

# Frequência de medicamentos potencialmente inapropriados em pacientes internados com *delirium*

## *Frequency of potentially inappropriate drugs in hospitalized patients with delirium*

Luara Ramos Rodrigues<sup>1</sup>, Renata Reis Lage<sup>1</sup>, Mariana Gegenheimer Brenekamp<sup>1</sup>, Giuliana Tonani Bollis<sup>1</sup>, Marcos Sampaio Meireles<sup>1</sup>, Renato Lírio Morelato<sup>1,2</sup>

Recebido da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

### RESUMO

**OBJETIVO:** *Delirium* é uma condição frequente em idosos com doenças agudas, associado à alta morbimortalidade e ao prolongamento do período de internação. Diversos fármacos estão relacionados ao risco de desencadeá-lo ou agravá-lo. O objetivo do estudo foi identificar medicamentos potencialmente causadores de *delirium* em pacientes idosos portadores desta síndrome e seu risco para mortalidade durante a hospitalização.

**MÉTODOS:** Realizou-se estudo transversal, com 51 idosos internados que preenchiam critérios de diagnóstico para *delirium* pelo *Confusion Assesment Method*. Os fármacos potencialmente inapropriados foram os relacionados segundo os critérios de Beers. As variáveis avaliadas foram: idade, gênero, causas do *delirium*, fármacos em uso regular, período de internação e óbitos. **RESULTADOS:** 30 pacientes (58,82%) faziam uso de fármacos de risco para *delirium*, sendo que 39,2% utilizavam medicamentos considerados de alto risco e 13,7% usavam concomitantemente três fármacos. Dentre as medicações de alto risco, os benzodiazepínicos foram empregados em 23,5% dos pacientes. O tempo médio de internação foi de 24±18 (1-86) dias e 25 (49%) pacientes evoluíram para o óbito. **CONCLUSÃO:** Observou-se longa permanência hospitalar e frequente uso de medicamentos com potencial de agravar ou desencadear o estado de *delirium*, sendo os benzodiazepínicos, os mais frequentemente utilizados. Apesar da alta mortalidade, não foi possível associar este fato ao uso dos fármacos. Tais resultados

ratificam que o *delirium* é uma síndrome pouco reconhecida pelos clínicos em um hospital geral.

**Descritores:** Delírio; Idoso; Prescrições de medicamentos; Toxicidade; Benzodiazepinas/contraindicações; Mortalidade

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of the study was to identify the medications potentially causing or exacerbating *delirium* in elderly patients, and review the risk of mortality associated with the use of these medications during hospitalization. **METHODS:** Cross-sectional study with 51 elderly inpatients who met diagnostic criteria for *delirium*. The pharmaceuticals considered inappropriate were related according to the Beers criteria. The variables were: age, gender, cause for *delirium*, pharmaceuticals in regular use, hospitalization time and deaths. **RESULTS:** 30 patients (58,82%) were using pharmaceuticals that presented a risk of *delirium*. 39.2% of these used medications of high risk, 23.5% being benzodiazepines. 25 (49%) patients died during hospitalization. **CONCLUSION:** It was noted frequent use of potentially inappropriate drugs, benzodiazepines being the most frequently used. However, this fact was not linked to the high mortality. These results confirm that *delirium* is a syndrome that is poorly recognized by clinicians in a general hospital.

**Keywords:** Delirium; Aged; Drug prescriptions; Toxicity; Benzodiazepines/contraindications; Mortality

### INTRODUÇÃO

*Delirium* é uma síndrome neurocomportamental causada pelo comprometimento transitório da atividade cerebral, cuja apresentação se caracteriza por quadro agudo de flutuação dos níveis de consciência e atenção, além de alterações nas funções cognitivas, invariavelmente secundário a distúrbios sistêmicos<sup>(1)</sup>. Trata-se de uma condição frequente em idosos com doenças agudas, associado à alta morbimortalidade e ao prolongamento do período de internação hospitalar<sup>(2)</sup>. Possui fisiopatologia complexa, parcialmente esclarecida, com participação de múltiplas vias neurotransmissoras, particularmente a colinérgica e a dopaminérgica<sup>(3)</sup>. Diversos fármacos apresentam efeitos deletérios em uma das vias, ou em ambas, desencadeando ou agravando o estado de *delirium*<sup>(4,5)</sup>. O objetivo deste estudo foi identificar medicamentos potencialmente causadores de *delirium*

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória, ES, Brasil.

2. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM); HSCMV, Vitória, ES, Brasil.

Data de submissão: 25/05/2014 – Data de aceite: 28/05/2014

Conflito de interesse: Não há.

#### Endereço para correspondência:

Renato Lírio Morelato

Rua Dr. Cyro Lopes Pereira, 125/302 – Jardim da Penha

CEP: 29060-020 – Vitória, ES, Brasil

E-mail: renato.morelato@emescam.br

em pacientes portadores desta síndrome e analisar o risco de mortalidade associado ao emprego destes fármacos durante uma internação hospitalar.

## MÉTODOS

O presente estudo foi analítico transversal e observacional, realizado com idosos que internaram no setor de emergência ou em enfermarias clínicas do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Espírito Santo, no período de seis meses, que preenchiam critérios de diagnóstico para *delirium* pelo Confusion Assesment Method (CAM), validado para o Brasil<sup>(5)</sup>. CAM é um método de alta sensibilidade (94%) e especificidade (98%)<sup>(6)</sup>, que requer, para o diagnóstico de *delirium*, a presença de (1+2+3 ou 4): 1. Início agudo e curso flutuante; 2. Inatenção; 3. Pensamento desorganizado; 4. Alteração do nível de consciência.

Os fármacos considerados potencialmente inapropriados foram relacionados nos critérios de Beers<sup>(7)</sup>.

Foram considerados fatores de inclusão indivíduos com 60 anos ou mais portadores de *delirium*, sendo excluídos aqueles que possuíam outras formas de confusão mental ou que estavam impossibilitados de serem submetidos à avaliação devido a intubação orotraqueal ou traqueostomia.

Foram objeto de análise as seguintes variáveis: idade, gênero, causas do *delirium*, fármacos em uso regular, período de internação e óbitos. Os acompanhantes dos pacientes foram convidados a participar do estudo, com início após esclarecimentos acerca dos objetivos da pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Superior de Ciências da Saúde da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – ES, sob o número 011/2010.

As variáveis foram mensuradas, quando contínuas, pela média e desvio padrão, e quando categóricas, pela percentagem. A associação entre os fármacos potencialmente causadores de *delirium* e o óbito durante a internação foi analisada através da regressão logística binária, dentro do intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

A amostra inicial do estudo era composta por 110 pacientes com suspeita clínica de *delirium*. Deste grupo, foram excluídos 59 pacientes: dezanove, por não caracterizarem início agudo; dez, por não apresentarem alteração da atenção; dezessete traqueostomizados ou intubados; e treze, por preencheram critérios de diagnóstico de encefalopatia hepática.

Dentre os cinquenta e um pacientes restantes, com média de idade de 79±9 (63-100) anos, 52,9% eram do sexo feminino, e apresentaram média de internação de 24 ± 18 (1 - 86) dias.

A avaliação do provável fator desencadeante de *delirium* apontou em trinta e três pacientes (64,7%) causa infecciosa, sendo as principais: 29,41% pneumonia bacteriana e 19,60% infecção urinária. Dentre as causas não infecciosas, dez pacientes (19,60%) eram portadores de neoplasias em estágio avançado. Vinte idosos (39,2%) tinham histórico de internação nos últimos seis meses pelo mesmo motivo e vinte e cinco pacientes (49%) faleceram durante a internação.

A partir da análise das medicações de uso contínuo ou prescritas durante a internação (Tabela 1), constatou-se que 30 pacientes (58,82%) faziam uso de fármacos potencialmente desencadeadores de *delirium* segundo os critérios analisados, sendo que 20 (39,2%) utilizavam medicamentos considerados de alto risco e 7 (13,7%) usavam concomitantemente três fármacos de risco. Dentre as drogas de alto risco, os benzodiazepínicos foram empregados em 12 (23,5%) pacientes (Tabela 1).

A polifarmácia (uso regular de cinco ou mais fármacos) foi registrada em 17 (33,3%) participantes do estudo.

Analisou-se, ainda, o risco de mortalidade associado ao uso dos fármacos, conforme demonstrado na tabela 2.

## DISCUSSÃO

Este estudo observou que as infecções bacterianas - pulmonar e urinária - foram as principais causas de *delirium*, seguidos por neoplasias em estágio avançado. Houve também alta taxa de mortalidade (49%), e mais de um terço dos pacientes tinham história de internação nos últimos seis meses pelo mesmo motivo. Um grande número dos pacientes (58,82%) fazia uso de fármacos com risco de desencadear ou agravar o *delirium*, que deveriam ter sido retirados ou substituídos, sendo que uma parcela (13,7%) destes utilizava três ou mais fármacos com tal efeito.

A idade avançada, pela maior vulnerabilidade, foi associada à *delirium* em várias publicações<sup>(1,2,8)</sup>. Nessas análises, há prevalência do sexo masculino em relação ao feminino. Em nosso estudo, cuja idade média foi de 79 anos, verificou-se, entretanto, um discreto predomínio do sexo feminino.

**Tabela 1.** Principais fármacos de risco para delirium

Classe de fármacos	Fármacos	Número de pacientes (%)
Opioides	Morfina (3)	3 (5,9%)
Benzodiazepínicos	Alprazolam (1) Diazepam (2) Clonazepam (5) Clonazepam (1) Bromazepam (3)	12 (23,5%)
Antihistaminicos	Prometazina (1)	1 (1,96%)
Dihidropiridínicos	Nifedipina (3) Anlodipina (4)	7 (13,7%)
Glicosídeos cardíacos (dose ≥0,25mg)	Digoxina (3)	3 (5,9%)
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina (2)	2 (3,9%)
AINH	Diclofenaco (2)	2 (3,9%)

AINH: anti-inflamatórios não hormonais.

**Tabela 2.** Associação dos fármacos com os óbitos

Fármacos	Nº (%)	RC (IC95%)
Polifarmácia	17 (33,3%)	0,79 (0,24-2,53)
Fármacos de risco	30 (58,82%)	2,07 (0,66-6,51)
Mais de três fármacos	8 (15,7%)	1,64 (0,37-8,23)
Fármaco de alto risco	20 (39,2%)	0,67 (0,21-2,08)

RC (IC95%): razão de chances em intervalo de confiança de 95%.

Em 2003, em estudo realizado por McCusker et.al.<sup>(9)</sup> observou-se uma média de permanência hospitalar de 18,3 dias, enquanto a presente amostra indicou permanência mais prolongada, com média de 24 dias.

A taxa de mortalidade durante a internação variou de 22 a 76%, na análise publicada pela Associação Americana de Psiquiatria (1999)<sup>(10)</sup> e 49% dos pacientes analisados faleceram durante a internação hospitalar. As infecções bacterianas, especialmente as respiratórias e urinárias, têm sido apresentadas como principal causa de *delirium* em várias publicações, ocorrendo entre 16 a 76% dos casos<sup>(11-13)</sup>. As infecções bacterianas foram responsáveis por 64,7%, à semelhança de publicações mencionadas, com predomínio de origem pulmonar e urinária.

Inouye e Charpentier<sup>(14)</sup>, demonstraram que os pacientes em uso regular de mais de três fármacos apresentavam maior risco de desenvolvimento de *delirium*, observamos em 15,7% de nossos pacientes.

Em um grande número dos pacientes (58,8%), foram prescritos ou mantidos, durante a internação, fármacos com risco de desencadear ou manter o estado de *delirium*<sup>(15)</sup>. Em revisão sistemática recente<sup>4</sup> observou risco com opióides (2,5; IC95% 1,2-5,2), benzodiazepínicos (3,0; IC95% 1,3-6,8) dihidropiridínicos (2,4; IC95% 1,0-5,8) e, possivelmente, anti-histamínicos (1,8 IC95% 0,7-4,5). O provável mecanismo de indução de *delirium* pelos fármacos seria uma disfunção talâmica transitória por interferência no sítio de ação de vias centrais glutamatérgica, GABAérgica, dopaminérgica e colinérgica<sup>(16)</sup>.

Os benzodiazepínicos são descritos em inúmeros estudos como importantes causadores de *delirium*<sup>(17,18)</sup>. Uma grande parcela dos pacientes (23,5%) persistiu com o uso de benzodiazepínicos de ação intermediária e prolongada durante a internação hospitalar, drogas estas que possuem maior relevância para o desenvolvimento e agravamento da síndrome, quando comparadas aos benzodiazepínicos de curta duração<sup>(18,19)</sup>.

Vários fármacos que apresentam efeitos deletérios na atividade antidopaminérgica (neurolépticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e dihidropiridínicos) e anticolinérgica (anti-histamínicos H1, antagonistas H2, esteróides e digoxina) têm associação com *delirium* in vitro<sup>(20,21)</sup>. No grupo estudado sete pacientes (13,7%) utilizavam dihidropiridínicos. Observou-se, também, que fármacos com atividade anticolinérgica e antidopaminérgica foram prescritos em 39% e 7,8%, respectivamente. Entretanto, não encontramos associação desses fármacos com mortalidade, provavelmente devido à pequena amostra utilizada.

Dentre as limitações, observou-se a dificuldade de contato com alguns familiares para esclarecer sobre patologias anteriores, a incapacidade dos médicos generalistas e especialistas em diagnosticarem *delirium*, a não avaliação de pacientes incapazes de expressão verbal através do CAM-ICE e a limitação de inferência causal em um estudo transversal. Outra limitação importante foi a não inclusão de um grupo controle para uma inferência estatística de mortalidade e permanência hospitalar.

## CONCLUSÃO

Observou-se uso frequente de fármacos com potencial de agravar ou desencadear o estado de *delirium* por interferirem

em vias implicadas na neurotransmissão central, sendo os benzodiazepínicos a classe de medicamentos mais frequentemente utilizada. Apesar da alta mortalidade, não foi possível associar este fato ao emprego de medicamentos potencialmente de risco para *delirium*. Tais resultados ratificam que o *delirium* é uma síndrome pouco reconhecida pelos clínicos em um hospital geral, conforme observado em outros estudos.

## CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

**Luara Ramos Rodrigues** – Contribuiu na concepção e desenho do estudo na elaboração do artigo, na análise e interpretação dos dados e na aprovação da versão final a ser publicada.

**Renata Reis Lage** – Contribuiu na concepção e desenho do estudo, na elaboração do artigo, na coleta, análise e interpretação dos dados e na aprovação da versão final a ser publicada.

**Mariana Gegenheimer Bremenkamp** – Contribuiu na elaboração do artigo, na análise e interpretação dos dados e na aprovação da versão final a ser publicada.

**Giuliana Tonani Bollis** – Contribuiu na concepção e desenho do estudo no primeiro período de coleta dos dados e na aprovação da versão final a ser publicada.

**Marcos Sampaio Meireles** – Contribuiu na revisão crítica do conteúdo intelectual e na aprovação da versão final a ser publicada.

**Renato Lírio Morelato** – Contribuiu na concepção e desenho do estudo, na elaboração do artigo, na análise e interpretação dos dados, na revisão crítica do conteúdo intelectual e na aprovação da versão final a ser publicada.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes e familiares que participaram do estudo, e ao Professor Edson Dias da Costa, que contribuiu para a melhoria do conteúdo intelectual deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

- Inouye SK. Delirium in older persons. N Engl J Med. 2006;354(11):1157-65. Erratum in: N Engl J Med. 2006;354(15):1655. Comment in: N Engl J Med. 2006;354(23):2509-11; author reply 2509-11.
- Young JB, Inouye SK. Delirium in older people. BMJ 2007; 334(7598): 842-6. Comment in: BMJ. 2007;334(7601):968.
- Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad Med J. 2004;80(945):388-93.
- Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. Age Ageing. 2011;40(1):23-9. Comment in: Ann Emerg Med. 2012;59(4):321-2; Ann Intern Med. 2011;154(12):JC6-10; Evid Based Nurs. 2011;14(3):75-6.
- Fabrizi RM, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(2-A):175-9.
- Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. J Am Geriatr Soc. 2008;56(5):823-30. Comment in: J Am Geriatr Soc. 2008;56(12):2358-9.

7. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616-31. Comment in: *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(11):2188-9; author reply 2189-90; *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(11):2190; author reply 2190-1; *J Urol.* 2012;188(4):1211-2; *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(8):1618-9; See comment in PubMed Commons below *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(8):1619.
8. Folstein MF, Bassett SS, Romanoski AJ, Nestadt G. The epidemiology of delirium in the community: the Eastern Baltimore Mental Health Survey. *Int Psychogeriatr.* 1991;3(2):169-76.
9. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):457-63.
10. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999;156(5 Suppl):1-20. Comment in: *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1711.
11. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Roe JW, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA.* 1992;267(6):827-31.
12. Rockwood K. Acute confusion in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37(2):150-4.
13. George J, Bleasdale S, Singleton SJ. Causes and prognosis of delirium in elderly patients admitted to a district general hospital. *Age Ageing.* 1997;26(6):423-7.
14. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996;275(11):852-7.
15. Maldonado JR. Delirium in the Acute Care Setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin.* 2008;24(4):657-722.
16. Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, Harel F, Tremblay A. Association between psychoactive medications and delirium in hospitalized patients: a critical review. *Psychosomatics.* 2005;46(4):302-16.
17. Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1998;6(1):31-41.
18. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA.* 1994;272(19):1518-22. Comment in: *ACP J Club.* 1995;122(3):80.
19. Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital in patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50(2):M99-106.
20. Brown TM. Drug-induced delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000;5(2):113-24.
21. Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(5):342-4.