Cerejeira*

## ■ INTRODUÇÃO

Desde que, em 1838, Esquirol utilizou, pela primeira vez, o termo “demência”, literalmente “sem mente”, ou, já no início do século XX, Alois Alzheimer descreveu os achados histopatológicos da doença epónima, muitas descobertas vieram contribuir para uma melhor compreensão desta entidade.

Durante muitos anos, a deterioração cognitiva foi tida como fisiológica e decorrente de um processo de envelhecimento natural. Hoje, sabemos que, muito embora o envelhecimento se acompanhe de um declínio gradual, não patológico, de determinadas capacidades cognitivas, há indivíduos que apresentam défices cognitivos que não são esperados para a idade, sendo um indicador de patologia, mais, frequentemente, de doença de Alzheimer (DA).

Até há pouco tempo, a demência representava uma categoria diagnóstica, definindo-se, de acordo com o sistema de classificação DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), por: (i) défices cognitivos em múltiplos domínios, sendo a memória, obrigatoriamente, afetada; (ii) declínio funcional; e (iii) presença dos défices não exclusivamente durante episódios de *delirium*.

O DSM-5, publicado, em maio de 2013, pela American Psychiatric Association, introduz alterações importantes em relação à edição anterior. Assim, na nova classificação, a demência passa a estar incluída nas “perturbações neurocognitivas *major*”, caracterizadas pela “evidência de um declínio cognitivo significativo em relação a um nível prévio de desempenho num ou

mais domínios cognitivos”, que incluem atenção complexa, funções executivas (FE), aprendizagem e memória, linguagem, capacidade perceptivomotora e cognição social, pelo que o défice de memória deixa de ser essencial ao diagnóstico.

O conceito de défice cognitivo ligeiro (DCL) foi, originalmente, criado para designar situações de declínio cognitivo intermédias entre o envelhecimento normal e a demência propriamente dita. À data, os critérios propostos pela MCADRC para o seu diagnóstico incluíam: (i) queixas mnésicas, de preferência, corroboradas por um informante; (ii) défices mnésicos objetiváveis; (iii) preservação da função cognitiva global; (iv) ausência de rebote funcional; e (v) exclusão de demência.

Mais recentemente, o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) incluiu o DCL nas “perturbações neurocognitivas *minor*”, caracterizadas por um declínio cognitivo modesto, que não interfere com a capacidade de desempenho das atividades do dia a dia. No DCL, o compromisso cognitivo pode afetar um ou mais domínios e, tal como o que acontece na perturbação neurocognitiva *major*, não é mandatório que a memória esteja afetada.

Não existem, de momento, critérios internacionais para o diagnóstico de DCL, e a sua posição na nosologia psiquiátrica é, ainda, muito controversa.

## ■ ETIOLOGIA E ASPETOS EPIDEMIOLÓGICOS

O DCL é uma condição intermédia entre o declínio cognitivo associado ao envelhecimento



e formas incipientes de demência, particularmente, de DA.

Nos indivíduos com DCL, a taxa de conversão anual para demência foi estimada em cerca de 12% (Morris *et al.*, 2001), sendo muito superior à taxa encontrada na população geral, que é de 1-2% (Petersen *et al.*, 2001).

A taxa anual de progressão para DA nas formas amnésicas do DCL ronda os 6,5%, enquanto as formas não amnésicas evoluem, habitualmente, para outros tipos de demência (Petersen, 2004). Embora o subtipo amnésico do DCL seja considerado uma fase prodrômica da DA, nem todos os pacientes com este diagnóstico desenvolverão quadros demenciais.

A prevalência do défice cognitivo ligeiro na população com mais de 65 anos varia entre 10-20%, dependendo das características da amostra e dos critérios diagnósticos utilizados (Petersen *et al.*, 2010).

No que se refere a diferenças entre sexos, na mulher a incidência de DCL é maior em idades mais avançadas e no homem a incidência de formas não amnésicas é superior (Roberts *et al.*, 2012).

Alguns grupos de estudo procuraram avaliar diferenças de prevalência entre os sexos, mas os resultados não foram consistentes.

Em termos histopatológicos, indivíduos com DCL apresentam lesões do hipocampo e de áreas adjacentes características da DA (Kordowe *et al.*, 2001) e perfis genéticos semelhantes aos doentes com DA, destacando-se uma maior prevalência do alelo 4 da apolipoproteína.

## ■ APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Existem diferentes subtipos de DCL, definidos em função do padrão de défices observado (e.g., amnésico/não amnésico, envolvimento de um ou múltiplos domínios). Alguns estudos de *follow-up* sugerem que os diferentes subtipos de DCL podem representar fases iniciais de doenças neurodegenerativas distintas. A forma de apresentação do quadro tem, por conseguinte, um

valor preditivo/prognóstico quanto à progressão dos défices.

O DCL de tipo amnésico define-se pela afecção da memória, enquanto o DCL de tipo não amnésico implica limitações noutros domínios cognitivos (linguagem, capacidade visuoespacial ou FE), com preservação da memória.

A forma amnésica do DCL é considerada uma fase prodrômica da DA, enquanto as formas não amnésicas têm uma maior probabilidade de evoluir para outras formas de demência.

Muito embora as queixas mnésicas sejam frequentes entre a população de idosos saudáveis, não devem ser negligenciadas, na medida em que sinalizam indivíduos com risco aumentado de desenvolver DCL ou demência.

Há, até, quem considere a existência de um *continuum* de três estádios clínicos na DA: défices mnésicos subjetivos; défice cognitivo ligeiro; e demência propriamente dita.

Curiosamente, à medida que a doença evolui, o doente vai perdendo a crítica para os seus défices (anosognosia) e as queixas mnésicas deixam de ser referidas.

Indivíduos cujo quadro de apresentação do DCL inclui defeitos em testes dependentes do lobo frontal, associados a sintomas de apatia, desinibição, irritabilidade e descuido, têm maior probabilidade de desenvolverem demência frontotemporal (DFT). A avaliação neuroimagemológica destes doentes é concordante, com evidência de atrofia frontotemporal (de Mendonça *et al.*, 2004).

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O declínio cognitivo sem demência pode estar presente em várias condições médicas, neurológicas e de abuso de substâncias. Isto vai ao encontro do conceito de “perturbação neurocognitiva ligeira” do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), entretanto abandonado, que se definia pelo aparecimento de uma deficiência na atividade cognitiva, secundária a um estado físico geral.



Também a “perturbação cognitiva ligeira” da CID-10 (World Health Organization, 1994) pretende incluir situações médicas que comportam declínio cognitivo sem demência. Obviamente, se a intercorrência médica for ultrapassada, o défice cognitivo desaparece.

É igualmente importante, no diagnóstico diferencial do DCL, o conceito de “declínio cognitivo relacionado com a idade”, introduzido no DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), que descreve as limitações cognitivas decorrentes do envelhecimento fisiológico e, por conseguinte, expectáveis para a idade.

## ■ AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Perante uma suspeita de DCL, é fundamental a exclusão de causas reversíveis de declínio cognitivo sem demência (e.g., hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, iatrogenia medicamentosa, depressão).

Depois de excluídas as causas orgânicas, responsáveis ou agravantes do quadro, recomenda-se a aplicação de um teste de rastreio breve [e.g. *Mini Mental State Examination* (MMSE)], assumindo-se que uma pontuação normal, ajustada à idade e à escolaridade, traduza um estado cognitivo geral relativamente conservado.

A avaliação neuropsicológica permite objetivar a deterioração cognitiva do doente. Na caracterização de eventuais défices mnésicos, por exemplo, a evocação de material verbal mostrou ser uma medida sensível na distinção entre envelhecimento normal e DCL ou DA em fase inicial.

Para que se possa falar em DCL, o rebate funcional dos défices cognitivos deve ser limitado ou, mesmo, inexistente. Para a avaliação deste parâmetro, existem escalas de funcionalidade que podem ser aplicadas ao doente e ao cuidador (e.g., Inventário de Atividades da Vida Diária).

Embora o diagnóstico de DCL seja clínico, existem biomarcadores neuroimagiológicos e periféricos que podem aumentar a fiabilidade do diagnóstico, destacando-se os doseamentos de

proteína tau e Ab no líquido cefalorraquidiano (LCR) a genotipagem da apolipoproteína e determinados padrões imagiológicos obtidos através da tomografia computadorizada (TC) ou da ressonância magnética (RM) (e.g., volumetria do hipocampo).

## ■ CONCLUSÕES

Até ao momento, não existem fármacos aprovados para o tratamento do DCL. Apesar de tudo, no âmbito da DA, está em curso uma série de ensaios clínicos com potenciais fármacos modificadores da doença, sendo a fase do DCL o alvo preferencial da sua atuação.

Programas de treino cognitivo foram associados a efeitos modestos na melhoria de queixas mnésicas.

O controlo dos fatores de risco vascular está indicado, sobretudo, nos casos de DCL em que há suspeita de patologia vascular subjacente.

Embora diversos estudos epidemiológicos sugiram uma redução do risco de progressão para demência em doentes medicados com anti-hipertensores, antilipídicos, antioxidantes, anti-inflamatórios e estrogénios, estes dados não foram validados em estudos controlados e randomizados.

## ■ BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th Edition. Washington, DC.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th Edition revised. Washington, DC.
- American Psychiatric Association (2013). *DSM-5: Guia de referência rápida para os critérios de diagnóstico*, 5.ª Edição. Climepsi Editores.
- Assche, L. V., Persoons, P., Vandenbulcke, M. (2014). “Neurocognitive Disorders in DSM-V: A critical review”. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 56(3): 211-216.
- Bastin, C. & Salmon, E. (2014). “Early neuropsychological detection of Alzheimer’s disease”. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68: 1192-1199.
- Casanova, J. P., Benavides, G. S., Sola, S. et al. (2012). “Neuropsychology of Alzheimer’s Disease”. *Archives of Medical Research*, 43: 686-693.



- de Mendonça, A., Ribeiro, F., Guerreiro, M. *et al.* (2004). "Frontotemporal Mild Cognitive Impairment". *Journal of Alzheimer's Disease*, 6: 1-9.
- Firmino, H. *et al.* (2006). *Psicogeriatría*. Editora Psiquiatria Clínica.
- Gelder, M. G., Andreasen, N. C., Geddes, J. R. *et al.* (2009). *New Oxford Textbook of Psychiatry*, 2<sup>nd</sup> Edition, Vol. 1. Oxford University Press.
- Laske, C., Sohrabi, H. R., Frost, S. M. *et al.* (2015). "Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease". *Alzheimer's and Dementia*, 11: 561-578.
- Mayo Clinic Alzheimer's Disease Research Center. *Diagnostic criteria for mild cognitive impairment*. Mayo Clinic Alzheimer's Disease Research Center.
- Mielke, M. M., Vemuri, P. & Rocca, W. A. (2014). "Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: Assessing sex and gender differences". *Clinical Epidemiology*, 4(6): 37-48.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P. *et al.* (2001). "Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's Disease". *Arch Neuro*, 58(39): 397-405.
- Petersen, R. C. (2004). "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity". *J Intern Med*, 256(3): 183-194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A. *et al.* (2001). "Current concepts in mild cognitive impairment". *Arch Neuro*, 58: 1985-1992.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S. *et al.* (2010). "Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging". *Neurology*, 75(10): 889-897.
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S. *et al.* (2012). "The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging". *Neurology*, 78(5): 342-351.
- Saraiva, C. B., Cerejeira, J. *et al.* (2014). *Psiquiatria Fundamental*. Lidel – Edições Técnicas.
- Sadock, B. J., Sadock, V. R. & Ruiz, P. (2015). *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*, 11<sup>th</sup> Edition. Wolters Kluwer.
- World Health Organization (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.



*Elisabete Albuquerque, Pedro Sá Esteves, Joaquim Cerejeira*

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é o subtipo mais comum de demência, correspondendo a 60% de todos os casos. Caracteriza-se por um processo neurodegenerativo, que se manifesta, inicialmente, por défices mnésicos e, durante o seu curso, afeta, progressivamente, outros domínios cognitivos, tais como a linguagem, a capacidade visuoespacial e as funções executivas (1). Numa fase terminal, o doente torna-se completamente dependente.

A idade avançada constitui o fator de risco mais importante para a DA, prevendo-se, pelo fenómeno de “duplo envelhecimento”, um aumento muito significativo do número de casos em Portugal nas próximas décadas. A incidência anual da doença aumenta consideravelmente com a idade, registando-se 53 novos casos em cada 1000 pessoas com idades compreendidas entre 65-74 anos, valor que aumenta para 170 e 310 novos casos nas faixas etárias dos 75-84 anos e acima dos 85 anos, respetivamente. Estima-se que a doença afete 2,32% dos indivíduos entre 65-74 anos e 29,60% dos indivíduos com mais de 85 anos. Cerca de dois terços dos indivíduos diagnosticados com DA são mulheres, o que se deve pelo menos em parte, à sua maior longevidade.

## CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DA, tradicionalmente considerada como protótipo de demência, foi definida até ao IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) por:

(i) défices cognitivos em múltiplos domínios, sendo a memória obrigatoriamente afetada; (ii) declínio funcional; e (iii) presença dos défices não exclusivamente durante episódios de *delirium*. No DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), a demência não surge como uma categoria de diagnóstico, sendo incluída no conceito mais abrangente de “perturbação neurocognitiva *major*”, que se caracteriza por défices em, pelo menos, um domínio cognitivo, não necessariamente a memória, com impacto funcional.

As orientações mais recentes do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) definem três estádios para a DA (Jack *et al.*, 2011):

1. Fase pré-clínica: existem alterações neuropatológicas, mas não manifestações clínicas da doença.
2. Fase de défice cognitivo ligeiro: os sintomas começam a manifestar-se, mas o doente preserva a capacidade de realizar as atividades de vida diária (AVD).
3. Fase de demência: as AVD estão comprometidas.

Segundo o NIA-AA (McKhann *et al.*, 2011), a demência devido a DA é considerada “provável” se tiver as seguintes características: (i) início insidioso (os sintomas desenvolvem-se durante vários meses a anos, e não subitamente, em horas ou dias); (ii) história clara de deterioração cognitiva reportada ou observada; (iii) os défices cognitivos iniciais e mais proeminentes ocorrem nas categorias amnésica (défice de memória) ou



não amnésica (défices de linguagem, das capacidades visuoespaciais ou das FE); (iv) não existe evidência de outras patologias [e.g., doença cerebrovascular (DCV), demência com corpos de Lewy (DCLewy), demência frontotemporal (DFT)] ou exposição a substâncias que possam explicar os défices cognitivos. O nível de certeza de diagnóstico de DA é acrescido se, para além dos critérios anteriores: (i) o declínio cognitivo for comprovado em avaliações seriadas; ou (ii) existir uma mutação genética causadora de DA.

## DÉFICES COGNITIVOS

### Memória episódica

Na maioria dos doentes com DA (86-94%), a manifestação clínica predominante é a incapacidade de aprender e recordar nova informação (apresentação amnésica), o que se deve, em grande medida, a uma retenção ou consolidação ineficientes e se traduz em défices de memória episódica (ME). A ME refere-se à capacidade de reter e relembrar eventos do passado ocorridos em determinado local e data. No dia a dia, os défices de retenção de ME traduzem-se em comportamentos repetidos (e.g., o doente pergunta várias vezes o mesmo) e em incapacidade para recordar factos ocorridos durante o dia (e.g., o doente não recorda o conteúdo de conversas e não se lembra de ter saído de casa ou de ter recebido a visita de um filho). Em testes neuropsicológicos, os doentes com DA esquecem rapidamente o conteúdo de uma lista de palavras que deveriam memorizar, apresentando défices tanto na evocação livre como no reconhecimento. Estes défices de memória estão diretamente relacionados com lesões na região medial do lobotemporal (hipocampo e córtex entorrinal).

### Outros domínios cognitivos

Na DA com apresentação atípica, o défice de memória não é predominante. Nesses casos, a DA manifesta-se inicialmente com:

- Défices de linguagem, em que o sintoma típico é a dificuldade que o doente tem em encontrar palavras;
- Défices visuoespaciais, manifestados por agnosia dos objetos, prosopagnosia, simultanagnosia e alexia;
- Síndrome disexecutiva, em que o doente manifesta, sobretudo, dificuldades em avaliar e resolver problemas.

Na maioria dos casos, os défices de memória ocorrem, simultaneamente, com défices noutros domínios cognitivos, o que acaba por ocorrer virtualmente em todos os doentes à medida que a DA progride. Mesmo doentes com DA ligeira apresentam, frequentemente, défices de nomeação de objetos, fluência verbal e de categorização semântica, refletindo uma deterioração da estrutura e da organização da memória semântica (conhecimento geral de factos, de objetos e do significado das palavras). Os défices nas FE ocorrem precocemente na DA e manifestam-se pela dificuldade em manipular informação e em resolver problemas ou situações novas. As alterações neste domínio podem, também, afetar a memória de trabalho (MT), devido ao comprometimento do módulo central executivo, o que se traduz em défices atencionais em tarefas complexas (e.g., tarefas simultâneas ou alternadas). No entanto, os défices de atenção seletiva e sustentada só surgem em fases avançadas da doença. É frequente que, durante o curso da DA, sejam aparentes défices na capacidade visuoespacial. Estes défices correspondem a um ineficiente processamento simultâneo das diferentes características dos estímulos sensoriais (e.g., cor, forma, movimento). Em casos raros (atrofia cortical posterior), a disfunção visual é a característica principal da DA até fases tardias da doença.

As recomendações atuais para o diagnóstico de DA referem que os défices cognitivos devem ser confirmados por um instrumento de rastreio [e.g., *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)] ou