



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

André Moreira Fogaça de Souza

**Preditores de mortalidade intra-hospitalar após correção
cirúrgica de fratura de fêmur proximal em pacientes idosos:
um estudo retrospectivo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lais Helena Navarro e Lima

Botucatu-SP

2021

André Moreira Fogaça de Souza

Preditores de mortalidade intra-hospitalar após correção cirúrgica de fratura de fêmur proximal em pacientes idosos: um estudo retrospectivo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lais Helena Navarro e Lima

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Souza, André Moreira Fogaça de.

Preditores de mortalidade intra-hospitalar após correção cirúrgica de fratura de fêmur proximal em pacientes idosos : um estudo retrospectivo / André Moreira Fogaça de Souza. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lais Helena Navarro e Lima

Capes: 40102130

1. Idosos. 2. Fraturas do quadril. 3. Fêmur - Cirurgia - Complicações. 4. Cuidados perioperatórios.

Palavras-chave: Complicações; Cuidado perioperatório; Eventos adversos; Fratura de quadril; Mortalidade hospitalar.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os residentes em ortopedia, ortopedistas e membros de equipes multidisciplinares que objetivam melhorar o cuidado perioperatório da população geriátrica.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço à minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Lais Helena Navarro e Lima, pelos caminhos e oportunidades que me fizeram concluir este trabalho.

À minha mãe e ao meu pai por serem os responsáveis por aquilo que me tornei e por terem me ensinando que trabalho duro e comprometimento seriam as habilidades necessárias para qualquer caminho que eu trilhasse na minha vida.

À Família Rozenblit Soliaman (Renato, Rita, Samir e Rafael), que confiaram e me deram oportunidade para que eu entrasse nesta trajetória.

Ao meu irmão, Paulo Souza, que sempre esteve ao meu lado em momentos de escuridão, me fazendo enxergar caminhos que eu não perceberia sozinho. À minha irmã e ao meu irmão mais novo, que por todos estes anos contribuíram para que eu fosse mais humano e empático com o próximo.

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Talita de Almeida Barbosa, Médica Anestesista, que participou do projeto que motivou a execução deste estudo.

Ao aluno de iniciação científica, Abner Mácola que foi essencial para a coleta dos dados que foram aqui utilizados. E a Leticia Abílio, que me apoiou bravamente por toda esta jornada.

À professora Paula Schimidt Azevedo Gaiola, ao Professor Marcos Minicucci e ao Dr. David Nicoletti por iniciarem reuniões multiprofissionais para melhor manejo perioperatório dos pacientes idosos internados para correção cirúrgica de fratura de fêmur.

À Tatiane de F. Pineiz Biondo, docentes e funcionários da Seção Técnica de Pós-graduação e do Departamento de Anestesiologia.

Ao professor José Eduardo Corrente, pelo auxílio com a análise estatística.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pelo financiamento com a bolsa de doutorado.

RESUMO

de Souza AMF. Preditores de mortalidade intra-hospitalar após correção cirúrgica de fratura de fêmur proximal em pacientes idosos: um estudo retrospectivo. [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Unesp; 2021.

Introdução: A população brasileira está envelhecendo rapidamente e, conseqüentemente, a incidência de fratura de quadril vem aumentando nos últimos anos. Faltam estudos nacionais que investiguem os determinantes da mortalidade intra-hospitalar em pacientes idosos submetidos a tratamento cirúrgico de fratura do fêmur (FF).

Objetivos: Descrever e analisar a interação entre estado clínico e comorbidades na mortalidade pós-operatória intra-hospitalar (desfecho primário) e em outros desfechos intermediários, como se seguem: atraso para a realização da cirurgia maior que 48h ($T_{pr} \geq 48h$), ocorrência de complicações pré-operatórias infecciosas (C-PRÉi) ou cardiovasculares (C-PRÉc) e seus determinantes.

Métodos: Estudo observacional de coorte retrospectivo de base populacional, utilizando prontuários médicos e radiografias de pelve e quadril de todas as cirurgias para correção de fratura de fêmur proximal (FF) realizadas em hospital universitário terciário no Brasil, de agosto de 2012 a dezembro de 2018. Foram incluídos tratamento cirúrgico de FF. Critérios de exclusão: pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril, com fratura patológica por neoplasia, trauma de alta energia, causa contralateral ou não especificada para segunda intervenção cirúrgica no fêmur proximal e intervenção cirúrgica para complicações pós-operatórias tardias. Pacientes que tiveram internação hospitalar superior a 30 dias também foram excluídos da amostra final. Análise estatística: foi composta por três etapas para o desfecho primário e intermediário. Primeiramente, foram realizadas análises univariadas para se verificar a associação entre as variáveis clínicas e os desfechos primários e intermediários. Após esta etapa, a regressão logística multivariada foi realizada para encontrar os preditores independentes para os mesmos desfechos (padronizados por idade e T_{pr}). O teste de Hosmer-Lemeshow foi realizado para calibração do modelo multivariado. A análise da área sob a curva (AUC) ROC foi realizada para testar a sensibilidade e especificidade do modelo. Para as análises uni e multivariadas, foi realizada a Odds Ratio (OR) com 95% do intervalo de confiança e o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Foram identificados 1027 pacientes elegíveis para o estudo. Destes, 335 pacientes foram excluídos e 692 pacientes entraram na análise final dos dados. A mortalidade intra-hospitalar pós-operatória foi de 3,6%. As variáveis pré-operatórias significativas para aumento da mortalidade foram a presença de C-PRÉi (OR: 3,32

(IC95% 1,10 - 10,02)), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (OR: 3,95 (IC95% 1,37 - 11,40)) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (OR: 4,1 (IC95% 1,18 - 14,24)). A área sob a curva (AUC) ROC baseada neste modelo logístico multivariado, padronizado por idade e Tpré, foi considerada excelente (AUC: 0,80 (IC95% 0,71 - 0,88)). Não foram encontrados preditores que determinem atraso maior de 48h para a realização da cirurgia. O desenvolvimento de C-PRÉi foi associado à idade (anos) (OR: 1,04 (IC95% 1,01-1,08)), Tpré (dias) (OR: 1,16 (IC95% 1,10-1,22)) e DPOC (OR: 4,55 (IC95% 2,00 - 10,36)). Além disso, os preditores de C-PRÉc foram Tpré (dias) (OR: 1,21 (IC95% 1,12 - 1,30)), ASA \geq III (OR: 3,78 (IC95% 1,35 - 10,61)) e DPOC (OR: 4,60 (IC95% 1,42 - 14,88)). Apesar disto, a avaliação da AUC de ambos os modelos demonstra que eles foram pobres para prever resultados intermediários ((AUC C-PRÉi: 0,63 (IC95% 0,52 – 0,74); AUC C-PRÉc: 0,60 (IC95% 0,48 – 0,73)).

Conclusões: Nossos achados evidenciaram as características individuais e os eventos pré-operatórios, que podem impactar na mortalidade hospitalar após correção cirúrgica de FF em idosos. Este resultado pode ser predito pela presença de HAS, DPOC e a ocorrência de C-PRE-i. Além disso, os preditores de C-PRÉ-i foram idade Tpré e DPOC. Nenhum determinante clínico-demográfico esteve associado ao atraso maior de 48 horas para a realização da cirurgia.

Palavras-chave: fratura de quadril; mortalidade hospitalar; cuidado perioperatório; complicações; eventos adversos.

ABSTRACT

de Souza AMF. Predictors of in-hospital mortality after surgical correction of a proximal femur fracture in elderly patients: a retrospective study. [Ph.D. thesis]. Botucatu: Medical School, Sao Paulo State University, Unesp; 2021.

Background: The Brazilian population is aging fast, and consequently, the incidence of hip fracture has been increasing in the last years. There is a lack of national studies investigating the determinants of in-hospital mortality in elderly patients undergoing surgical treatment of femoral fractures (FF).

Objectives: To describe and analyses the interaction between clinical status, comorbidities, and primary and secondary outcomes. Primary outcome: in-hospital post-operative mortality. Intermediate outcomes: delay of surgery longer than 48h ($T_{pre} \geq 48h$), occurrence of preoperative infectious complications (C-PREi) or preoperative cardiovascular complications (C-PREc), and their determinants. Also, to assess the impact of intermediate outcomes over primary outcome.

Methods: Population-based cohort retrospective study, using medical records and pelvis and hip radiographs of all consecutive surgeries for correction of fracture in the proximal femur in a tertiary teaching Hospital in Brazil, from august 2012 to December 2018.

Participants: 1027 consecutive patients aged 60 years or older who underwent a surgical treatment of proximal femoral fracture. We excluded 335 patients: those who undergoes elective hip replacement, with pathologic fracture due to malignancy, high energy trauma, contralateral or unspecified cause to second surgical intervention in the proximal femur, and surgical intervention for later postoperative complications. Patients who had hospital length of stay longer than 30 days were also excluded from the final sample.

Statistical analyses: The statistical analyses were composed by three steps for primary and intermediate outcome. First, the univariate analyses were carried out to check the association between clinical variables and the primary and intermediate outcomes. Second, multivariate logistical regression was performed to find the independent predictors for the same outcomes (standardized by age and T_{pre}). The Hosmer-Lemeshow test was performed for calibration of the multivariate model. Finally, ROC curve analysis was performed to test the sensitivity and specificity of the model. For uni and multivariate analyses, Odds Ratio (OR) with 95% of the confidence interval was performed and p-value < 0,05 was considered significant.

Results: Overall postoperative in-hospital mortality was 3.6%. Significant preoperative variables for increased mortality included the presence of C-PREi (OR: 3,32 (IC95% 1,10 – 10,02)), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (OR: 3,95 (IC95% 1,37 – 11,40)), and systemic arterial hypertension (SAH) (OR: 4,1 (IC95% 1,18 – 14,24)).

The area under curve (AUC) of the ROC curve based on this multivariate logistical model, standardized by age and Tpré, was considered excellent (AUC: 0,80 (IC95% 0,71 – 0,88)). There are no predictors to delaying surgery beyond the 48h. Development of C-PRÉi was associated to age (years) (OR: 1,04 (IC95% 1,01-1,08)), Tpré(days) (OR: 1,16(IC95% 1,10 – 1,22)) and COPD (OR: 4,55 (IC95% 2,00 – 10,36)). Moreover, the predictors of C-PRÉc were Tpré(days) (OR: 1,21(IC95% 1,12 – 1,30)), ASA ≥ III (OR: 3,78 (IC95% 1,35 – 10,61)) and DPOC (OR: 4,60 (IC95% 1,42 – 14,88)). Despite this, the evaluation of the AUC of both models demonstrate that they were poor to predict intermediate outcomes ((AUCC-PRÉi: 0,63 (IC95% 0,52 – 0,74); AUCC-PRÉc: 0,60 (IC95% 0,48 – 0,73)).

Conclusions: Our finding showed the individual characteristics and preoperative events that can impact on in-hospital mortality after surgical correction of FF in older people. This outcome can be accurately predicted by the presence of SAH, COPD and the occurrence of C-PREi. In addition, the predictors of C-PREi were Tpre age and COPD. No clinical-demographic determinants were found associated with a delay longer than 48 hours for surgery.

Key words: hip fractures; hospital mortality; preoperative care; complications; adverse outcomes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma com a composição da amostra final de pacientes alocados após a aplicação dos critérios de exclusão.....	36
Figura 2	Causas de óbito na população estudada.....	40
Figura 3	Curva ROC e AUC para discriminação daqueles indivíduos com maior probabilidade de experienciarem C-PRÉ-i após internação para correção de fratura de fêmur proximal.....	46
Figura 4	Curva ROC e AUC para discriminação daqueles indivíduos com maior probabilidade de experienciarem C-PRÉ-c após internação para correção de fratura de fêmur proximal.....	49
Figura 5	Curva ROC e AUC para discriminação daqueles indivíduos com maior probabilidade de óbito intra-hospitalar após cirurgia para correção de fratura de fêmur proximal.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição dos procedimentos cirúrgicos de acordo com o código que consta no Sistema de Gerenciamento da Tabla de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.....	28
Tabela 2	Descrição das hipóteses diagnósticas de acordo com o Cadastro Internacional das Doenças (CID) versão 10 (2008).....	29
Tabela 3	Medidas de tendência central referentes às variáveis contínuas provenientes da coorte de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos submetidos a cirurgia para correção de fratura de fêmur proximal. Dados expressos em função da mediana (percentil 25/percentil 75) referente.....	37
Tabela 4	Prevalência das variáveis categóricas referentes a coorte de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos submetidos a cirurgia para correção de fratura de fêmur proximal. Dados expressos em função do valor e da porcentagem da ocorrência destas variáveis em relação à população total.....	38
Tabela 5	Prevalência das medicações em uso e das comorbidades no momento da admissão hospitalar.....	39
Tabela 6	Modelo univariado para testar a associação entre as variáveis independentes previamente selecionadas e Tpré ≥ 48h.....	42
Tabela 7	Modelo univariado para testar a associação entre as variáveis independentes previamente selecionadas e os desfechos intermediários e primário.....	44
Tabela 8	Modelo multivariado de regressão logística binária: fatores associados ao desfecho C-PRÉi em idosos submetidos a procedimento cirúrgico para correção de fratura de fêmur proximal.....	45
Tabela 9	Modelo multivariado de regressão logística binária: fatores associados ao desfecho C-PRÉc em idosos submetidos a procedimento cirúrgico para correção de fratura de fêmur proximal.....	47
Tabela 10	Comparação entre os grupos de sobreviventes vs. óbitos para as variáveis contínuas, expressas em função de suas medidas de tendência central: média e percentil 25/percentil 75.....	49
Tabela 11	Modelo multivariado de regressão logística binária: fatores associados ao óbito intra-hospitalar em idosos submetidos a procedimento cirúrgico para correção de fratura de fêmur proximal.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AUC	Área Sob a Curva
AVC	Acidente Vascular encefálico
BHIFRAC	<i>Botucatu Hip-Fracture Cohort</i>
CID-10	Cadastro Internacional das Doenças versão 10
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DLP	Dislipidemia
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DMO	Densidade Mineral Óssea
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
C-PRÉ	Complicações Pré-operatórios
C-PREc	Complicações Cardiovasculares Pré-operatórias
C-PRÉi	Complicações Infecciosas Pré-operatórias
C-PRÉo	Outras complicações pré-operatórias
FF	Fratura de Fêmur Proximal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio

IC	Insuficiência Cardíaca
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IML	Instituto Médico Legal
ITU	Infecção do Trato Urinário
IVC	Insuficiência Venosa Crônica
NHFS	<i>Nottingham Hip Fracture Score</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
Tpós	Tempo decorrido entre o término da cirurgia e a alta hospitalar
Tpré	Tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia
TTI	Tempo Total de Internação
TVP	Trombose Venosa Profunda
USD	<i>United States Dollars</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Fatores de risco para fratura de fêmur proximal.....	14
1.2 Fratura de fêmur proximal e mortalidade pós-operatória.....	17
1.3 Fatores perioperatórios e mortalidade pós cirurgia para correção de fatura de fêmur proximal.....	19
2 JUSTIFICATIVA.....	25
3 OBJETIVOS.....	26
4 MÉTODOS.....	27
4.1 Seleção da coorte.....	27
4.2 Coleta de dados.....	29
4.2.1 Critérios de exclusão.....	32
4.3 Delineamento experimental e análise estatística.....	33
5 RESULTADOS.....	36
5.1 Seleção da coorte e análise descritiva.....	36
5.2 Análise uni e multivariada: associação entre as variáveis independentes e os desfechos primário e intermediários.....	41
5.2.1 Variáveis associadas à Tpré ≥ 48h.....	41
5.2.2 Variáveis associadas aos C-PRÉi, C-PRÉc e ao óbito.....	42
6 DISCUSSÃO.....	52
7 CONCLUSÃO.....	60
REFERÊNCIAS.....	61
APÊNDICE I	71
APÊNDICE II	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fatores de risco para fratura de fêmur proximal

Em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, o termo idoso é definido por idade igual ou superior a 65 ou 60 anos, respectivamente [1][2]. O envelhecimento populacional é caracterizado pelo aumento progressivo da expectativa de vida, com conseqüente incremento da proporção de indivíduos idosos em relação ao restante da população. Esse fenômeno decorre da melhora das condições de vida, redução da fertilidade, melhorias da assistência em saúde pré e perinatal, redução da mortalidade infantil e melhor atendimento médico ao adulto e idoso [3]. Estes fatores permitiram que a população atingisse idade mais avançada, com melhores indicadores de saúde [4].

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou prevalência de 524 milhões de idosos, representando 8% da população mundial. As projeções para 2050 mostram que este número pode chegar a 1,5 bilhão de pessoas, totalizando 16% da população mundial [2]. No início do século XX a população idosa representava 4,1% da população norte americana, nos anos 2000, 12,6%, e esta deve chegar a 20,3% em 2050. Em países latino-americanos a prevalência de idosos nos anos 2000 era de 5,6% e há expectativa de que aumente para 11,9% em 2030 [5]. Entre 1970 e 2010, a proporção de pessoas com idade superior a 60 e 65 anos, em nosso país, foi de 5,1% a 10,8 e 3,2% para 7,4%, respectivamente [6]. E projeções demonstram que, nacionalmente, o grupo de idosos ultrapassará o de crianças em 2050 [6].

Neste contexto o envelhecimento populacional altera o padrão de morbimortalidade mundial, contribuindo para o processo de transição epidemiológica[2]. Até o final da primeira década deste século, países subdesenvolvidos e em desenvolvimento tinham maior prevalência de doenças infectocontagiosas e associadas à transmissão materna [2]. As projeções para 2030 sugerem que a prevalência de doenças crônico-degenerativas deve aumentar, fazendo com que os pacientes necessitem cada vez mais de cuidados em saúde prolongados [4]. Em 2005, as três doenças mais prevalentes na população norte-

americana com mais de 65 anos eram: hipertensão, artrite e sintomas crônicos nas articulações. Neste mesmo grupo de pessoas, as condições que levaram às maiores taxas de hospitalização por 10.000 habitantes foram: doença cardíaca (767/10.000), pneumonia (220/10.000), doença cerebrovascular (175/10.000), neoplasia (172/10.000), fraturas em geral (147/10.000) e fraturas de fêmur proximal (79/10.000) [5]. Este panorama foi e ainda é observado em outros países. Na Finlândia, de 1976 a 2010, as internações por doença cardiovascular tiveram redução de aproximadamente 50%, sendo que as internações por fratura dobraram no mesmo período [7]. Em 2018, ocorreram 840 mil fraturas em indivíduos com 50 a 89 anos no Brasil, México, Argentina e Colômbia, somados. Os custos associados, nos quatro países, podem chegar a 32 mil dólares por 1000 pessoas sob risco destes eventos [8].

Apesar da baixa prevalência de fratura de fêmur proximal (FF), quando comparada a doenças de grande distribuição populacional, como doença cardíaca, FF pode ser considerada o pior desfecho após episódio de queda em idosos, devido à necessidade de correção cirúrgica e seus riscos associados [9]. Além disso, a taxa de mortalidade em trinta dias após procedimento é de aproximadamente 7% e pode chegar a 25% em um ano após a fratura [9]. Dados norte-americanos sugerem que, entre 2010 e 2013, a população geriátrica contribuiu com 34,1% de todas as cirurgias realizadas [10], sendo que cirurgias de quadril, que incluem artroplastia de quadril ou correção cirúrgica para FF, estão em terceiro lugar entre todos os procedimentos realizados nesta população [10]. Entre os nonagenários, o reparo cirúrgico de FF é o procedimento mais realizado, representando 20% de todos os casos [10].

A FF em idosos pode ser resultado da interação entre várias condições, sendo duas delas de elevada incidência e prevalência nesta população: osteoporose [11] e síndrome de fragilidade [12]. Osteoporose é definida como doença esquelética sistêmica que cursa com redução da densidade mineral óssea (DMO) e deterioração micro arquitetural do tecido ósseo, predispondo os indivíduos ao aumento do risco de fraturas [13]. Esta condição ocorre quando $DMO \leq -2,5$ desvios padrão abaixo do valor médio ajustado para etnia, peso, altura e idade em que ocorre o pico de massa óssea na população ($T\text{-Score} \leq -2,5$) [13], sendo que a redução de uma unidade no desvio

padrão, em relação à normalidade, aumenta em duas vezes risco de fratura [14]. Osteopenia ocorre em faixas nas quais a DMO está na faixa T-Score entre -1 e -2,5 [15][16]. O risco para FF é aumentado de 4,6 e 6,6 vezes em homens e mulheres, respectivamente, quando se comparam aqueles pacientes com osteoporose *versus* aqueles com valores médios de DMO [17]. Além de osteoporose e osteopenia, outros fatores de risco incluem: história progressiva de fratura, idade avançada, gênero masculino, uso crônico de corticoides, redução da acuidade visual, baixo índice de massa corpórea ($<19\text{kg/m}^2$) e tabagismo [14][18].

Síndrome de fragilidade é outra condição de elevada prevalência na população idosa e é definida como o estado de aumento da vulnerabilidade, resultante do declínio da reserva funcional, que acomete múltiplos sistemas e resulta em retorno deficiente à homeostase após estímulo estressor, o qual aumenta o risco de complicações, incluindo quedas, *delirium*, hospitalizações, incapacidade e morte [19]. Por meio de análise secundária a partir de dados provenientes de estudo prospectivo realizado para avaliação de desfechos cardiovasculares na população canadense, foi caracterizado por Fried e colaboradores os fenótipos de fragilidade [19]. Esta caracterização baseou-se nas seguintes variáveis: 1) perda de peso não intencional; 2) exaustão auto reportada; 3) baixo gasto de energia; 4) baixa velocidade de marcha; e 5) fraca força de preensão manual [19]. Baseado nestes cinco fatores, os pesquisadores estratificaram estes indivíduos em três grupos: frágeis (≥ 3 fatores), pré-frágeis (≥ 2 fatores) e robustos (sem nenhum fator) [19]. Estudos subsequentes utilizaram esta categorização para avaliar os desfechos pós-operatórios de idosos que sofreram FF, no entanto, mais de 40 instrumentos de avaliação tentaram operacionalizar esta definição, sendo que cada um deles tem sua perspectiva voltada para um conjunto isolado de variáveis que predizem desfechos desfavoráveis neste grupo de pessoas [20]. O que é bem estabelecido, independente do escore de fragilidade utilizado, é que graduações mais elevadas evidenciam maior risco de quedas, fratura e mortalidade na população idosa [21].

A relação entre osteoporose e fragilidade está no fato de indivíduos frágeis possuírem maior probabilidade de desenvolverem fraturas osteoporóticas ou qualquer outro tipo de fratura no futuro quando comparados à população geral [22]. Fraturas

osteoporóticas são aquelas que ocorrem em locais de redução da DMO, sendo o colo do fêmur uma dessas regiões [23]. Neste contexto o binômio osteoporose e fragilidade, se tornam importantes fatores de risco para fraturas mesmo em traumas de baixa energia, como queda da própria altura [24]. Este conjunto de elementos predispõe ao que é definido como “fraturas por fragilidade” [25].

1.2 Fratura de fêmur proximal e mortalidade pós-operatória

Quando comparada a 2013, a mortalidade secundária devido a traumas de baixa energia deve aumentar em 35% em 2030 [26]. A incidência destes eventos aumenta com o envelhecimento populacional e, especialmente, com o aumento da prevalência de mulheres pós-menopausa, as quais possuem fator de risco intrínseco para desenvolver osteoporose [27]. Há aproximadamente 200 milhões de pessoas ao redor do mundo acometidas por osteoporose e cerca de 8,9 milhões de fraturas secundárias a esta doença ocorreram no mundo todo nos anos 2000 [27]. Globalmente, a taxa de prevalência de fraturas osteoporóticas é de 1,7 milhões em antebraço, 1,6 milhões em quadril ou fêmur proximal e 1,4 milhões em coluna vertebral (com repercussão clínica) [28]. Dados norte-americanos estimam que haja 1,4 milhões de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopausa anualmente, e, destas, 200 mil são FF, 270 mil em antebraço, 380 mil na coluna vertebral e cerca de 570 mil em outros locais [18]. No contexto nacional, um estudo com 1007 pacientes diagnosticados com osteoporose avaliou a prevalência do tipo de fratura. No Brasil, FF está em terceiro lugar entre as fraturas osteoporóticas mais prevalentes na população idosa, atrás de fratura de rádio distal e vertebral [29].

Além de fraturas, encontramos na população idosa maior prevalência de doenças crônico-degenerativas, com necessidade de maior número de medicações para tratar estas condições [30]. O termo “poli farmácia” é controverso na literatura, mas na maioria dos estudos é definido pelo uso de cinco ou mais medicações. Evidências recentes mostram que idosos que consomem seis ou mais medicações por dia, quando comparados aqueles que consomem cinco ou menos, tem *odds ratio* (OR - razão de chances) aumentada em 5,5 vezes de desenvolver fragilidade em 6 anos [31]. Estudos anteriores já associavam a utilização de quatro ou mais fármacos

com o aumento do risco de quedas e de FF [32][33]. Diante disso, a interação entre envelhecimento, o crescimento das doenças crônico-degenerativas, a síndrome de fragilidade e o uso de medicações tornam este grupo susceptível a quedas e à FF, a qual representa a sexta causa de internação na população idosa [5]. FF pode ser considerado fator de risco isolado para aumento da mortalidade por todas as causas nos primeiros três meses após a fratura. Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes que sofreram FF é 22% a 26% maior quando comparada àquela em pacientes que não sofreram fratura [34].

Em estudo que avaliou a mortalidade após FF na população idosa norte-americana desde 1985 até 2005 [9] foi observada a incidência média de FF de 957,3 para 100.000 habitantes, sendo 793,5 para o sexo feminino e 369,5 para o sexo masculino em 2005 [9]. Durante o período estudado, a incidência de FF teve importante aumento entre 1985 e 1995 seguido de declínio até 2005, com 77,2% das ocorrências entre as mulheres [9]. Apesar da incidência ser maior neste grupo, a taxa de mortalidade em 30 dias em homens foi maior quando comparada às mulheres (9,3% vs. 5,2%) [9]. No entanto, em nosso país, outro estudo que incluiu 213 pacientes mostrou maior taxa de mortalidade em 1 ano entre as mulheres quando comparada aos homens [35].

A cirurgia ortopédica é considerada cirurgia de risco intermediário com base nas taxas de complicações cardíacas pós-operatórias que ocorrem geralmente em menos de 5% dos pacientes [36]. Comparativamente, a taxa de mortalidade em 30 dias encontrada em laparotomias de emergências por abdome agudo obstrutivo, foi de 7,4% a 14% em pacientes entre 65 e 80 anos e com mais de 80 anos [37], semelhante às taxas de mortalidade encontradas em pacientes submetidos a cirurgia para correção de FF [38]. Em termos comparativos, existe semelhança no padrão de variáveis que aumentam o risco de mortalidade pós-operatória em ambos os grupos cirúrgicos [37][39]. Portanto, pode-se inferir que a cirurgia para correção de FF é cirurgia de grande porte e de alto risco, assim como laparotomias, e com necessidade de intervenção o mais precoce possível.

O procedimento cirúrgico escolhido para correção de FF difere de acordo com o local e o grau de estabilidade/instabilidade da fratura, seja colo do fêmur, região

intertrocantérica ou subtrocantérica. Apesar de ainda não haver consenso sobre o tipo de tratamento cirúrgico que pode ser utilizado, nas fraturas de colo, há indicação de hemiartroplastia, artroplastia total ou utilização de parafusos canulados, a depender da classificação da fratura, grau de desvio e idade do paciente. Para fratura intertrocantérica ou subtrocantérica, há indicação de utilização de placa com parafuso deslizante de quadril ou haste céfalo-medular, sendo que estas indicações dependem de variáveis intrínsecas à fratura, ao paciente e ao serviço no qual será realizada a cirurgia [40].

1.3 Fatores perioperatórios e mortalidade pós-cirurgia para correção de fratura de fêmur proximal

Devido ao fato de que a maioria dos procedimentos cirúrgicos ocorre em adultos mais velhos, tem havido interesse crescente na avaliação dos riscos pré-operatórios e também dos cuidados perioperatórios ideais para idosos submetidos à cirurgia [10].

Há dados que evidenciam a associação entre maior tempo de espera até a cirurgia e maior taxa de mortalidade em 30 dias [38]. No entanto, estas taxas podem estar subestimando o risco para pacientes idosos mais debilitados e com múltiplas comorbidades. Esta população, quando submetida à cirurgia para correção de condições musculoesqueléticas, tem risco aumentado de complicações cardiovasculares pré, intra e pós-operatórias, incluindo infarto do miocárdio, eventos tromboembólicos, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovasculares [36][41].

A incidência de quedas, e conseqüentemente de fraturas, em idosos associa-se com o aumento do número de comorbidades [42]. Além disso, doenças cardiovasculares parecem ser as mais prevalentes neste grupo, e todas estas condições contribuem para ocorrência de complicações intra-hospitalares e para maior tempo de internação [43]. Portanto, estes indivíduos necessitam de controle dessas comorbidades para que tenham menores chances de complicações no período perioperatório [44]. Se por um lado existem evidências de que algumas comorbidades pré-operatórias precisam ser corrigidas para evitar o risco de complicações e de mortalidade pós-operatórias [45], por outro, alguns dados sugerem

que, a despeito da necessidade de otimização do paciente, o controle de suas condições clínicas pregressas não deve atrasar o início da cirurgia [46].

O envelhecimento fisiológico do sistema cardiovascular [47], pulmonar [48] e renal [49] resulta em alterações que podem afetar significativamente a estabilidade cardiorrespiratória e aumentar o risco de complicações perioperatórias. Neste contexto, equipes multidisciplinares têm papel fundamental no pré, no intra e no pós-operatório [50]. Em vista disso, FF por ser evento agudo e com necessidade cirúrgica, exibe mortalidade superior àqueles indivíduos que, por exemplo, sofrem trauma cirúrgico semelhante, porém de forma eletiva [51]. Dessa forma, é importante distinguir os tipos de pacientes que serão submetidos a cirurgia entre aqueles mais graves que precisarão de controle de comorbidade o mais breve possível, daqueles sem comorbidades significativas, que tem menos chances de terem complicações no período perioperatório [52].

Tem havido crescente interesse em se estabelecer escores de predição de mortalidade precoce e tardia associada à cirurgia para correção de FF [53]. É frequente o uso de informações inerentes ao paciente, além daquelas associadas ao procedimento cirúrgico e relacionadas a complicações evitáveis [53]. No contexto da chegada do paciente ao serviço no qual ocorrerá o procedimento cirúrgico para correção da fratura, é importante sumarizar e estratificar estes indivíduos conforme a severidade de suas comorbidades.

O sistema de classificação do estado físico proposto pela *American Society of Anesthesiologists (ASA)*, em 1941, é amplamente utilizado para estimar riscos perioperatórios [54]. Essa escala varia de I a VI, e escores maiores associam-se fortemente a complicações no período perioperatório [36]. Além disso, pacientes ASA III e IV, quando comparados a ASA I e II, têm nove vezes maior taxa de mortalidade em um ano [52]. Em estudo realizado na Suécia, 199 indivíduos acima de 70 anos e com fratura de colo de fêmur foram seguidos por 3 anos, com o objetivo de descrever os possíveis desfechos desta população. Os autores observaram que história de doença cardiovascular, presença de 3 ou mais comorbidades, ASA>2, sexo masculino, depressão e doença pulmonar são preditores independentes de mortalidade [55].

A escala NHFS (*Nottingham hip fracture score*) está validada para estimar a mortalidade em 30 dias e 1 ano e para alta hospitalar precoce em pacientes com FF [50]. Escalas deste tipo, além de estimarem os riscos perioperatórios e serem importantes ferramentas de pesquisas que permitem a comparação entre grupos de pacientes, também permitem que a equipe anestésica as utilize para o adequado planejamento da anestesia e manejo intraoperatório. Estudo recente, que comparou 6 modelos preditores de mortalidade precoce (em até 30 dias após a cirurgia), concluiu que nenhum dos escores utilizados atualmente tem elevado poder discriminativo entre aqueles que foram a óbito, quando comparado aos sobreviventes [53]. No entanto, o modelo que obteve melhor poder discriminativo, mas ainda baixo, era constituído de oito variáveis, sendo que cinco delas podem ser modificáveis no curso da internação: falência renal, pneumonia, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca e distúrbios hidroeletrólíticos [53]. Além disso, dados recentes sugerem que fatores modificáveis durante o período de internação e que predizem a mortalidade precoce incluem: pneumonia durante internação, infarto do miocárdio, fratura intra-hospitalar, sinais de má nutrição, insuficiência cardíaca congestiva, malignidade, falência renal, elevação da ureia [56] e tempo de espera até a cirurgia [38].

Além da atenção às comorbidades, outro desafio encontrado nesse perfil de paciente é o adequado manejo da dor [57]. A insuficiente implementação de analgesia pode gerar repercussões tanto intra quanto extra-hospitalares. Se por um lado a dor pode ocasionar alterações do estado de consciência (*delirium*), por outro, essas alterações também podem dificultar o adequado reconhecimento de estados álgicos [52]. Outros desfechos como depressão, distúrbio do sono, atraso para início da deambulação, piora de condições clínicas pregressas e complicações cardiopulmonares também estão associados à dor perioperatória [57]. Estes eventos aumentam o grau de dependência e retardam a volta do idoso às suas atividades cotidianas [57]. A falha do alívio da dor perioperatória também pode favorecer a perpetuação deste desfecho no pós-operatório [52]. A princípio, o tratamento cirúrgico precoce da fratura é a maneira definitiva de redução da dor; no entanto, seu adequado controle deve ser implementado até a cirurgia. Correta imobilização do quadril durante o transporte até o hospital de referência e analgesia endovenosa devem ser realizados

precocemente [58]. Analgésicos simples como paracetamol podem ser prescritos a não ser que haja contraindicação [59]. A utilização de opioides deve ser cautelosa, uma vez que modificações associadas a idade podem precipitar efeitos colaterais mais precocemente, ou com doses menores [60]. Até 40% dos pacientes idosos com FF podem se apresentar ao centro de trauma com redução da taxa de filtração glomerular, portanto a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais deve ser evitada nestes indivíduos [50]. Alterações renais e hepáticas alteram a farmacocinética dos opioides, com conseqüente acúmulo de seus metabólitos e toxicidade associada [60][59].

Nesta perspectiva, bloqueios de nervos periféricos tornam-se alternativas eficazes para controle da dor, promovendo maior analgesia quando comparados aos opioides e reduzindo o uso destas medicações e seus efeitos colaterais [50]. Além disso, segundo recente revisão sistemática, bloqueios periféricos parecem reduzir pneumonia e tempo até a primeira mobilização [61].

A cirurgia de quadril necessita de bloqueio do nervo femoral, obturador, isquiático e cutâneo lateral da coxa [58]. O bloqueio de neuro-eixo é a técnica anestésica que efetua o bloqueio de todas essas estruturas com o paciente acordado [58]. Inclusive, sendo superior a anestesia geral no manejo da dor pós-operatória [61]. No entanto, esta técnica leva a maior tempo para mobilização pós-operatória, o que resulta em aumento do risco de úlceras por pressão quando comparada a anestesia geral [62]. Anestesia geral quando realizada exclusivamente, tem maiores efeitos associados a confusão mental e a necessidade de utilização de drogas analgésicas após a cirurgia [52]. Recente revisão sistemática caracterizou como muito baixa a qualidade das evidências que avaliaram os desfechos pós-operatórios em pacientes submetidos à anestesia geral *versus* bloqueio de neuro eixo [62]. Outra metanálise concluiu que técnica anestésica não influencia na mortalidade pós-operatória quando comparou bloqueio de neuroeixo *vs.* anestesia geral [63].

Seja qual for a técnica de anestesia escolhida, a hipotensão arterial deve ser evitada e tratada agressivamente. Dentre às inúmeras definições encontradas na literatura temos que hipotensão intraoperatória é considerada pressão sistólica <100mmHg e ocorre em até 85,2% dos pacientes que são submetidos à anestesia

geral [52], sendo complicação comum desta técnica e, quando mal controlada, aumenta a mortalidade em cinco e trinta dias após a cirurgia [50]. Este evento também pode ocorrer em anestesia subaracnoidea, sendo que alguns protocolos sugerem que esta complicação deve ser evitada com a utilização de bupivacaína de alto peso molecular e posicionando o paciente com o quadril acometido para baixo, além da realização de proclive [58]. Quando as duas técnicas são empregadas em conjunto, ou seja, anestesia geral associada à bloqueio de neuroeixo, o risco de hipotensão é de 92,2% [50].

Quando foram comparados os desfechos entre dois traumas cirúrgicos semelhantes, sendo FF versus artroplastia total por osteoartrite de quadril, foi evidenciado maior taxa de complicações cardiovasculares, renais, infecciosas, admissão e tempo de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), necessidade de readmissão hospitalar após 72h, tempo total de internação e mortalidade intra-hospitalar no grupo FF [51]. Além disso, após 24h de espera entre a fratura e a cirurgia há aumento da incidência de complicações e mortalidade em 30 dias [38].

No Brasil não há dados robustos e com grande amostra populacional encontrados pelos autores deste estudo que avaliem a influência do tempo decorrido até a cirurgia sobre o risco de complicações e mortalidade após a fratura. Há um único estudo que sugere aumento de 4% de mortalidade a cada dia de espera até a cirurgia, porém com amostra populacional reduzida [64]. Nesta mesma publicação, o tempo médio de permanência hospitalar foi de 20,5 dias, com média de 12,7 dias até a cirurgia. Não há menção sobre a relação entre espera até a cirurgia e tempo de internação após procedimento, agravamento e incidência de complicações ou mortalidade intra-hospitalar. Todos estes eventos geram maiores custos de saúde e sociais para aqueles que são submetidos à cirurgia para correção de FF.

Recente revisão sistemática com meta-regressão avaliou o custo médio durante o primeiro ano após cirurgia para correção de FF [65]. Como conclusão, há gastos de aproximadamente 40.000 dólares americanos (USD) no primeiro ano pós-cirúrgico, sendo USD 10.000 durante o período de internação [65]. São escassos os estudos que avaliaram esses custos em países latino-americanos, sendo, portanto, a maior parte com a população norte-americana e europeia, as quais tem condições

econômicas distintas das do Brasil [66][67]. Os custos estimados associados a FF, em países latino americanos, estão ao redor de USD 4.500 e USD 6.000, sendo de USD 5.500 em nosso país, valor ainda muito inferior àquele encontrado em países desenvolvidos [65][66].

O impacto social que FF gera, tanto em países desenvolvidos, quanto naqueles em desenvolvimento, é comparável às incapacidades para atividades de vida diária que ocorrem após acidente vascular encefálico [68], com aproximadamente 25% dos indivíduos mantendo incapacidade permanente em membro inferior [69], com elevada taxa de pacientes não retomando à capacidade funcional pregressa ao episódio de fratura mesmo sob reabilitação [70]. Embora a maioria dos gastos com saúde no Brasil venha de medicina suplementar, cerca de 75% da população depende exclusivamente do sistema de saúde pública [71]. Recursos do SUS (Sistema Único de Saúde) representam parcela significativa do financiamento dos hospitais públicos e sua tabela de remuneração por procedimento não permite a cobertura total dos custos de um hospital. Foi estimado, em 1997, que cada hospital excede diariamente, em média, 60% do investimento fornecido pelo SUS [71].

Outro dado que avaliou as internações por fratura de fêmur em idosos no Sistema Único de Saúde (SUS), verificou que esta causa corresponde a 1% das causas de internação e a 2% dos gastos em saúde em pessoas com mais de 60 anos, com tempo de internação que variou de 1 a 7 dias, sendo 42% das internações fora do município de residência [72]. A taxa de mortalidade intra-hospitalar entre esses pacientes foi 5%, podendo alcançar 21,5 a 35% em 1 ano após a cirurgia [35], com 46% dos indivíduos não retomando à sua capacidade funcional pregressa [70].

2 JUSTIFICATIVA

Os estudos que objetivaram avaliar os fatores potencialmente modificáveis que, no período perioperatório, podem impactar sobre os desfechos pós-operatórios, foram predominantemente realizados em países desenvolvidos [38][55]. As evidências sobre o tema ainda são escassas em nosso país. Em decorrência de diferentes características clínico-demográficas e do cuidado perioperatório dispendido a estes pacientes durante a internação, a generalização dos dados provenientes de países desenvolvidos limita sua aplicabilidade em nosso meio.

Os achados de estudo prospectivo, realizado por nosso grupo de pesquisa com coorte composta por 182 pacientes submetidos à cirurgia para correção de fratura de fêmur em hospital terciário universitário, mostraram que idade, ASA \geq III e as complicações pré-operatórias, mas não as pós-operatórias, foram associadas à redução da sobrevida em um ano [73]. Deste modo, o presente estudo justifica-se para ampliar a amostra de pacientes, analisando como as condições clínico-demográficas e complicações pré-operatórias podem impactar na mortalidade intrahospitalar pós-operatória associada à correção cirúrgica de fratura de fêmur proximal em idosos. Este dado pode fornecer subsídio teórico para futuras intervenções sobre eventos potencialmente modificáveis associados ao óbito.

A hipótese deste estudo é que as complicações pré-operatórias, a idade e estado físico ASA \geq 3 também se associam com mortalidade pós-operatória intrahospitalar em até 30 dias em pacientes idosos submetidos à cirurgia para correção de fratura de fêmur proximal.

3 OBJETIVOS

- Descrever e analisar a influência das características clínico-demográficas sobre o desfecho primário e sobre os desfechos intermediários, assim definidos:

- **Desfecho primário**

Mortalidade pós-operatória ocorrida após procedimento cirúrgico para correção de primeira fratura de fêmur proximal ocorrida por trauma de baixa energia, em pacientes idosos que tiveram internação com duração máxima de trinta dias totais.

- **Desfechos intermediários**

Descrever e analisar os eventos pré-operatórios potencialmente modificáveis que contribuíram para o óbito intra-hospitalar após o procedimento cirúrgico, sendo eles:

- ✓ tempo entre a admissão hospitalar e a realização da cirurgia;
- ✓ complicações pré-operatórias infecciosas, cardiovasculares e outras.

4 MÉTODOS

Este foi um estudo clínico, observacional, retrospectivo, realizado por meio de coleta de informações de prontuário eletrônico durante o período de agosto de 2012 a dezembro de 2018.

O sistema de prontuários eletrônicos (SoulMV®) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) foi implementado em agosto de 2012 e, por este motivo, esta foi a data escolhida para o início da seleção dos dados. Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em 05 de novembro de 2018 (parecer 3.010.712; CAAE 99968718.4.0000.5411). Pela natureza deste trabalho, anonimato das informações coletadas e ausência de riscos aos indivíduos arrolados no estudo, o CEP aprovou a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O banco de dados presente neste estudo tem potencial de gerar análises futuras, portanto foi optado por identificar nossa coorte como BHIFRAC (*Botucatu Hip-Fracture Cohort*).

A composição da amostra estudada se deu em duas etapas. A primeira, teve o objetivo de alocar todos os pacientes que foram submetidos a algum procedimento cirúrgico fêmur proximal. Portanto, foram utilizados critérios baseados nos rótulos que o próprio sistema de prontuário eletrônico cria para os diagnósticos de entrada e de procedimento cirúrgico realizado. A segunda, que permitiu a aplicação dos critérios de exclusão, consistiu na leitura dos registros descritos em prontuário eletrônico, considerando as evoluções diárias, descrições cirúrgicas, descrição de materiais utilizados no procedimento e radiografias pré e pós-procedimento.

4.1 Seleção da coorte

A seleção da coorte foi realizada por meio da alocação de todos os indivíduos com idade igual ou superior a sessenta anos, submetidos aos procedimentos cirúrgicos de interesse conforme descritos na tabela 1. A partir deste conjunto de indivíduos, foram coletadas as informações provenientes de múltiplos bancos de dados do próprio sistema de prontuário eletrônico e, posteriormente, aplicados os

critérios de exclusão.

A tabela 1 mostra os códigos de procedimentos cirúrgicos utilizados para a alocação dos pacientes. Estes códigos estão em conformidade com a tabela que constitui o SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS) [74] e são utilizados pelo SoulMV® para definir o procedimento realizado de maneira unificada.

Tabela 1 - Descrição dos procedimentos cirúrgicos de acordo com o código que consta no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS

Código do procedimento	Descrição do procedimento
408040050	Artroplastia parcial de quadril.
408040084	Artroplastia total primária do quadril cimentada.
408040092	Artroplastia total primária do quadril não cimentada.
408050233	Redução incruenta de fratura diafisária/lesão fisária proximal do femur.
408050438	Tratamento cirúrgico de avulsão do grande e do pequeno trochanter.
408050489	Tratamento cirúrgico de fratura/lesão fisária proximal (colo) do femur.
408050616	Tratamento cirúrgico de fratura subtrocanteriana.

Adicionalmente, foram utilizados os diagnósticos de admissão no HC-FMB, e, posteriormente foi checado o procedimento cirúrgico associado à respectiva admissão (Tabela 2). A abrangência de descritores diagnósticos que foram utilizados decorre da ausência de certeza por parte do médico assistente, ainda sem exames subsidiários, do real local de fratura. Este método, apesar de parecer redundante, foi realizado considerando que nem sempre o diagnóstico de admissão tinha associação com os procedimentos cirúrgicos selecionados. Como por exemplo, aqueles pacientes vítimas de queda da própria altura e que sofreram fratura de fêmur proximal podem ter qualquer um dos dois diagnósticos citados no momento de sua admissão. No entanto, necessariamente os diagnósticos de fratura de fêmur proximal à admissão, precisariam de algum ato operatório associado. Optamos por fazer esta dupla checagem com a ideia de alocar pacientes que, porventura, não tenham sido localizados utilizando apenas os rótulos que nomeiam os procedimentos cirúrgicos de interesse.

Tabela 2 - Descrição das hipóteses diagnósticas de acordo com o Cadastro Internacional das Doenças (CID) versão 10 (2008).

Código segundo CID-10	Descrição
S720	Fratura do colo do fêmur
S721	Fratura pertrocantérica
S722	Fratura subtrocantérica
S723	Fratura da diáfise do fêmur
S724	Fratura da extremidade distal do fêmur
S727	Fraturas múltiplas do fêmur
S728	Fraturas de outras partes do fêmur
S729	Fratura do fêmur, parte não especificada

4.2 Coleta de dados

A coleta de dados do presente estudo objetivou caracterizar clínica e demograficamente o indivíduo alocado no momento da admissão hospitalar, estabelecer os períodos de internação, determinar as complicações pré-operatórias (C-PRÉ) e óbito intra-hospitalar.

A partir da leitura dos prontuários eletrônicos de toda a população alocada, foram adicionadas consecutivamente ao banco de dados todas as comorbidades, medicações e C-PRÉ. Além disso, também foi observado o tipo de trauma que motivou a fratura, para, então, serem aplicados os critérios de exclusão. Após esta etapa, foram selecionadas aquelas C-PRÉ e comorbidades já estabelecidas como preditoras de complicações ou de mortalidade pós-operatória nesta população [55] e/ou de interesse do pesquisador.

Com o objetivo de estabelecer o perfil clínico-demográfico do paciente que sofre fratura de fêmur proximal, foram coletadas as seguintes variáveis:

- idade no momento da cirurgia;
- gênero;
- local de residência;
- ocorrência de trauma concomitante;
- utilização de ≥ 5 medicações [32]

- detalhamento de todas as medicações em uso (APÊNDICE I);
- presença de ≥ 3 comorbidades [55]
 - detalhamento de todas as comorbidades (APÊNDICE II);
- estado físico ASA.

Os quatro primeiros itens mencionados anteriormente foram coletados a partir de dados de preenchimento automático do sistema de prontuário eletrônico. A idade dos pacientes foi utilizada a partir de sua categorização como sendo igual ou superior a 80 anos ou inferior a 80 anos, uma vez que pacientes octogenários ou mais velhos apresentam maior risco de mortalidade conforme estudo nacional [75]. As medicações e comorbidades foram coletadas consecutivamente (APÊNDICES I e II), sendo que foram selecionadas para compor o modelo de predição dos desfechos primário e intermediários aquelas doenças cuja descompensação pudesse gerar risco de morte e/ou com elevada prevalência, além daquelas já citadas em outros estudos [76]. Ambas as variáveis foram observadas em conjunto. As medicações foram agrupadas conforme seu efeito farmacológico principal ou de classe (APÊNDICE I). Considerando que foi percebido durante a leitura dos prontuários que havia dissonância entre o uso de medicações sabidamente utilizadas para determinada condição e a descrição desta condição, optou-se por considerar como presente a comorbidade correspondente à medicação utilizada para seu tratamento ou controle (APÊNDICE II).

Como fonte adicional de informações, foi utilizado o banco de dados próprio do Departamento de Anestesiologia para a coleta do escore de Estado Físico segundo a *American Society of Anesthesiologists* (ASA) [54]. Com o objetivo de sumarizar as comorbidades, apesar de semelhantes, duas variáveis foram utilizadas: presença de ≥ 3 comorbidades e ASA. A primeira determinou o número bruto de doenças no ato da admissão hospitalar enquanto a segunda evidenciou o quanto estas comorbidades estão descompensadas e pode ajudar a prever os riscos perioperatórios.

Por meio do banco de dados de preenchimento automático pelo sistema de prontuário eletrônico, foram coletadas a data e hora de todas as admissões e altas hospitalares e de todas as cirurgias realizadas no HC-FMB. Com estas informações,

foi possível determinar a primeira intervenção cirúrgica em fêmur proximal em nosso serviço e foram estabelecidos os períodos de internação hospitalar, que foram assim divididos: 1) tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia (T_{pré}); 2) tempo entre o término da cirurgia e a alta hospitalar (T_{pós}); e 3) tempo total de internação hospitalar (TTI). A variável T_{pré} foi categorizada em ≥ 48 horas ou < 48 horas, devido à descrição prévia na literatura de que a realização do procedimento cirúrgico neste período pode reduzir o risco de mortalidade e de complicações pós-operatórias [52].

A checagem das radiografias pré e pós-operatórias permitiu determinar o local, o tipo de fratura, o tipo de osteossíntese realizada e se havia osteossíntese progressiva em fêmur proximal contralateral. De forma redundante, as descrições cirúrgicas foram avaliadas com o objetivo de se avaliar o tipo de fratura e dos materiais utilizados para o tratamento. Esta última etapa foi capaz de inferir se o procedimento cirúrgico escolhido foi realizado para correção de complicações pós-operatórias tardias ou não.

As C-PRÉ foram todas aquelas complicações ocorridas desde a admissão hospitalar até o início da cirurgia e os dados foram coletados em função da presença ou ausência de sua descrição em prontuário eletrônico ou da implementação de estratégias terapêuticas para seu tratamento. Não foram utilizados critérios laboratoriais e/ou de imagem para caracterizar estes eventos. Após a coleta de todas as C-PRÉ, ocorridas consecutivamente, foi realizada análise exploratória dos dados a fim de se categorizar em C-PRÉ infecciosas (C-PRÉ_i), C-PRÉ cardiovasculares (C-PRÉ_c) e C-PRÉ - outros (C-PRÉ_o). Foi optado por agrupar as complicações infecciosas e cardiovasculares devido ao tamanho da amostra que compõe este estudo e a natureza da coleta de dados que tende a subestimar a ocorrência destas complicações.

A ocorrência de pneumonia e/ou infecção do trato urinário (ITU) constituíram as C-PRÉ_i, e foram assim consideradas sempre que houve descrição do uso de antibioticoterapia na vigência de alterações infecciosas em cada um destes sítios. Tromboembolismo pulmonar (TEP), trombose venosa profunda (TVP), foram adicionados ao banco de dados quando foi iniciada anticoagulação na vigência de forte suspeita. Infarto agudo do miocárdio (IAM) e arritmias com repercussão foram

considerados todos os eventos nos quais, houve mal súbito, realizado eletrocardiograma no qual foram observadas: fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquiarritmias, bradiarritmias e alterações isquêmicas (e/ou descrição de elevação de enzimas cardíacas ou tratamento hemodinâmico). Todos estes eventos constituíram o grupo de C-PRÉc.

As C-PRÉo, foram todas aquelas complicações que ocorreram secundariamente às mencionados anteriormente e/ou foram decorrentes de outras causas, como, por exemplo, constipação, *delirium*, injúria renal aguda, necessidade de transfusão sanguínea, sepse, ou necessidade de cuidados intensivos.

A partir da leitura dos prontuários eletrônicos, também foram coletadas as informações referentes ao óbito intra-hospitalar pós-operatório. Não foram arrolados os pacientes que foram a óbito antes de serem submetidos à cirurgia. A causa, a data e a hora do óbito foram adicionadas ao banco de dados, independentemente de a informação ser proveniente do prontuário eletrônico ou do atestado de óbito. As causas de óbito descritas com base no Código Internacional das Doenças -10 (CID-10) foram mantidas com suas respectivas designações. Para os pacientes que foram encaminhados ao Instituto Médico Legal (IML), a causa de óbito foi categorizada como desconhecida.

4.2.1 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- artroplastia eletiva de quadril;
- ocorrência de cirurgia contralateral ou segunda cirurgia em fêmur proximal por causa não especificada;
- procedimento cirúrgico para correção de complicações pós-operatórias tardias em osteossíntese ou prótese progressa (infecção, fratura ou luxação de material de síntese ou necessidade de reabordagem cirúrgica por outras causas);
- internação prolongada (≥ 30 dias), conforme descrição prévia na literatura [77];
- fratura patológica (por neoplasia ou outras causas);

- fratura ocorrida por trauma de alta energia (acidentes de carro, queda de grandes alturas, como telhados e andaimes).

4.3 Delineamento experimental e análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS v.21 (IBM corp., Armonk, NY, EUA). A análise descritiva se deu por meio da utilização de medidas de tendência central. Inicialmente foi testada a normalidade dos dados por meio do teste de *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas por meio da mediana, percentil 25 (p25) e percentil 75 (p75) e comparadas por meio do teste de *Mann-Whitney*. As variáveis categóricas foram expressas por meio de sua prevalência (em percentual).

O procedimento analítico para definição das variáveis associadas ao Tpré \geq 48h, aos desfechos intermediários (C-PRÉi e C-PRÉc) e ao desfecho primário foi semelhante, e, consistiu de análise univariada e multivariada com a checagem de sua sensibilidade e especificidade. A partir destas informações, as análises foram realizadas a fim de se determinar como as características ou eventos precedentes podem impactar em eventos futuros. Portanto, as variáveis foram adicionadas ao modelo estatístico conforme sua ocorrência ao longo do tempo.

A primeira etapa, portanto, consistiu na diferenciação clínico-demográfica entre aqueles indivíduos que foram submetidos à cirurgia tardiamente (Tpré \geq 48h) vs. precocemente (Tpré $<$ 48h). Após isto, foi adicionado ao primeiro conjunto de dados, a própria variável Tpré \geq 48h e, novamente, foram checadas quais variáveis se associaram com C-PRÉi e C-PRÉc. Por último, foi realizado o modelo final, no qual todas as variáveis mencionadas anteriormente foram adicionadas ao modelo estatístico, a fim de se obter os preditores de mortalidade intra-hospitalar. Desta forma, foi possível definir as características dos indivíduos que vão à cirurgia tardiamente, que possuem maior risco de complicações pré-operatórias e, por fim, como todos estes eventos podem contribuir para o óbito.

Como etapa preliminar foram realizadas análises univariadas, que foram

capazes de determinar quais variáveis, posteriormente, compuseram o modelo multivariado. Este, que por sua vez, foi submetido a análise de acurácia e checada sua sensibilidade e especificidade por meio da análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*).

Assim, depois de realizado o modelo univariado, no qual foram estabelecidas as variáveis associadas aos desfechos mencionados, estas variáveis foram utilizadas para compor o modelo multivariado de regressão logística binária. As variáveis dependentes binárias consistiram da ocorrência ou não dos desfechos mencionados. O primeiro modelo foi constituído apenas pelas variáveis já categorizadas. Por outro lado, no modelo multivariado, como etapa adicional, foram adicionadas as variáveis idade e Tpré em sua forma contínua, mesmo que a categorização destas variáveis, baseadas em estudos pregressos, não demonstrasse associação com os desfechos analisados no modelo univariado. Isto foi realizado a fim de se obter o risco adicional que estas variáveis podem implementar sobre a ocorrência dos desfechos, uma vez que são clinicamente importantes, mas não necessariamente significativas após sua categorização. Isto pode ocorrer devido à escassez da literatura nacional sobre este tema; portanto, não é possível estabelecer o quanto a categorização destas variáveis é reprodutível em nosso meio, uma vez que estas decorrem de dados provenientes de outras coortes.

A medida de associação utilizada foi o *Odds Ratio* (razão de chances) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) e sua significância foi testada por meio do teste do *qui-quadrado*. A qualidade do ajuste e a capacidade preditiva do modelo logístico multivariado foram testadas por meio do indicador *Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit*[78] que compara as frequências observadas com aquelas esperadas por meio de um teste *qui-quadrado*. É considerada ausência de ajuste adequado quando a diferença entre os valores observados e os preditos é maior do que a chance esperada, portanto, quando $p < 0,05$.

A última etapa analítica objetivou determinar o poder discriminativo de cada conjunto de variáveis contidas no modelo de regressão logística para cada um dos desfechos estudados. Para tanto, foi utilizada a Área Sob a Curva (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*), que é um modelo capaz de discriminar aqueles

indivíduos que tiveram o desfecho estudado daqueles que não tiveram. A AUC varia de 0,50 a 1,00, sendo que, a capacidade discriminativa pode ser assim caracterizada [78]:

- $AUC = 0,50$: incapaz de discriminar;
- $0,50 < AUC < 0,70$ a capacidade discriminativa do modelo é considerada pobre;
- $0,70 \leq AUC < 0,80$ sugere discriminação aceitável;
- $0,80 \leq AUC < 0,90$ é considerada excelente discriminação.

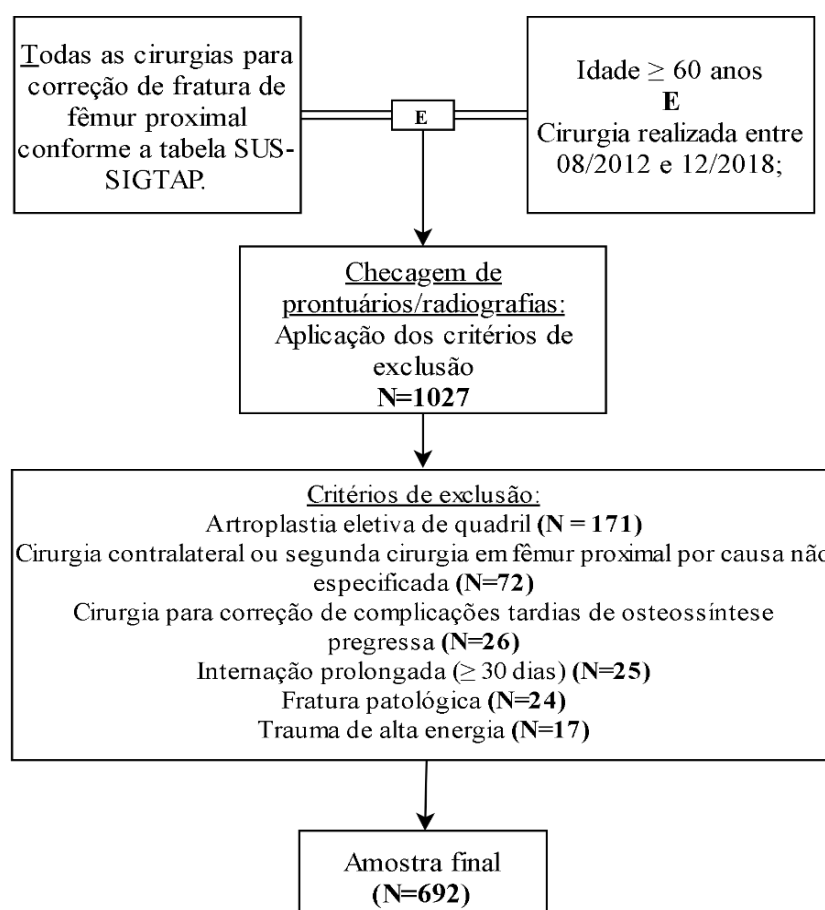
O nível de significância utilizado foi $p < 0,05$, sendo este adotado em toda a avaliação estatística.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção da coorte e análise descritiva

A amostra final, após a aplicação dos critérios de exclusão, foi composta por 692 pacientes conforme o fluxograma descrito na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma com a composição da amostra final de pacientes alocados após a aplicação dos critérios de exclusão



As variáveis contínuas coletadas neste estudo estão destacadas na tabela 3. A mediana da idade e de Tpré, foi de 81 anos e de 5 dias, respectivamente. No entanto, 75% dos indivíduos foram submetidos à cirurgia com até 8 dias e tiveram tempo total de internação de até 12 dias (Tabela 3).

Tabela 3 - Medidas de tendência central referentes às variáveis contínuas provenientes da coorte de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos submetidos a cirurgia para correção de fratura de fêmur proximal. Dados expressos em função da mediana (percentil 25/percentil 75)

Variáveis clínico-demográficas (categóricas)	Geral (n=692)
	Mediana (p25/p75)
Idade	81(73/86)
Comorbidades	2(1/4)
Medicações em uso	2(0/4)
Tpré (dias)	5(3/8)
Tpós (dias)	2(1/3)
TTI (dias)	7(5/12)

Tpré – tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia; Tpós – tempo decorrido entre o término da cirurgia e a alta hospitalar; TTI – tempo total de internação; C-PRÉ – complicações pré-operatórias.

A tabela 4 demonstra a prevalência de todas as variáveis utilizadas neste estudo em função da população total. A categorização da idade ≥ 80 anos permite a comparação com outros estudos [44] e facilita sua aplicação no cotidiano clínico. Neste cenário, mais de 55% da população estudada tem idade superior a 80 anos e o gênero feminino foi o mais acometido (72,98%). Menos de dez por cento da população estudada foi acometida por algum outro trauma concomitante e 41,47% foram caracterizados como ASA \geq III.

A fratura transtrocanterica foi a mais prevalente e a osteossíntese com a utilização de placa com parafuso deslizante foi a mais realizada. A prevalência das C-PRÉi e das C-PRÉc foi de 8,53% e 3,18%, respectivamente. No primeiro grupo de complicações, ITU foi a condição de maior ocorrência e cerca de 3,61% dos pacientes foram acometidos por pneumonia. No segundo grupo, TEP foi a mais prevalente. Constipação e *delirium* foram as duas condições mais prevalentes em toda a população. A prevalência geral de óbito na população estudada foi de 3,61%, com 25 óbitos totais.

Os dados contidos na tabela 5 mostram a prevalência das medicações de uso contínuo e das comorbidades dos pacientes arrolados no estudo. Após a coleta de todas as medicações descritas em prontuário estas foram separadas conforme seu mecanismo de ação e/ou efeito de classe (APÊNDICE I) e constam na tabela 4. Hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus tipo II foram as três doenças crônicas mais prevalentes. Em concordância com este dado, as medicações mais

utilizadas por estes pacientes foram os anti-hipertensivos, em suas múltiplas classes, estatinas, seguido pelos antiagregantes plaquetários e hipoglicemiantes orais (Tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência das variáveis categóricas referentes a coorte de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos submetidos a cirurgia para correção de fratura de fêmur proximal. Dados expressos em função do valor e da porcentagem da ocorrência destas variáveis em relação à população total

Variáveis clínico-demográficas (categóricas)	Total (n=692)	
	n(%)	
Idade ≥ 80 anos	384(55,49)	
Gênero feminino	505(72,98)	
Lado esquerdo	360(52,02)	
Residência em Botucatu	308(44,51)	
Trauma concomitante	57(8,24)	
Uso de ≥ 5 medicações	260(37,57)	
Presença de ≥ 3 comorbidades	321(46,39)	
ASA ≥ III	287(41,47)	
Tipo de fratura ocorrida		
Transtrocantérica	394(56,94)	
Colo	261(37,72)	
Subtrocantérica	37(5,35)	
Tipo de cirurgia realizada		
Placa com parafuso deslizante	373(53,90)	
Artroplastia total ou parcial de quadril	202(29,19)	
Haste cefalomedular	84(12,14)	
Parafuso canulado	19(2,75)	
Artroplastia de ressecção	9(1,30)	
Placa com parafuso deslizante de côndilo femoral	5(0,72)	
Eventos perioperatórios e Tpré		
Tpré ≥ 48h	70 (10,11)	
C-PRÉi	59(8,53)	
ITU	40(5,78)	
Pneumonia	25(3,61)	
C-PRÉc	22(3,18)	
TEP	13(1,88)	
Arritmia	8(1,16)	
TVP	2(0,29)	
IAM	1(0,14)	
C-PRÉo	344(49,71)	
Constipação	167(24,13)	
Delirium	115(16,62)	
Lesão renal aguda	34(4,91)	
Transfusão sanguínea	15(2,17)	
Sepse	7(1,01)	
Necessidade de cuidados intensivos	6(0,87)	
Óbito	25(3,61)	

ASA – Sistema de classificação de estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists*; C-PRÉi – complicações infecciosas pré-operatórias; C-PRÉc – complicações cardiovasculares pré-operatórias; ITU – infecção do trato urinário; TEP – tromboembolismo pulmonar; TVP – trombose venosa profunda; IAM – infarto agudo do miocárdio.

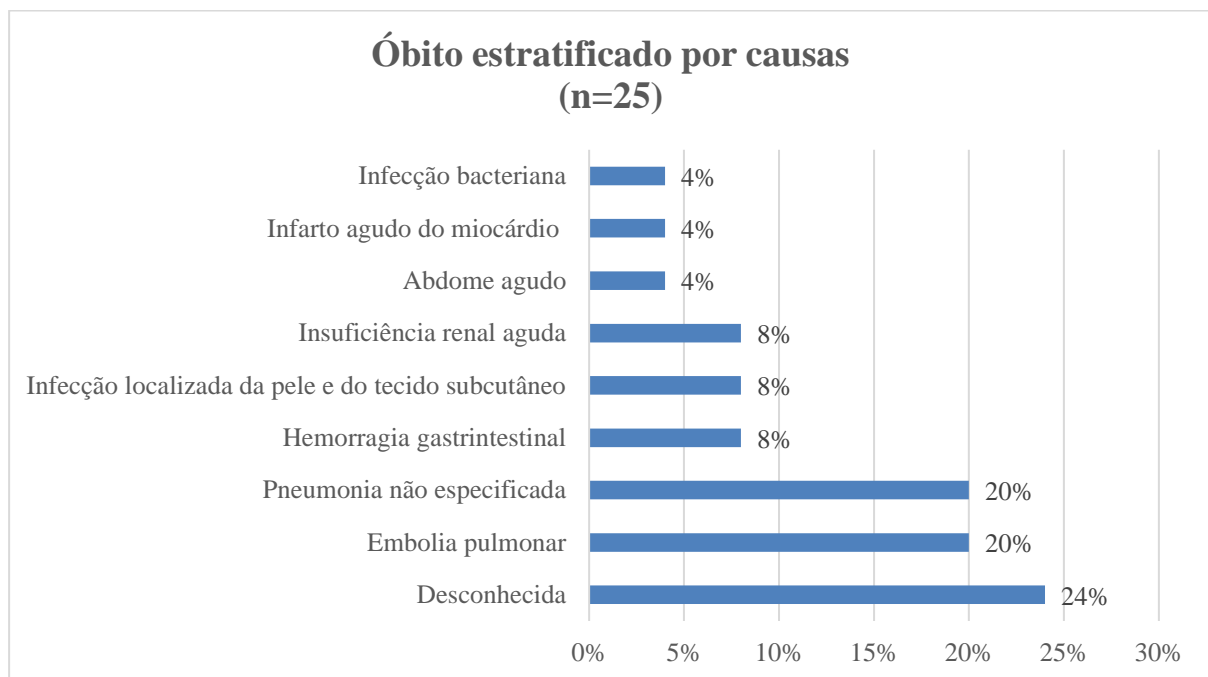
Tabela 5 - Prevalência das medicações em uso e das comorbidades no momento da admissão hospitalar

Medicações	n(%)	Comorbidades	n(%)
Diuréticos	175(25,29)	HAS	418(60,40)
BRA	133(19,22)	DLP	157(22,69)
Betabloqueadores	129(18,64)	DM2	153(22,11)
Estatinas	131(18,93)	Artrose	107(15,46)
IECA	120(17,34)	Demência	86(12,43)
Antiagregante plaquetário	114(16,47)	Depressão	79(11,42)
Hipoglicemiante oral	91(13,15)	AVC	71(10,26)
BCC – Diidropiridínicos	85(12,28)	Distúrbio da visão	71(10,26)
Benzodiazepínicos	67(9,68)	Arritmia cardíaca	65(9,39)
Inibidores da bomba de prótons	67(9,68)	IC	58(8,38)
Tireoidianos	48(6,94)	Hipotireoidismo	60(8,67)
Antvertiginosos	37(5,35)	DRC	53(7,66)
Insulinas	36(5,20)	DPOC	42(6,07)
Anticoagulantes	30(4,34)	DAC	45(6,50)
Antipsicóticos	29(4,19)	Vertigem	46(6,65)
Antiarrítmicos	21(3,03)	SCA	37(5,35)
Antivaricosos	19(2,75)	IVC	35(5,06)
ISRS	19(2,75)	Osteoporose	36(5,20)
Digitálicos	19(2,75)	Neoplasia	31(4,48)
Anticonvulsivantes	17(2,46)	Doença de Parkinson	25(3,61)
Antiparkinsoniano	14(2,02)	Tabagismo	20(2,89)
Inibidores da Reabsorção óssea	15(2,17)	DAOP	14(2,02)
Vasodilatador periférico	13(1,88)	Epilepsia	17(2,46)
Antidepressivo tricíclico	12(1,73)	TVP	15(2,17)
Tratamento de Alzheimer/Demência	13(1,88)	TEP	11(1,59)
Corticoides	11(1,59)	Uso de marcapasso	9(1,30)
Vasodilatador Coronariano	11(1,59)	Cirrose	9(1,30)
Alfa-bloqueador	9(1,30)	Artrite reumatoide	6(0,87)
Antiandrogênicos	8(1,16)	Asma	5(0,72)
BCC - Não-Diidropiridínicos	7(1,01)		
Antidepressivos atípicos	4(0,58)		
ISRSN	4(0,58)		
Opioides	3(0,43)		

BRA – bloqueador do receptor de angiotensina; IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina; BCC – bloqueador do canal de cálcio; ISRS – inibidor seletivo da recaptção de serotonina; ISRSN – inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DLP – dislipidemia; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; AVC – acidente vascular encefálico; IC – insuficiência cardíaca; DRC – doença renal crônica; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC – doença arterial coronariana; SCA – síndrome coronariana aguda progressiva; IVC – insuficiência venosa crônica; DAOP – doença arterial obstrutiva periférica; TVP – trombose venosa profunda; TEP – tromboembolismo pulmonar.

Com exceção das causas definidas como desconhecidas, o desfecho primário, definido como o óbito pós-operatório em até 30 dias, ocorrido no âmbito intra-hospitalar e na vigência da internação que motivou o procedimento cirúrgico, teve embolia pulmonar e pneumonia como suas principais causas (Figura 2). Além destas, hemorragia gastrointestinal e infecção de pele e tecido subcutâneo e insuficiência renal aguda foram as próximas causas, em ordem decrescente segundo suas prevalências. Durante a leitura dos prontuários eletrônicos, infecção de pele e tecido subcutâneo, correspondeu às úlceras por pressão infectadas e que culminaram em sepse, choque séptico e morte.

Figura 2 - Causas de óbito na população estudada



5.2 Análise uni e multivariada: associação entre as variáveis independentes e os desfechos primário e intermediários

Em conformidade com critérios pré-estabelecidos no item 4.3, as variáveis independentes utilizadas para as análises uni e multivariada foram aquelas contidas na seção “Variáveis clínico-demográficas (categóricas)” evidenciadas na tabela 4. Adicionalmente, as seguintes comorbidades foram selecionadas para compor os modelos estatísticos: HAS, DLP, DM2, demência, AVC, arritmia cardíaca, IC, DRC, DPOC e DAC (Tabela 5). Particularmente, idade e Tpré também foram adicionados à avaliação em sua forma categorizada e contínua. Todas estas variáveis mencionadas foram utilizadas em todas as análises subsequentes.

5.2.1 Variáveis associadas à Tpré \geq 48h

Com o objetivo de estabelecer as características clínicas que potencialmente possam ser determinantes para o Tpré \geq 48h para a realização da cirurgia, o conjunto de variáveis independentes selecionado foi testado quanto à sua associação a esta variável (Tabela 6). No modelo univariado, apenas diabetes *mellitus* tipo 2 esteve associada à variável dependente, exibindo caráter protetor para o desfecho observado. Esta associação isoladamente pode ter ocorrido de maneira espúria, uma vez que nenhuma outra comorbidade ou característica clínico-demográfica se associou a Tpré \geq 48h (Tabela 6). Desta forma, não foi realizado o passo analítico seguinte, que seria por meio do modelo de regressão logística multivariado e produção da curva ROC. Com base neste achado, é possível inferir que, dentre as características clínicas estudadas, nenhuma foi capaz de determinar a realização do procedimento cirúrgico tardiamente. Portanto, esta escolha pode ter sido baseada em variáveis não coletadas, ou, ainda, em virtude da dinâmica de alocação de leitos e salas cirúrgicas praticada no hospital onde este estudo foi realizado.

Tabela 6 - Modelo univariado para testar a associação entre as variáveis independentes previamente selecionadas e Tpré \geq 48h

Variáveis clínico-demográficas	Tpré \geq 48h (n=622)		p
	n(%)	OR (IC-95%)	
Idade \geq 80 anos	343(55,14)	0,86(0,52-1,43)	0,58
Gênero feminino	457(73,47)	0,78(0,46-1,34)	0,38
Lado esquerdo	328(52,73)	1,32(0,80-2,17)	0,27
Residência em Botucatu	279(44,85)	1,14(0,69-1,89)	0,58
Trauma concomitante	49(07,87)	0,66(0,30-1,46)	0,31
Uso de \geq 5 medicações	235(37,78)	1,09(0,65-1,82)	0,73
Presença de \geq 3 comorbidades	284(45,65)	0,74(0,45-1,22)	0,25
ASA \geq III	262(42,12)	1,31(0,78-2,19)	0,30
Comorbidades			
HAS	376(60,45)	1,02(0,62-1,69)	0,94
DLP	141(22,67)	0,99(0,55-1,78)	0,97
DM2	130(20,90)	0,54(0,32-0,92)	0,02*
Demência	79(12,70)	1,31(0,58-2,96)	0,52
AVC	63(10,13)	0,87(0,40-1,91)	0,73
Arritmia cardíaca	60(9,65)	1,39(0,54-3,58)	0,50
IC	50(8,04)	0,68(0,31-1,49)	0,33
DRC	50(8,04)	1,95(0,59-6,43)	0,26
DPOC	40(6,43)	2,34(0,55-9,88)	0,24
DAC	40(6,43)	0,89(0,34-2,34)	0,82

Tpré – tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia; ASA – Sistema de classificação de estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists*; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DLP – dislipidemia; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; AVC – acidente vascular encefálico; IC – insuficiência cardíaca; DRC – doença renal crônica; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC – doença arterial coronariana; * $p < 0,05$.

5.2.2 Variáveis associadas aos C-PRÉi, C-PRÉc e ao óbito

A tabela 7 foi dividida em três colunas, que representam a análise de associação univariada entre as variáveis independentes e os três desfechos selecionados no presente estudo. Além disso, C-PRÉi e C-PRÉc foram testadas quanto à suas associações com o óbito intra-hospitalar ocorrido após o procedimento cirúrgico.

As variáveis significativamente associadas à C-PRÉi e à C-PRÉc, concomitantemente, foram: ASA \geq III, IC e DPOC (Tabela 7 – primeira e segunda coluna). No entanto, arritmia cardíaca e Tpré \geq 48h estiveram também associadas, exclusivamente, às C-PRÉi (Tabela 7 – segunda coluna).

O óbito, por sua vez, esteve associado com as seguintes variáveis: HAS,

DPOC, DAC, C-PRÉi e C-PRÉc (Tabela 7 – terceira coluna).

Todas as variáveis acima mencionadas foram selecionadas para compor o modelo multivariado de regressão logística binária para os mesmos desfechos utilizados na análise univariada. Para a composição da curva ROC, ainda, idade (anos) e Tpré (dias) foram adicionados ao modelo.

Tabela 7 - Modelo univariado para testar a associação entre as variáveis independentes previamente selecionadas e os desfechos intermediários e primário

Variáveis clínico-demográficas	C-PRÉi (n=59)			C-PRÉc (n=22)			Óbito (n=25)		
	n(%)	OR (IC-95%)	p	n(%)	OR (IC-95%)	p	n(%)	OR (IC-95%)	p
Idade ≥ 80 anos	35(59,32)	1,19(0,69-2,04)	0,54	10(45,45)	0,66(0,28-1,55)	0,34	17(68,00)	1,74(0,74-4,08)	0,20
Gênero feminino	49(83,05)	0,53(0,26-1,06)	0,07	16(72,73)	1,01(0,39-2,63)	0,98	21(84,00)	0,50(0,17-1,49)	0,21
Lado esquerdo	30(50,85)	0,95(0,56-1,62)	0,85	14(63,64)	1,64(0,68-3,96)	0,27	16(64,00)	1,67(0,73-3,83)	0,22
Residência em Botucatu	22(37,29)	0,72(0,42-1,25)	0,24	10(45,45)	1,04(0,44-2,44)	0,93	11(44,00)	0,98(0,44-2,19)	0,96
Trauma concomitante	5(8,47)	1,03(0,40-2,70)	0,94	10(9,09)	1,12(0,25-4,91)	0,88	4(16,00)	2,21(0,73-6,67)	0,15
Uso de ≥ 5 medicações	22(37,29)	0,99(0,57-1,71)	0,96	10(40,91)	1,16(0,49-2,74)	0,74	10(40,00)	1,11(0,49-2,51)	0,80
Presença de ≥ 3 comorbidades	29(49,15)	1,13(0,66-1,93)	0,66	10(54,55)	1,40(0,60-3,29)	0,44	16(64,00)	2,11(0,92-4,84)	0,07
ASA ≥ III	34(57,63)	2,04(1,19-3,51)	0,01*	10(72,73)	3,93(1,52-10,16)	0,00*	14(56,00)	1,84(0,82-4,11)	0,13
Comorbidades									
HAS	39(66,10)	1,31(0,75-2,29)	0,35	16(72,72)	1,78(0,69-4,60)	0,23	22(88,00)	5,02(1,49-16,93)	0,00*
DLP	19(32,20)	1,70(0,96-3,04)	0,07	6(27,27)	1,29(0,50-3,35)	0,60	5(20,00)	0,85(0,31-2,29)	0,74
DM2	16(27,11)	1,35(0,74-2,47)	0,33	4(18,18)	0,78(0,26-2,33)	0,65	4(16,00)	0,66(0,22-1,96)	0,45
Demência	9(15,25)	1,30(0,61-2,75)	0,49	2(9,1)	0,70(0,16-3,04)	0,63	2(8,00)	0,60(0,14-2,61)	0,49
AVC	7(11,86)	1,20(0,52-2,75)	0,67	2(9,09)	0,87(0,20-3,81)	0,85	5(20,00)	2,28(0,83-6,27)	0,10
Arritmia cardíaca	10(16,94)	2,14(1,03-4,47)	0,04*	4(18,18)	2,22(0,73-6,77)	0,15	5(20,00)	2,53(0,92-6,98)	0,06
IC	11(18,64)	2,86(1,39-5,87)	0,01*	7(31,81)	5,66(2,21-14,52)	0,01*	3(12,00)	1,52(0,44-5,23)	0,51
DRC	5(8,47)	1,13(0,43-2,95)	0,81	3(13,63)	1,96(0,56-6,84)	0,28	3(12,00)	1,68(0,49-5,82)	0,41
DPOC	11(18,64)	4,45(2,11-9,40)	0,01*	5(22,72)	5,03(1,76-14,39)	0,01*	6(24,00)	5,54(2,08-14,71)	0,00*
DAC	6(10,16)	1,72(0,70-4,26)	0,23	2(9,09)	1,46(0,33-6,44)	0,62	5(20,00)	3,92(1,40-10,99)	0,01*
Eventos perioperatórios e Tpré									
Tpré ≥ 48h	59(100,00)	1,10(1,08-1,13)	0,01*	22(100,00)	1,04(1,02-1,05)	0,11	21(84,00)	0,58(0,19-1,73)	0,32
C-PRÉi							7(28,0)	4,60(1,84-11,52)	0,00*
C-PRÉc							3(12,0)	4,65(1,28-16,89)	0,01*

Tpré – tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia; ASA – Sistema de classificação de estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists*; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DLP – dislipidemia; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; AVC – acidente vascular encefálico; IC – insuficiência cardíaca; DRC – doença renal crônica; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC – doença arterial coronariana; C-PRÉi – complicações infecciosas pré-operatórias; C-PRÉc – complicações cardiovasculares pré-operatórias; * $p < 0,05$.

O modelo multivariado de regressão logística binária presente na tabela 8, Seção A, evidenciou quais foram as variáveis independentemente associadas ao aumento do risco de ocorrência de C-PRÉi, como se seguem: ASA \geq III [1,80(IC95% 1,01-3,2; $p < 0,05$)], Tpré (dias) [1,14(IC95% 1,09-1,19; $p < 0,05$)] e presença de DPOC [3,99(IC95% 1,79-8,90; $p < 0,05$)]. Como mencionado no item 4.3, não há dados na literatura nacional que evidenciem que Tpré de até 48h seja o período ideal para a realização deste procedimento cirúrgico, portanto, a variável Tpré foi mantida em sua forma contínua, podendo ser determinada da taxa de aumento do risco de ocorrência de C-PRÉi com o passar dos dias.

A Seção B da tabela 8 constou de todas as variáveis contidas na Seção A, sendo que a idade (anos) foi adicionada ao modelo. Esta variável, quando categorizada em ≥ 80 anos não se associou a nenhum dos desfechos analisados no modelo univariado. Entretanto, o aumento de um ano na idade dos indivíduos alocados implementou 4% a mais de risco de ocorrência de C-PRÉi (IC95% 1,01-1,08; $p < 0,05$) (Tabela 8 – Seção B). Por fim, tanto a Seção A, quanto B (Tabela 8), apresentaram boa qualidade do ajuste (Hosmer e Lemeshow – $p > 0,05$).

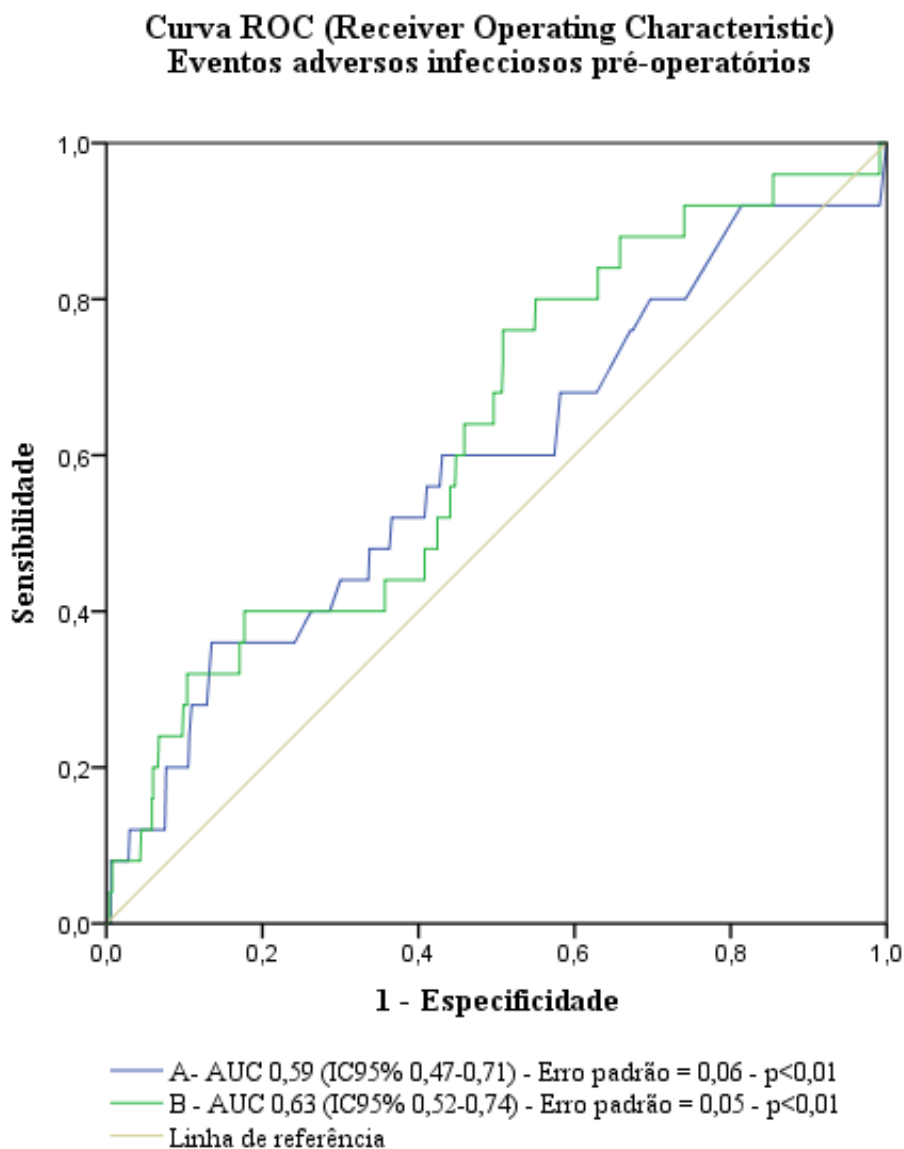
Tabela 8 - Modelo multivariado de regressão logística binária: fatores associados ao desfecho C-PRÉi em idosos submetidos a procedimento cirúrgico para correção de fratura de fêmur proximal

Seção A	B	E.P.	Wald	gl	OR (IC-95%)	p
ASA \geq III	0,59	0,29	3,96	1,00	1,80(1,01-3,20)	0,05*
Tpré (dias)	0,13	0,02	31,88	1,00	1,14(1,09-1,19)	0,00*
Arritmia cardíaca	0,33	0,41	0,63	1,00	1,39(0,62-3,13)	0,43
IC	0,52	0,41	1,66	1,00	1,69(0,76-3,75)	0,20
DPOC	1,38	0,41	11,40	1,00	3,99(1,79-8,90)	0,00*
Constante	-3,95	0,32	151,63	1,00	0,02(-)	0,00
Hosmer e Lemeshow ^a				7,00		0,78
Seção B						
Idade (anos)	0,04	0,02	5,34	1,00	1,04(1,01-1,08)	0,02*
ASA \geq III	0,56	0,30	3,54	1,00	1,74(0,98-3,12)	0,06
Tpré (dias)	0,15	0,02	35,32	1,00	1,16(1,10-1,22)	0,00*
Arritmia cardíaca	0,25	0,42	0,37	1,00	1,29(0,57-2,93)	0,54
IC	0,42	0,41	1,03	1,00	1,52(0,68-3,42)	0,31
DPOC	1,52	0,42	13,09	1,00	4,55(2,00-10,36)	0,00*
Constante	-7,51	1,61	21,86	1,00	0,00(-)	0,00*
Hosmer e Lemeshow ^a				8,00		0,38

C-PRÉi – complicações infecciosas pré-operatórias; Tpré – tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia; ASA – Sistema de classificação de estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists*; IC – insuficiência cardíaca; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; * $p < 0,05$.

As variáveis incluídas na Seção A e B da tabela 8 foram utilizadas para compor a curva ROC evidenciada na figura 3, com o objetivo de discriminar aqueles indivíduos com maior probabilidade de experimentarem as C-PRÉi. O conjunto de variáveis contido na Seção A da tabela 8 teve poder discriminativo considerado pobre e IC95% de 0,47-0,71 (Figura 3 – $AUC^A = 0,59$), sendo, portanto, desconsiderada. Por outro lado, quando adicionada a variável idade, houve discreto aumento do seu poder discriminativo, porém este ainda foi classificado como pobre (Figura 3 - $AUC^B = 0,63$).

Figura 3 - Curva ROC e AUC para discriminação daqueles indivíduos com maior probabilidade de experienciarem C-PRÉi após internação para correção de fratura de fêmur proximal



ROC (Receiver operating Characteristic); AUC – Área sob a Curva; C-PRÉi – complicações infecciosas pré-operatórias.

Análogo ao passo anterior, para as C-PRÉc, as variáveis significativamente associadas a este evento (Tabela 7) foram selecionadas para compor o modelo multivariado (Tabela 9). Conforme a tabela 9, Seção A, todas as variáveis contidas no modelo univariado também foram independentemente associadas às C-PRÉc. Além disso, quando adicionadas as variáveis idade em anos e Tpré (dias), na Seção B (Tabela 9), a variável IC teve sua capacidade preditiva do desfecho reduzida, não fazendo mais parte do modelo. Apesar disto, a adição de Tpré evidenciou que cada dia a mais de atraso para o início da cirurgia pode incrementar em 21% (IC 95% 1,12-1,30; $p < 0,05$) o risco de C-PRÉc. Ambos os modelos tiveram acurácia significativa (Hosmer e Lemeshow – $p > 0,05$).

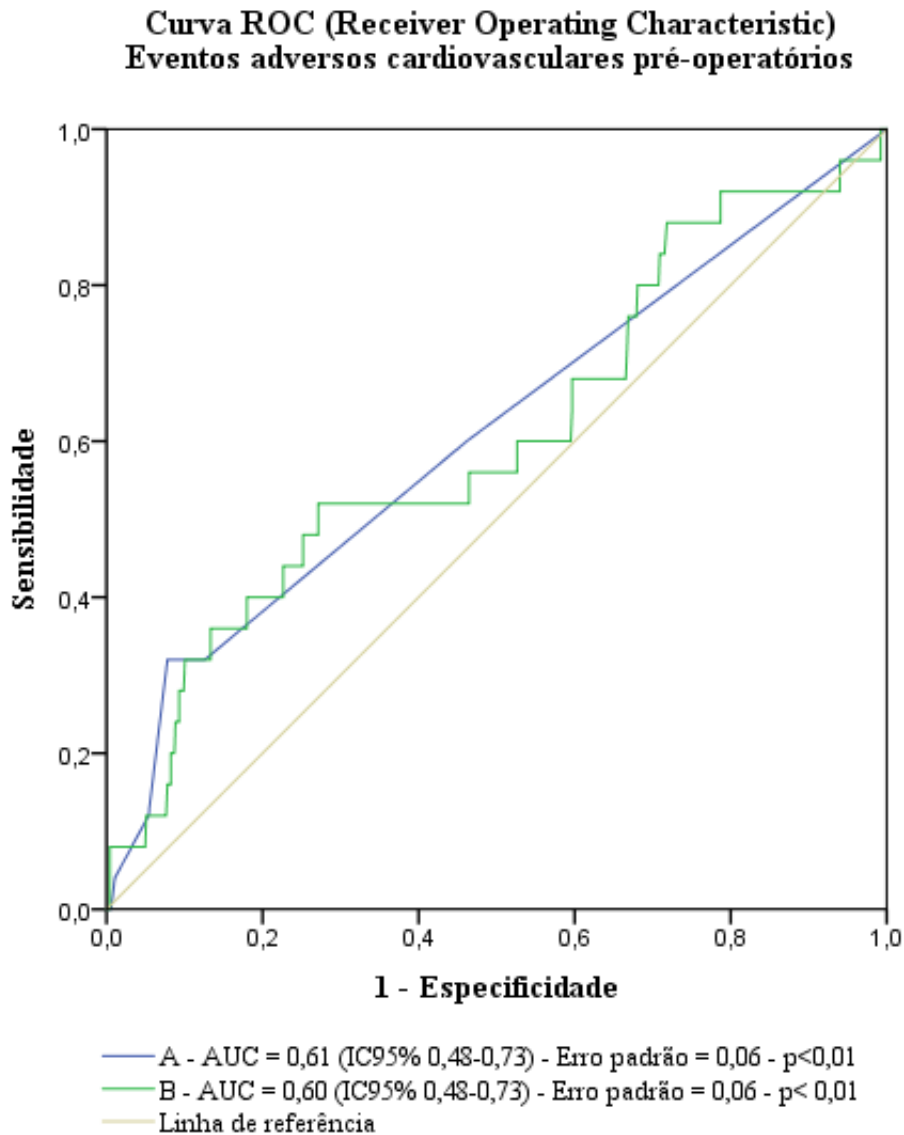
Tabela 9 - Modelo multivariado de regressão logística binária: fatores associados ao desfecho C-PRÉc em idosos submetidos a procedimento cirúrgico para correção de fratura de fêmur proximal

A	B	E.P.	Wald	gl	OR (IC-95%)	p
ASA ≥ III	1,18	0,49	5,66	1,00	3,24(1,23-8,53)	0,02*
IC	1,45	0,49	8,59	1,00	4,26(1,62-11,23)	0,00*
DPOC	1,31	0,56	5,52	1,00	3,69(1,24-10,97)	0,02*
Constante	-4,50	0,44	105,35	1,00	0,01(-)	0,00
Teste de Hosmer e Lemeshow ^a				1,00		0,53
B						
Idade (anos)	0,03	0,03	1,05	1,00	1,03(0,97-1,09)	0,31
Tpré (dias)	0,19	0,04	25,96	1,00	1,21(1,12-1,30)	0,00*
ASA ≥ III	1,33	0,53	6,38	1,00	3,78(1,35-10,61)	0,01*
IC	1,04	0,54	3,75	1,00	2,83(0,99-8,08)	0,05
DPOC	1,53	0,60	6,49	1,00	4,60(1,42-14,88)	0,01*
Constante	-8,73	2,58	11,43	1,00	0,00(-)	0,00
Hosmer e Lemeshow ^a				8,00		0,92

C-PRÉc – complicações cardiovasculares pré-operatórias; Tpré – tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia; ASA – Sistema de classificação de estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists*; IC – insuficiência cardíaca; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; * $p < 0,05$.

As variáveis incluídas nas Seções A e B (Tabela 9) foram utilizadas para compor a curva ROC (Figura 4). A área sob a curva para A e B foi semelhante e o poder discriminativo de ambas foi considerado pobre (Figura 4). Uma vez que, no intervalo de confiança destas curvas, está contido o valor 0,50, o qual evidencia capacidade discriminativa semelhante ao acaso, as curvas não devem ser consideradas.

Figura 4 - Curva ROC e AUC para discriminação daqueles indivíduos com maior probabilidade de experienciar C-PRÉc após internação para correção de fratura de fêmur proximal



ROC (*Receiver operating Characteristic*); AUC – Área sob a Curva; C-PRÉc – complicações cardiovasculares pré-operatórias.

Com o objetivo de comparar as medidas de tendência entre o grupo de sobreviventes vs. aqueles que foram a óbito foi formulada a tabela 10. Após serem submetidas aos testes de normalidade, estas variáveis foram descritas em função da mediana e *percentil 25/percentil 75* e comparadas por meio de testes não paramétricos (Teste de *Mann-Whitney*). Aqueles indivíduos que foram a óbito exibiram maior número de comorbidades, T_{pós}, TTI e C-pré, quando comparados ao grupo sobrevivente (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação entre os grupos de sobreviventes vs. óbitos para as variáveis contínuas expressas em função de suas medidas de tendência central: média e percentil 25/percentil 75

	Sobrevivente (n=667)	Óbito (n=25)	p
Idade (anos)	81(73/86)	83(77/88)	0,12
Comorbidades	2(1/4)	4(2/5)	0,01*
Medicações em uso	2(0/4)	2(1/3)	0,66
Tpré (dias)	5(3/8)	6(3,5/8,5)	0,87
Tpós (dias)	2(1/2)	6(2,5/12)	<0,01*
TTI (dias)	7(5/11)	12(7,5/23,5)	<0,01*
C-PRÉ	0(0/1)	1(0/2)	<0,01*

Tpré – tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia; Tpós – tempo decorrido entre o término da cirurgia e a alta hospitalar; TTI – tempo total de internação; C-PRÉ – complicações pré-operatórias; * $p < 0,05$.

As variáveis selecionadas para compor o modelo multivariado de predição de óbito intra-hospitalar estão contidas na tabela 11, Seção A. A ocorrência de C-PRÉi triplicou o risco de mortalidade (IC95% 1,12-8,54; $p < 0,05$). Da mesma forma, a presença de HAS multiplicou por quatro o risco de óbito (IC95% 1,18-14,25; $p < 0,05$), enquanto a DPOC promove aumento de 3,83 vezes para mortalidade (IC95% 1,36-10,82; $p < 0,05$). A adição das variáveis idade e Tpré (Tabela 11, Seção B) não alterou significativamente o padrão de variáveis preditoras observado na tabela 11, Seção A. Além disso, nenhuma das duas variáveis quando adicionadas teve associação com o aumento do risco de óbito, apesar de gerarem melhora da acurácia do modelo (Figura 5). Tanto o modelo A, quanto o B, contidos na tabela 11, tiveram boa qualidade de ajuste (Hosmer e Lemeshow $> 0,05$).

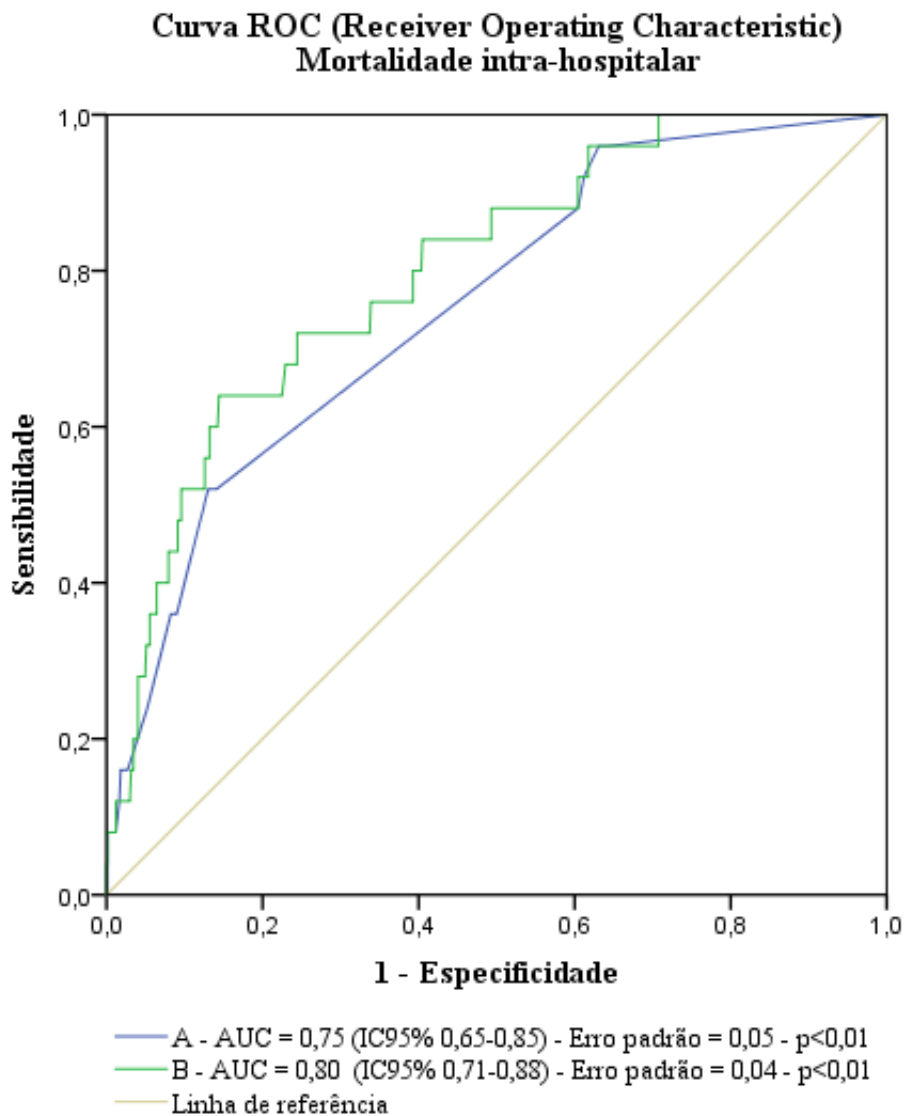
Tabela 11 - Modelo multivariado de regressão logística binária: fatores associados ao óbito intra-hospitalar em idosos submetidos a procedimento cirúrgico para correção de fratura de fêmur proximal

A	B	E.P.	Wald	gl	OR (IC-95%)	p
C-PRÉi	1,13	0,52	4,74	1,00	3,09(1,12-8,54)	0,03*
C-PRÉc	0,69	0,74	0,86	1,00	1,99(0,46-8,49)	0,35
HAS	1,41	0,64	4,92	1,00	4,10(1,18-14,25)	0,03*
DPOC	1,34	0,53	6,43	1,00	3,83(1,36-10,82)	0,01*
DAC	0,97	0,55	3,05	1,00	2,63(0,89-7,81)	0,08
Constante	-4,86	0,60	64,67	1,00	0,01(-)	0,00
Hosmer e Lemeshow ^a				3,00		0,22
B						
Idade (anos)	0,04	0,03	2,14	1,00	1,04(0,99-1,10)	0,14
Tpré (dias)	-0,05	0,05	1,04	1,00	0,95(0,85-1,05)	0,31
C-PRÉi	1,20	0,56	4,52	1,00	3,32(1,10-10,02)	0,03*
C-PRÉc	1,06	0,81	1,72	1,00	2,88(0,59-14,01)	0,19
HAS	1,41	0,64	4,92	1,00	4,10(1,18-14,24)	0,03*
DPOC	1,37	0,54	6,44	1,00	3,95(1,37-11,40)	0,01*
DAC	1,06	0,56	3,55	1,00	2,88(0,96-8,64)	0,06
Constante	-7,75	2,34	10,97	1,00	0,00(-)	0,00
Hosmer e Lemeshow ^a				8,00		0,87

C-PRÉi – complicações infecciosas pré-operatórias; C-PRÉc – complicações cardiovasculares pré-operatórias; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC – doença arterial coronariana; Tpré – tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o início da cirurgia; * $p < 0,05$.

O último passo analítico, e que foi o objetivo principal deste estudo, foi aferir o poder discriminativo do conjunto de variáveis selecionadas para compor o modelo multivariado de regressão logística preditivo de mortalidade pós-operatória. A tabela 11 evidenciou que dentre as variáveis clínico-demográficas e os eventos adversos ocorridos no período pré-operatório, a ocorrência de C-PRÉi, HAS e DPOC aumentaram o risco de óbito, respectivamente, em: 3,32(IC95% 1,10-10,02), 4,10(IC95% 1,18-14,24) e 3,95(IC95% 1,37-11,40). Para efeitos de mensuração do poder discriminativo entre aqueles indivíduos que foram a óbito vs. sobreviventes, baseado no modelo multivariado supracitado, a figura 4 mostra que o grupo de variáveis A (Tabela 11, Seção A) e B (Tabela 11, Seção B) apresentaram poder discriminativo aceitável ($AUC^A = 0,75 - IC95\% 0,65-0,85; p < 0,05$) e excelente ($AUC^B = 0,80 - IC95\% 0,71-0,88; p < 0,05$), respectivamente. Isto denota quais foram as comorbidades pré-existentes e o perfil de complicações que devem ser alvo de avaliação e intervenção precoces, afim de reduzir a mortalidade no período estudado.

Figura 5 - Curva ROC e AUC para discriminação daqueles indivíduos com maior probabilidade de óbito intra-hospitalar após cirurgia para correção de fratura de fêmur proximal



ROC (Receiver operating Characteristic); AUC – Área sob a Curva.

6 DISCUSSÃO

Os resultados evidenciados mostraram que a ocorrência de C-PRÉi, DPOC e HAS foram preditores independentes do desfecho primário deste estudo. Ao ser adicionada a idade e o Tpré, em dias, o modelo estatístico teve sua sensibilidade e especificidade aumentadas. Quando observados os desfechos intermediários, não houve diferenciação entre os indivíduos submetidos à cirurgia em tempo <48h ou ≥48h da admissão hospitalar. A estratificação do risco de C-PRÉc e C-PRÉi se deu por meio do estado clínico dos pacientes arrolados. Os achados mostram o perfil clínico daqueles pacientes com maior potencial de sofrerem complicações pré-operatórias. Além disto, estes achados evidenciaram que estas complicações pré-operatórias são preponderantes sobre o risco mortalidade, quando comparadas ao perfil clínico observado na admissão hospitalar.

As variáveis clínico-demográficas observadas nesta coorte são semelhantes àquelas que outros estudos utilizaram como elementos determinantes de mortalidade precoce (< 30 dias) e tardia (< 1 ano) após a cirurgia. A mediana de idade de nossa coorte foi de 81 anos e a média, ao redor de 79 anos, semelhante ao que é encontrado em outros estudos que avaliaram a mortalidade intra-hospitalar [79]. Apesar desta variável não ter sido associada à mortalidade intra-hospitalar como em outros estudos [77], ela gerou modesto aumento na sensibilidade e especificidade de nosso modelo multivariado final.

A mensuração quantitativa das doenças pregressas (presença de ≥ 3 comorbidades) e a ocorrência de polifarmácia (uso de ≥ 5 medicações) é uma forma de análise que outros estudos também fizeram uso afim de estratificar a condição clínica pré-fratura [80][55]. Optamos por, além da sumarização destas características, adicionar as comorbidades mais prevalentes e/ou com potencial de descompensação clínica, análogo a outros estudos [79][80]. Em múltiplas coortes, corroborando nossos dados, hipertensão arterial é a comorbidade mais prevalente [79][80] e os desfechos cardiovasculares secundários à sua ocorrência podem constituir alguns modelos preditores de mortalidade [53].

A prevalência de insuficiência cardíaca e de doença pulmonar obstrutiva crônica encontra-se em torno de 6% e 10%, tanto em estudos nacionais quanto na literatura internacional [35][81] e, ambas as comorbidades, também compõem modelos de predição de óbito em idosos submetidos à cirurgia para correção de FF [53].

É comum que a literatura sobre este tema use alguns escores que avaliam o *status* mórbido no momento da admissão hospitalar. O *Charlson Comorbidity Index* (CCI) é amplamente utilizado e objetiva estimar o risco de complicações e de óbito pós-operatório intra-hospitalar [77][80], precoce [53] ou tardio [82]. No presente estudo, devido à natureza da coleta de informações clínicas, não foi possível calcular o CCI de forma precisa, porém foi utilizado o ASA como sumário das comorbidades e preditor do risco pós-operatório. Este escore possui limitações devido a sua forma de classificação desconsiderar a idade e ser subjetiva [54][83]. No entanto, dados sugerem que escores ASA maiores estão associados com maior tempo de internação e mortalidade precoce em idosos submetidos à cirurgia para correção de FF [84].

As complicações e óbito pré-operatório são pouco explorados na literatura [80]. É difícil atribuir motivos para a ausência de dados sobre estes eventos no período pré-operatório. Entretanto, isto pode ocorrer, pelo menos em parte, pelo fato dos estudos que tratam sobre o tema serem realizados em países desenvolvidos, nos quais mais de 85% dos pacientes são submetidos à cirurgia em até 72h após a admissão hospitalar [85], com média de T_{pré} de 38,8h [38]. No presente estudo, 75% dos pacientes foram submetidos a cirurgia em até oito dias decorridos da admissão hospitalar (Tabela 3), portanto, foram temporalmente mais suscetíveis a complicações neste período. Desta forma, o presente estudo justifica a necessidade de que o procedimento cirúrgico seja realizado precocemente, bem como, estratifica o perfil do paciente com maior risco de óbito por meio do estado clínico pré-operatório.

A taxa de mortalidade precoce pós-operatória em idosos submetidos a tratamento cirúrgico de FF é ao redor de 7% [38] a 10% [86], sendo que até metade destes óbitos ocorre ainda no período intra-hospitalar [77]. Ao utilizar dados provenientes apenas dos pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico de FF, o presente estudo evidenciou apenas a mortalidade pós-operatória, cuja prevalência foi de 3,6% (Tabela 4). Este desfecho é de difícil comparação com outros

estudos, uma vez que, nem sempre é claro se foi computada apenas a mortalidade pós-operatória ou também a pré-operatória [79][80][87][88][89]. Porém, em estudo no qual 34% dos pacientes foram submetidos à cirurgia em até dois dias, foi estabelecida a mortalidade pré-operatória [80]. Neste dado, composto por coorte prospectiva, a taxa de mortalidade intra-hospitalar total foi de 11,5%, sendo 4,2% no período pré-operatório e 7,3% no pós-operatório [80]. Em estudo prospectivo previamente realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores que delineou esta tese, a prevalência de óbito pré-operatório foi de 9,3%, sendo que Tpré foi semelhante, apesar de o perfil de complicações pré-operatórias ter sido distinto do evidenciado no presente estudo [73]. Desta forma, como apenas 25% dos pacientes foram submetidos à cirurgia em até dois dias, análises futuras serão necessárias com o objetivo de escrutinar a ocorrência de óbito pré-operatório em nossa coorte. Por outro lado, a maior parte dos estudos que trata da mortalidade intra-hospitalar pós-operatória mostra que este evento está em decréscimo nos últimos anos. Enquanto, três décadas atrás, 16,5% dos pacientes iam a óbito neste período [88], dados mais recentes trazem mortalidade ao redor de 1,7% [90] a 6% [87]. Considerando apenas os indivíduos que foram capazes de serem submetidos à cirurgia, portanto, tivemos taxa de mortalidade semelhante a encontrada em outros estudos.

Muitos estudos objetivaram avaliar o impacto de Tpré sobre a mortalidade pós operatória em pacientes idosos submetidos à correção cirúrgica de FF [91][81][92]. Resultados de duas meta-análises baseadas em estudos prospectivos, sendo uma realizada há mais de dez anos [91] e outra, mais recente [93], sugeriram que a realização de cirurgia em até 48h da admissão gera melhores desfechos em termos de mortalidade precoce, tardia e complicações perioperatórias. Isso parece bem estabelecido e, inclusive, é adotado em diretrizes de manejo perioperatório deste grupo de pacientes [94]. Uma das metanálises, no entanto, evidenciou que proceder com a cirurgia em até 6h não melhorou o desfecho precoce ou tardio, e em 12h e 24h, geraram apenas redução da mortalidade tardia [93]. Recente ensaio clínico randomizado, denominado *Hip Attack* [81] evidenciou que a intervenção cirúrgica acelerada (<6) não reduziu a mortalidade nem a prevalência de complicações maiores nesta população. Estes dados denotam que, apesar de haver uma faixa de tempo ideal para realização do procedimento cirúrgico, a redução da mortalidade e de

complicações perioperatórias não ocorre de maneira inversa ao tempo de espera entre a admissão hospitalar e a cirurgia.

As evidências sobre o impacto de Tpré sobre a mortalidade intra-hospitalar são escassas e ainda mais controversas do que aquelas sobre a mortalidade precoce e tardia [77][80][79]. Recente estudo prospectivo não mostrou associação entre a realização da cirurgia em período ≥ 2 dias e mortalidade intra-hospitalar [80]. O peso da realização da cirurgia precoce sobre um escore de predição de mortalidade intra-hospitalar foi o menor entre os oito preditores selecionados em estudo retrospectivo [79]. Outros dados, provenientes de estudo multicêntrico espanhol, evidenciaram que a associação entre Tpré e mortalidade intra-hospitalar ocorre apenas quando a cirurgia é realizada após 5 dias [77]. Nossos dados mostraram que a variável Tpré foi preditora independente da ocorrência de C-PRÉi e este desfecho, foi preditor independente de mortalidade intra-hospitalar, sugerindo que Tpré possa ser variável confundidora para a predição de óbito. Pela natureza da coleta de nossos dados, nos quais não temos a informação do momento exato do início das complicações observadas, é impossível estabelecer se C-PRÉi foi causa ou consequência do maior tempo de espera entre a admissão hospitalar e a cirurgia.

A literatura preconiza que o tratamento cirúrgico de FF seja realizado precocemente caso não haja contraindicação [46]. Nossos dados diferem daqueles encontrados na literatura [95] quanto à prevalência das características clínico-demográficas e seu impacto sobre a variável Tpré. Em uma coorte retrospectiva, os pacientes que foram submetidos à cirurgia em período superior a 24h apresentavam maior prevalência de insuficiência cardíaca, cirurgia cardíaca prévia e hipertensão arterial [95], enquanto que nossos resultados não mostraram associação entre as variáveis coletadas e Tpré ≥ 48 h.

No presente estudo, as complicações infecciosas e cardiovasculares foram agrupadas devido à possível subestimação de sua ocorrência secundária à natureza da coleta de dados, além de este método já ter sido realizado na literatura [45]. As C-PRÉi, mas não C-PRÉc, foram, em grupo, preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar pós-operatória. O atraso para a realização da cirurgia para correção de FF, o aumento da idade e a ocorrência de DPOC prévio, também parecem ser preditores da ocorrência de C-PRÉi. Dados provenientes da literatura mostram que,

individualmente, pneumonia e ITU pré-operatória são condições associadas ao atraso para a realização da cirurgia [96][97], além de aumentarem o risco de complicações pós-operatórias e óbito [98][99].

A prevalência de pneumonia pré-operatória em pacientes idosos submetidos à cirurgia para correção de FF varia de 1,2% [98] a 7,8% [100], enquanto que, em nossa coorte foi de 3,6% e contribuiu para 20% das causas de óbito. A ocorrência deste evento no período pré-operatório foi preditor independente de complicações pós-operatórias e de mortalidade precoce [98]. Pneumonia também está associada ao maior tempo entre a admissão hospitalar e a realização da cirurgia, sendo que o grupo de pacientes com esta condição aguardou em média 6,8 dias até a cirurgia [98]. Outro estudo prospectivo avaliou a associação entre pneumonia perioperatória e atraso para a cirurgia [97], sendo observada associação entre Tpré >24h e esta complicação, mas não houve associação quando Tpré >12h. Dados provenientes do nosso grupo de pesquisa também evidenciaram que pneumonia pré-operatória é fator que determina redução da sobrevida em até um ano em idosos submetidos à cirurgia para correção de FF [73]. Ainda, a ocorrência de pneumonia em todo o período perioperatório pode chegar a 15%, sendo responsável por maior TTI e contribuindo para aumento da mortalidade intra-hospitalar [101]. Apesar da tentativa de se determinar precocemente alterações radiográficas pulmonares pré-operatórias, não foi observada diferença da prevalência de complicações pós-operatórias baseada exclusivamente em achados anormais neste exame de imagem [102].

Um dos primeiros estudos que avaliou a prevalência de ITU em idosos internados por FF data de quase quatro décadas atrás e evidenciou que sua prevalência pode ser de 12,5% a até 42%, pré e pós-operatória, respectivamente [96]. Apesar da melhora do cuidado perioperatório ocorrido nos anos subsequentes, estudos recentes mostraram que ITU pré-operatória pode ser prevalente em 21,5% [103] a 24% dos pacientes [104]. Esta complicação, ainda, pode aumentar a prevalência de complicações infecciosas, não infecciosas, TTI, reoperação e choque séptico [99]. Quando avaliado o perfil de resistência antimicrobiana a partir de amostras de urina de pacientes idosos internados para correção de FF, foi visto que até 26,4% foram resistentes a cefuroxima, portanto, a profilaxia perioperatória com este antimicrobiano pode estar aumentando o perfil de resistência das bactérias que

colonizam o trato urinário [105]. A presença de ITU ocorreu em 5,78% dos nossos pacientes, e, conjuntamente com pneumonia, teve seu risco aumentado devido ao atraso da realização da cirurgia (Tabela 8). Torna-se importante destacar que o diagnóstico desta condição em todos estes estudos foi realizado por meio de instrumento laboratorial, portanto, subestimação desta complicação em nossa coorte pode decorrer da não utilização de dados laboratoriais.

As C-PRÉc, no modelo univariado, mas não no multivariado, tiveram associação com o desfecho primário deste estudo. Dentre eles, TEP foi o evento mais prevalente, seguido por arritmia e TVP. Além disso, TEP, ao lado de pneumonia, liderou as causas de óbito em nossa coorte. Há poucos estudos que avaliaram a ocorrência de fenômenos tromboembólicos (TEP/TVP) no período pré-operatório [106][107]. Quando realizado rotineiramente, os exames de ultrassonografia ou venografia por tomografia computadorizada de membros inferiores mostraram a prevalência de TVP de 11,1% [106] a 18,9% [107] e, de TEP de 1,0% [107] a 3,4% [106], respectivamente. Estas prevalências são muito superiores às encontradas em nosso estudo. A realização de exames de imagem aumenta os achados compatíveis com os diagnósticos destes fenômenos, uma vez que a ocorrência de TEP/TVP nem sempre é sintomática. No caso do já mencionado estudo com prevalência de 11,1% e 3,4% de TVP e TEP, respectivamente, todos os pacientes com estas condições eram assintomáticos [106] e tiveram seus diagnósticos realizados devido à realização dos exames de imagem sem forte suspeita clínica associada. A ocorrência destes fenômenos tromboembólicos parece ser tempo-dependente. Outro estudo prospectivo verificou que a prevalência de TVP em pacientes submetidos à cirurgia para correção de FF em período >72h, pode aumentar em até cinco vezes [108]. É bem estabelecido que deve haver profilaxia contra os fenômenos citados [109] para que não ocorra o *continuum* que denota imobilidade com aumento do risco de TVP/TEP e óbito em pacientes ortopédicos [106].

No presente estudo, as C-PRÉo foram assim categorizadas por serem entendidas como desdobramentos de C-PRÉi, C-PRÉc ou associadas ao precário cuidado de enfermagem. Em nossa casuística, constipação (24,13%) e *delirium* (16,62%) foram as C-PRÉo mais prevalentes.

Apesar da ausência de instrumento para avaliação de alteração do nível de

consciência, a ocorrência de *delirium* foi discretamente inferior à encontrada na literatura, que é de até 21,7% [110]. Dentre as comorbidades prévias, imobilidade, distúrbio cognitivo, DPOC, AVC [110] podem predispor à precipitação desta condição. Por outro lado, a ocorrência de febre, atraso para a cirurgia > 36h e taquicardia são os eventos pré-operatórios associados ao *delirium* no mesmo período [110]. Isto reforça a hipótese de que esta complicação decorre de outras condições ou descompensações clínicas pré-operatórias. Por este motivo e pelo tamanho da amostra utilizada em nosso estudo, esta variável não compôs o modelo de predição de óbito, apesar de sua ocorrência no período pós-operatório estar associada à redução da sobrevida em um ano [111].

Há crescente interesse sobre o manejo da dor perioperatória em idosos, uma vez que é estabelecido que opioides podem favorecer sedação, *delirium* e constipação nesta população [112][113]. Uma das estratégias amplamente estudadas é a utilização de bloqueios regionais para adequado manejo da dor em pacientes idosos que sofreram FF [114]. Estes procedimentos incluem o bloqueio do nervo femoral e os bloqueios compartimentais do psoas e da fáscia ilíaca [114]. Existem evidências de que há bom controle algico e redução do uso de opioides na vigência destas técnicas [115]. Apesar disto, estas estratégias parecem gerar redução apenas de *delirium* pré-operatório em pacientes já com alteração cognitiva prévia, mas não redução de quaisquer outras complicações no restante dos pacientes alocados [114]. Em parte, este resultado pode ter ocorrido devido ao grupo que foi submetido ao bloqueio de nervo periférico também ter recebido opioides quando necessário [114]. Novos estudos são necessários para investigar o real benefício desta técnica sobre as complicações perioperatórias neste grupo de pacientes. Em nosso serviço não há protocolos que utilizem bloqueio de nervo periférico em associação ou não com opioides para manejo da dor perioperatória.

Constipação tem prevalência bastante variável na literatura, podendo acometer até 23,7% dos pacientes idosos após cirurgia para correção de fratura de fêmur no momento da alta hospitalar [116]. Além disso, múltiplos fatores de risco estão associados a esta complicação, como, constipação prévia, sexo feminino, baixa ingestão de fibra e fluidos, internação hospitalar e uso de opioides [117]. Novamente, mesmo sem instrumentos que avaliem objetivamente esta condição, nossos dados

evidenciaram prevalência semelhante à encontrada na literatura (Tabela 4). Apesar dos fatores de risco mencionados, foi evidenciado que estratégias de aumento da ingesta hídrica e de fibra alimentar foi capaz de reduzir a taxa de constipação em pacientes internados em enfermaria de ortopedia [117].

Como mencionado anteriormente, as complicações pré-operatórias e estado clínico-demográfico evidenciados neste estudo estão em moderada concordância com o que tem sido visto na literatura. Além disso, sua ocorrência é multifatorial e denota necessidade de cuidado perioperatório amplo. Neste sentido, tem crescido o interesse na implementação de equipe multidisciplinar para melhor manejo deste grupo de pacientes [118][119][120].

O comanejo de pacientes idosos internados para tratamento cirúrgico de fêmur proximal, realizado por meio de ortopedista e geriatra, tem gerado maior probabilidade dos pacientes serem submetidos à cirurgia em até 48h, menor TTI e redução da mortalidade tardia [120]. Outros dados, ainda, sugerem redução da mortalidade intra-hospitalar, das complicações perioperatórias e melhoram o reconhecimento do quadro clínico prévio, em pacientes comanejados por equipe multiprofissional [118]. Em nosso serviço, os dados aqui mostrados e em estudos prévios, realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores [73], mostraram o panorama perioperatório e a necessidade de melhor cuidado destes pacientes. Atualmente, reuniões semanais multiprofissionais estão sendo realizadas a fim de discutir condutas relacionadas aos pacientes idosos internados para correção de fratura de fêmur proximal. No ano de 2020, dados ainda não publicados, evidenciaram que a mediana do Tpré foi de 72h, sendo que no presente estudo está ao redor de 120h (cinco dias). Isto exemplifica o valor prático dos resultados obtidos no presente estudo para implementação de melhorias na qualidade do atendimento à esta população.

Novos estudos são necessários para avaliar a mortalidade precoce e tardia desta coorte, bem como, de escrutinar as complicações pós-operatórias e mortalidade pré-operatória.

7 CONCLUSÃO

Baseado nos dados coletados, as variáveis preditoras de mortalidade intra-hospitalar ocorrida em até 30 dias totais de internação em idosos submetidos a tratamento cirúrgico de fratura de fêmur, foram: infecção pré-operatória, hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Além disso, os preditores do desfecho intermediário, denominado C-PRÉ-i, foram idade Tpré e DPOC. Em nosso grupo de pacientes não foram encontrados determinantes clínico-demográficos associados ao atraso maior de 48h para a realização da cirurgia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Elderly population. Health situation and trend assessment elder population [Internet]. Geneva: Who; 2011 [citado 24 Jul 2020]. Disponível em: http://www.searo.who.int/entity/health_situation_trends/data/chi/elderly-population/en/
2. World Health Organization. US National Institute on Aging. Global health and ageing [Internet]. Geneva: Who; 2011 [citado 28 Jul 2018]. Disponível em: http://www.who.int/ageing/publications/global_health/en/
3. Limongi F, Noale M, Siviero P, Crepaldi G, Maggi S. Epidemiology of aging, dementia and age-related hearing loss. *Hearing Balance Commun.* 2015;13:95-9. doi: 10.3109/21695717.2015.1013260.
4. Vaupel JW. Biodemography of human ageing. *Nature.* 2010;464:536-42. doi: 10.1038/nature08984.
5. Ferrucci L, Giiallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am.* 2008;46:643-52. doi: 10.1016/j.rcl.2008.07.005.
6. Oliveira AS. Transição demográfica, transição epidemiológica e envelhecimento populacional no Brasil. *Hygeia (Uberlândia).* 2019;15:69-79. doi: 10.14393/hygeia153248614.
7. Kouvonen A, Koskinen A, Varje P, Kokkinen L, De Vogli R, Väänänen A. National trends in main causes of hospitalization: a multi-cohort register study of the finnish working-age population, 1976-2010. *PLoS One.* 2014;9:e112314. doi: 10.1371/journal.pone.0112314.
8. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 2019;22:638-44. doi: 10.1080/13696998.2019.1590843.
9. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA.* 2009;302:1573-9. doi: 10.1001/jama.2009.1462.
10. Deiner S, Westlake B, Dutton RP. Patterns of surgical care and complications in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:829-35. doi: 10.1111/jgs.12794.
11. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* 2014;29:2520-6. doi: 10.1002/jbmr.2269.

12. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, Zomer E, Iiomaki J, Zullo AR, et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e198398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8398.
13. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
14. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
15. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1137-41. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
16. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4:368-81.
17. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone*. 2000;27:585-90. doi: 10.1016/S8756-3282(00)00381-1.
18. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4:46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-57. doi: 10.1093/gerona/56.3.M146.
20. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in older persons. *Clin Geriatr Med*. 2017;33:293-303. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.002.
21. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168:382. doi: 10.1001/archinternmed.2007.113.
22. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017;39:1897-908. doi: 10.1080/09638288.2016.1212282.
23. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:417-27. doi: 10.1007/s001980170112.
24. O'Neill TW, Roy DK. How many people develop fractures with what outcome? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:879-95. doi: 10.1016/j.berh.2005.06.003.

25. Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and fractures: a systematic approach to screening and prevention. *Maturitas*. 2015;82:85-93. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.035.
26. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030 [Internet]. Geneva: WHO; 2015 [citado 28 Jul 2018]. Disponível em: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2015_2030/en/
27. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016;7:171-81. doi: 10.5312/wjo.v7.i3.171.
28. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17:1726-33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
29. Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Menezes PR, Scazufca M, et al. Osteoporotic fractures in the Brazilian community-dwelling elderly: prevalence and risk factors. *J Clin Densitom*. 2011;14:359-66. doi: 10.1016/j.jocd.2011.04.006.
30. Fradà G, Bennati E, Cardillo E, Ferlito L, Motta M, IMUSCE. Pharmacotherapy in the extreme longevity. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49:60-3. doi: 10.1016/j.archger.2008.04.013.
31. Yuki A, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Ando F, et al. Polypharmacy is associated with frailty in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18:1497-500. doi: 10.1111/ggi.13507.
32. Lai S-W, Liao K-F, Liao C-C, Muo C-H, Liu C-S, Sung F-C. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:295-9. doi: 10.1097/MD.0b013e3181f15efc.
33. Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HAP, van der Cammen TJM, Stricker BHC. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:218-23. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02543.x.
34. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010;152:380. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008.
35. Guerra MTE, Viana RD, Feil LL, Feron ET, Maboni J, Vargas AS-G. One-year mortality of elderly patients with hip fracture surgically treated at a hospital in Southern Brazil. *Rev Bras Ortop*. 2017;52:17-23. doi: 10.1016/j.rboe.2016.11.006.
36. Donegan DJ, Gay AN, Baldwin K, Morales EE, Esterhai JL, Mehta S. Use of medical comorbidities to predict complications after hip fracture surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:807-13. doi: 10.2106/JBJS.I.00571.
37. Peacock O, Bassett MG, Kuryba A, Walker K, Davies E, Anderson I, et al. Thirty-day mortality in patients undergoing laparotomy for small bowel obstruction. *Br J Surg*. 2018;105:1006-13. doi: 10.1002/bjs.10812.

38. Pincus D, Ravi B, Wasserstein D, Huang A, Paterson JM, Nathens AB, et al. Association between wait time and 30-day mortality in adults undergoing hip fracture surgery. *JAMA*. 2017;318:1994-2003. doi: 10.1001/jama.2017.17606.
39. Davenport D, Duncan J, Duncan R, Dick A, Bansal M, Edwards MR. Outcomes for elderly patients with atypical femoral fractures compared to typical femoral fractures for length of stay, discharge destination, and 30-day mortality rate. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2018;9:215145931882022. doi: 10.1177/2151459318820222.
40. Bhandari M, Swiontkowski M. Management of acute hip fracture. *N Engl J Med*. 2017;377:2053-62. doi: 10.1056/nejmcp1611090.
41. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E, DeBeer J, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. 2010;182:1609-16. doi: 10.1503/cmaj.092220.
42. Sibley KM, Voth J, Munce SE, Straus SE, Jaglal SB. Chronic disease and falls in community-dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions. *BMC Geriatr*. 2014;14:22. doi: 10.1186/1471-2318-14-22.
43. Vu T, Finch CF, Day L. Patterns of comorbidity in community-dwelling older people hospitalised for fall-related injury: a cluster analysis. *BMC Geriatr*. 2011;11:45. doi: 10.1186/1471-2318-11-45.
44. Karres J, Kieviet N, Eerenberg J-P, Vrouwenraets BC, Khan MA, Hossain FS, et al. Surgical treatment and management of hip fracture patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;21:799-805. doi: 10.1002/14651858.CD001159.pub2.
45. McLaughlin MA, Orosz GM, Magaziner J, Hannan EL, McGinn T, Morrison RS, et al. Preoperative status and risk of complications in patients with hip fracture. *J Gen Intern Med*. 2006;21:219-25. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00318.x.
46. Holt G, Smith R, Duncan K, McKeown DW. Does delay to theatre for medical reasons affect the peri-operative mortality in patients with a fracture of the hip? *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92-B:835-41. doi: 10.1302/0301-620X.92B6.24463.
47. Cheitlin MD. Cardiovascular physiology changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol*. 2003;12:9-13. doi: 10.1111/j.1076-7460.2003.01751.x.
48. Peterson DD, Pack AI, Silage DA, Fishman AP. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis*. 1981;124:387-91. doi: 10.1164/arrd.1981.124.4.387.
49. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:302-7. doi: 10.1053/j.ackd.2010.05.002.
50. Dawe H. Modernising hip fracture anaesthesia. *Open Orthop J*. 2017;11:1190-9. doi: 10.2174/1874325001711011190.
51. Le Manach Y, Collins G, Bhandari M, Bessissow A, Boddaert J, Khiami F, et al. Outcomes after hip fracture surgery compared with elective total hip replacement. *JAMA*. 2015;314:1159-66. doi: 10.1001/jama.2015.10842.

52. Merloz P. Optimization of perioperative management of proximal femoral fracture in the elderly. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104:S25-30. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.020.
53. Karres J, Heesakkers NA, Ultee JM, Vrouwenraets BC. Predicting 30-day mortality following hip fracture surgery: evaluation of six risk prediction models. *Injury.* 2015;46:371-7. doi: 10.1016/j.injury.2014.11.004.
54. Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). Teasure Island: StatPearls Publishing; 2018.
55. Berggren M, Stenvall M, Englund U, Olofsson B, Gustafson Y. Co-morbidities, complications and causes of death among people with femoral neck fracture - a three-year follow-up study. *BMC Geriatr.* 2016;16:120. doi: 10.1186/s12877-016-0291-5.
56. Karres J, Kieviet N, Eerenberg J-P, Vrouwenraets BC. Predicting early mortality after hip fracture surgery: the hip fracture estimator of mortality Amsterdam. *J Orthop Trauma.* 2018;32:27-33. doi: 10.1097/BOT.0000000000001025.
57. Sanzone AG. Current challenges in pain management in hip fracture patients. *J Orthop Trauma.* 2016;30:S1-5. doi: 10.1097/BOT.0000000000000562.
58. Griffiths R, Alper J, Beckingsale A, Goldhill D, Heyburn G, Holloway J, et al. Management of proximal femoral fractures 2011. *Anaesthesia.* 2012;67:85-98. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06957.x.
59. Boulton C, Currie C, Griffiths R, Grocott M, Johansen A, Majeed A, et al. National hip fracture database Anaesthesia Sprint Audit of Practice (ASAP). London: Royal College of Physicians; 2014.
60. Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What do we know about opioids and the kidney? *Int J Mol Sci.* 2017;18:223. doi: 10.3390/ijms18010223.
61. Guay J, Parker MJ, Griffiths R, Kopp S. Peripheral nerve blocks for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD001159. doi: 10.1002/14651858.CD001159.pub2.
62. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD000521. doi: 10.1002/14651858.CD000521.pub3.
63. Zuo D, Jin C, Shan M, Zhou L, Li Y. A comparison of general versus regional anesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:20295-301.
64. Souza RC, Pinheiro RS, Coeli CM, Camargo KR, Torres TZG. Risk adjustment measures for mortality after hip fracture. *Rev Saude Publica.* 2007;41:625-31. doi: S0034-89102007000400017.
65. Williamson S, Landeiro F, McConnell T, Fulford-Smith L, Javaid MK, Judge A, et al. Costs of fragility hip fractures globally: a systematic review and meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2017;28:2791-800. doi: 10.1007/s00198-017-4153-6.

66. Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S, Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int.* 2004;15:625-32. doi: 10.1007/s00198-004-1596-3.
67. Oliveira CC, Borba VZC. Epidemiology of femur fractures in the elderly and cost to the state of Paraná, Brazil. *Acta Ortop Bras.* 2017;25:155-8. doi: 10.1590/1413-785220172504168827.
68. Lieberman D, Friger M, Fried V, Grinshpun Y, Mytlis N, Tylis R, et al. Characterization of elderly patients in rehabilitation: stroke versus hip fracture. *Disabil Rehabil.* 1999;21:542-7. doi: 10.1080/096382899297198.
69. Magaziner J, Fredman L, Hawkes W, Hebel JR, Zimmerman S, Orwig DL, et al. Changes in functional status attributable to hip fracture: a comparison of hip fracture patients to community-dwelling aged. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1023-31.
70. Pereira SRM, Puts MTE, Portela MC, Sayeg MA. The impact of hip fracture (HF) on the functional status (FS) of older persons in Rio de Janeiro, Brazil: results of a prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51:e28-35. doi: 10.1016/j.archger.2009.08.007.
71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008.
72. Bortolon PC, Andrade CLT, Andrade CAF. Characteristics of hospital admissions in the Unified National Health System for osteoporotic hip fracture in elderly people in Brazil, 2006-2008. *Cad Saude Publica.* 2011;27:733-42.
73. Barbosa TA, Souza AMF, Leme FCO, Grassi LDV, Cintra FB, Lima RM, et al. Complicações perioperatórias e mortalidade em pacientes idosos submetidos a cirurgia para correção de fratura de fêmur: estudo prospectivo observacional. *Braz J Anesthesiol.* 2019;69:569-79. doi: 10.1016/j.bjan.2019.09.004.
74. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília: DATASUS; 2020 [citado 29 Out 2020]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
75. Peterle VCU, Geber JC Jr, Darwin W Jr, Lima AV, Bezerra PE Jr, Novaes MRCCG. Indicators of morbidity and mortality by femur fractures in older people: A decade-long study in Brazilian hospitals. *Acta Ortop Bras.* 2020;28:142-8. doi: 10.1590/1413-785220202803228393.
76. Khan MA, Hossain FS, Ahmed I, Muthukumar N, Mohsen A. Predictors of early mortality after hip fracture surgery. *Int Orthop.* 2013;37:2119-24. doi: 10.1007/s00264-013-2068-1.
77. Librero J, Peiró S, Leutscher E, Merlo J, Bernal-Delgado E, Ridao M, et al. Timing of surgery for hip fracture and in-hospital mortality: a retrospective population-based

- cohort study in the Spanish National Health System. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:1-11. doi: 10.1186/1472-6963-12-15.
78. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. 3rd ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2013. Chap 5, Assessing the fit of the model; p. 153-225. doi: 10.1002/9781118548387.
79. Endo A, Baer HJ, Nagao M, Weaver MJ. Prediction model of in-hospital mortality after hip fracture surgery. *J Orthop Trauma.* 2018;32:34-8. doi: 10.1097/BOT.0000000000001026.
80. Sanz-Reig J, Salvador Marín J, Ferrández Martínez J, Orozco Beltrán D, Martínez López JF, Quesada Rico JA. Prognostic factors and predictive model for in-hospital mortality following hip fractures in the elderly. *Chinese J Traumatol.* 2018;21:163-9. doi: 10.1016/j.cjtee.2017.10.006.
81. Borges FK, Bhandari M, Guerra-Farfan E, Patel A, Sigamani A, Umer M, et al. Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;395:698-708. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1.
82. Morri M, Ambrosi E, Chiari P, Orlandi Magli A, Gazineo D, D'Alessandro F, et al. One-year mortality after hip fracture surgery and prognostic factors: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2019;9:18718. doi: 10.1038/s41598-019-55196-6.
83. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijesundera DN. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth.* 2014;113:424-32. doi: 10.1093/bja/aeu100.
84. Yeoh CJC, Fazal MA. ASA grade and elderly patients with femoral neck fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2014;5:195-9. doi: 10.1177/2151458514560471.
85. Sheehan KJ, Filliter C, Sobolev B, Levy AR, Guy P, Kuramoto L, et al. Time to surgery after hip fracture across Canada by timing of admission. *Osteoporos Int.* 2018;29:653-63. doi: 10.1007/s00198-017-4333-4.
86. Nkanang B, Parker M, Parker E, Griffiths R. Perioperative mortality for patients with a hip fracture. *Injury.* 2017;48:2180-3. doi: 10.1016/j.injury.2017.07.007.
87. Alzahrani K, Gandhi R, Davis A, Mahomed N. In-hospital mortality following hip fracture care in southern Ontario. *Can J Surg.* 2010;53:294-8.
88. Incalzi RA, Capparella O, Gemma A, Camaioni D, Sanguinetti C, Carbonin PU. Predicting in-hospital mortality after hip fracture in elderly patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 1994;36:79-82. doi: 10.1097/00005373-199401000-00012.
89. Frost SA, Nguyen ND, Black DA, Eisman JA, Nguyen TV. Risk factors for in-hospital post-hip fracture mortality. *Bone.* 2011;49:553-8. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.002.
90. Kiriakopoulos E, McCormick F, Nwachukwu BU, Erickson BJ, Caravella J. In-hospital mortality risk of intertrochanteric hip fractures: a comprehensive review of

- the US Medicare database from 2005 to 2010. *Musculoskelet Surg.* 2017;101:213-8. doi: 10.1007/s12306-017-0470-3.
91. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anesth.* 2008;55:146-54. doi: 10.1007/BF03016088.
 92. Bretherton CP, Parker MJ. Early surgery for patients with a fracture of the hip decreases 30-day mortality. *Bone Joint J.* 2015;97-B:104-8. doi: 10.1302/0301-620X.97B1.35041.
 93. Chen P, Shen X, Xu W, Yao W, Ma N. Comparative assessment of early versus delayed surgery to treat proximal femoral fractures in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;68:63-71. doi: 10.1016/j.ijso.2019.06.013.
 94. Griffiths R, Babu S, Dixon P, Freeman N, Hurford D, Kelleher E, et al. Guideline for the management of hip fractures 2020: guideline by the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021;76:225-37. doi: org/10.1111/anae.15291.
 95. Fu MC, Boddapati V, Gausden EB, Samuel AM, Russell LA, Lane JM. Surgery for a fracture of the hip within 24 hours of admission is independently associated with reduced short-term post-operative complications. *Bone Joint J.* 2017;99-B:1216-22. doi: 10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2017-0101.R1.
 96. Johnstone DJ, Morgan NH, Wilkinson MC, Chissell HR. Urinary tract infection and hip fracture. *Injury.* 1995;26:89-91. doi: 10.1016/0020-1383(95)92183-B.
 97. Glassou EN, Kjørholt KK, Hansen TB, Pedersen AB. Delay in surgery, risk of hospital-treated infections and the prognostic impact of comorbidity in hip fracture patients. A Danish nationwide cohort study, 2005-2016. *Clin Epidemiol.* 2019;11:383-95. doi: 10.2147/CLEP.S200454.
 98. Patterson JT, Bohl DD, Basques BA, Arzeno AH, Grauer JN. Does preoperative pneumonia affect complications of geriatric hip fracture surgery? *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2017;46:E177-85.
 99. Crouser N, Malik AT, Phieffer LS, Ly TV, Khan SN, Quatman CE. Urinary tract infection (UTI) at time of geriatric hip fracture surgery increases the risk of experiencing adverse 30-day outcomes. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10:774-8. doi: 10.1016/j.jcot.2018.07.014.
 100. Shen J, Zhang P, An Y, Jiang B. Prognostic implications of preoperative pneumonia for geriatric patients undergoing hip fracture surgery or arthroplasty. *Orthop Surg.* 2020;12:1890-9. doi: 10.1111/os.12830.
 101. Salarbaks AM, Lindeboom R, Nijmeijer W. Pneumonia in hospitalized elderly hip fracture patients: the effects on length of hospital-stay, in-hospital and thirty-day mortality and a search for potential predictors. *Injury.* 2020;51:1846-50. doi: 10.1016/j.injury.2020.05.017.
 102. Loggers SAI, Giannakopoulos GF, Vandewalle E, Erwtelman M, Berger F, Zuidema WP. Preoperative chest radiographs in hip fracture patients: is there any additional

- value? *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27:953-9. doi: 10.1007/s00590-017-1971-3.
103. Yassa RR, Khalfaoui MY, Veravalli K, Evans DA. Pre-operative urinary tract infection: is it a risk factor for early surgical site infection with hip fracture surgery? A retrospective analysis. *JRSM Open.* 2017;8:2054270416675083. doi: 10.1177/2054270416675083.
104. Bliemel C, Buecking B, Hack J, Aigner R, Eschbach DA, Ruchholtz S, et al. Urinary tract infection in patients with hip fracture: an underestimated event? *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:2369-75. doi: 10.1111/ggi.13077.
105. Probst A, Reimers N, Hecht A, Langenhan R. Geriatrische proximale Femurfraktur und Harnwegsinfekt - Überlegungen zur perioperativen Infektionsprophylaxe. *Z Orthop Unfall.* 2016;154:477-82. doi: 10.1055/s-0042-105767.
106. Shin WC, Woo SH, Lee SJ, Lee JS, Kim C, Suh KT. Preoperative prevalence of and risk factors for venous thromboembolism in patients with a hip fracture an indirect multidetector CT venography study. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98:2089-95. doi: 10.2106/JBJS.15.01329.
107. Xia ZN, Xiao K, Zhu W, Feng B, Zhang BZ, Lin J, et al. Risk assessment and management of preoperative venous thromboembolism following femoral neck fracture. *J Orthop Surg Res.* 2018;13:291. doi: 10.1186/s13018-018-0998-4.
108. Cho YH, Byun YS, Jeong DG, Han IH, Park YB. Preoperative incidence of deep vein thrombosis after hip fractures in Korean. *Clin Orthop Surg.* 2015;7:298-302. doi: 10.4055/cios.2015.7.3.298.
109. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med.* 1988;318:1162-73. doi: 10.1056/nejm198805053181805.
110. Juliebø V, Bjørø K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB. Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1354-61. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02377.x.
111. Tahir M, Malik SS, Ahmed U, Kozdryk J, Naqvi SH, Malik A. Risk factors for onset of delirium after neck of femur fracture surgery: a prospective observational study. *SICOT J.* 2018;4:27. doi: 10.1051/sicotj/2018018.
112. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: use and side effects. *Clin Interv Aging.* 2008;3:273-8. doi: 10.2147/cia.s1847.
113. Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, Ruggeri E, Del Vecchio S, De Giorgio R. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:203-12. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30008-6.
114. Unneby A, Svensson PO, Gustafson PY, Lindgren APBM, Bergström U, Olofsson PB. Complications with focus on delirium during hospital stay related to femoral

- nerve block compared to conventional pain management among patients with hip fracture – A randomised controlled trial. *Injury*. 2020;51:1634-41. doi: 10.1016/j.injury.2020.04.013.
115. Unneby A, Svensson O, Gustafson Y, Olofsson B. Femoral nerve block in a representative sample of elderly people with hip fracture: a randomised controlled trial. *Injury*. 2017;48:1542-9. doi: 10.1016/j.injury.2017.04.043.
116. Trads M, Pedersen PU. Constipation and defecation pattern the first 30 days after hip fracture. *Int J Nurs Pract*. 2015;21:598-604. doi: 10.1111/ijn.12312.
117. Trads M, Deutch SR, Pedersen PU. Supporting patients in reducing postoperative constipation: fundamental nursing care – a quasi-experimental study. *Scand J Caring Sci*. 2018;32:824-32. doi: 10.1111/scs.12513.
118. Rincón Gómez M, Hernández Quiles C, García Gutiérrez M, Galindo Ocaña J, Parra Alcaraz R, Alfaro Lara V, et al. Hip fracture co-management in the elderly in a tertiary referral hospital: a cohorts study. *Rev Clin Esp*. 2020;220:1-7. doi: 10.1016/j.rce.2019.04.010.
119. De Vincentis A, Behr AU, Bellelli G, Bravi M, Castaldo A, Cricelli C, et al. Management of hip fracture in the older people: rationale and design of the Italian consensus on the orthogeriatric co-management. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1393-9. doi: 10.1007/s40520-020-01574-4.
120. Baroni M, Serra R, Boccardi V, Ercolani S, Zengarini E, Casucci P, et al. The orthogeriatric comanagement improves clinical outcomes of hip fracture in older adults. *Osteoporos Int*. 2019;30:907-16. doi: 10.1007/s00198-019-04858-2.

APÊNDICE

Apêndice I - Caracterização do tipo de comorbidade de acordo com a utilização de medicações correspondentes para seu manejo

Comorbidade	Medicação
Diabetes mellitus tipo 2	Hipoglicemiante oral e insulinas
Dislipidemia	Estatinas
Hipotireoidismo	Tireoidianos
Doença renal crônica	Sevelamer
Demência	Tratamento de Alzheimer/Demência
Doença de Parkinson	Antiparkinsoniano
Depressão	Antidepressivo tricíclico
Osteoporose	Inibidores da Reabsorção óssea
Arritmia cardíaca	Antiarrítmicos
Doença arterial obstrutiva periférica	Vasodilatador periférico
Epilepsia/Crises convulsivas	Carbamazepina,
Hiperplasia prostática benigna	Alfa-bloqueador
Insuficiência Cardíaca	Digitálicos
Insuficiência venosa crônica	Antivaricosos
Vertigem	Antvertiginosos

Apêndice II - Caracterização das classes de medicações utilizadas de acordo com as drogas pertencentes aos grupos correspondentes

Classe	Medicação
Alfa-bloqueador	Doxazina;
Antiagregante plaquetário	Acido Acetil Salicílico, Clopidogrel;
Antiandrogênicos	Finasterida;
Antiarrítmicos	Amiodarona;
Anticoagulantes	Dabigatrana, Enoxaparina, Rivaroxabana, Varfarina;
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, Gabapentina, Lamotrigina, Pregabalina;
Antidepressivo tricíclico	Amitriptilina, Nortriptilina;
Antidepressivos atípicos	Trazodona;
Antiparkinsoniano	Amantadina, Biperideno, Levodopa, Pramipexol, Selegilina;
Antipsicóticos	Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona;
Antivaricosos	Diosmina, Hesperidina;
Antvertiginosos	Betaístina, Cinarizina, Flunarizina;
Benzodiazepínicos	Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Lorazepam;
Betabloqueadores	Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Propranolol;
BRA	Losartana, Olmesartana, Valsartana, Telmisartana;
Corticoides	Prednisona;
Digitálicos	Digoxina;
Diuréticos	Furosemida, Hidroclorotiazida;
Estatinas	Atrovastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina;
Hipoglicemiante oral	Biguanidas, Glinidas, Sulfonilureias;
IBP	Esomeprazol, Pantoprazol, Omeprazol;
ICC-DHP	Anlodipino, Nifedipino, Nimodipino;
ICC-N-DHP	Diltiazem, Verapamil;
ISRS	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Sertralina;
ISRSN	Duloxetina, Venlafaxina;
IECA	Enalapril, Captopril;
Inibidores da Reabsorção óssea	Alendronato, Risendronato;
Insulinas	Insulinas de qualquer tipo;
Opioides	Codeína, Metadona, Tramadol;
Tireoidianos	Levotiroxina;
Tratamento de Alzheimer/Demência	Donepezila, Memantina;
Vasodilatador Coronariano	Isordil, Monocordil, Trimetazidina;
Vasodilatador periférico	Cilostazol;

BRA – bloqueador do receptor de angiotensina II; IBP – inibidor da bomba de prótons; ICC-DHP – inibidor do canal de cálcio Diidropiridínicos; ICC-N-DHP inibidor do canal de cálcio não-Diidropiridínicos; ISRS – inibidor seletivo a recaptção de serotonina; ISRSN – inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina; IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina.