



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

Flavia Dutra de Toledo

**Biomarcadores de lesão cerebral em pacientes idosos
submetidos à anestesia subaracnoidea para tratamento
de fraturas de fêmur**

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

Orientadora: Prof.^a Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2018

Flavia Dutra de Toledo

**Biomarcadores de lesão cerebral em pacientes
idosos submetidos à anestesia subaracnoidea
para tratamento de fraturas de fêmur**

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

Orientadora: Prof.^a Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Toledo, Flavia Dutra de.

Biomarcadores de lesão cerebral em pacientes idosos submetidos à anestesia subaracnoidea para tratamento de fraturas de fêmur / Flavia Dutra de Toledo. - Botucatu, 2018

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

Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo

Capes: 40102130

1. Delírio. 2. Fraturas do fêmur. 3. Idosos - Cirurgia.
4. Marcadores bioquímicos. 5. Raquianestesia.

Palavras-chave: Delirium; Fratura de fêmur ; Idosos; NSE; S100B.

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais, Maria Claudia e Paulo, que em todas as fases da minha vida estiveram comigo, dando apoio diante às dificuldades e motivação em momentos de insegurança. Agradeço, principalmente, por nunca terem me permitido desistir, mesmo quando as minhas provações não foram maiores que as suas.

Agradecimento Especial

Agradeço especialmente à minha orientadora, Prof.^a Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo, pela confiança em mim depositada.

Agradecimentos

Aos pacientes, que confiaram neste trabalho e nos permitiram levá-lo adiante.

Aos professores, médicos contratados e residentes de Anestesiologia do Hospital das Clínicas de Botucatu – UNESP, pelo papel essencial na execução desta pesquisa.

À Michelle Catarina Pires, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, por ter se envolvido neste trabalho como se fosse o seu próprio, ajudando na coleta de amostras e na análise bioquímica.

À Maria Regina Moretto, assistente de suporte acadêmico no laboratório de ELISA da Unidade de Pesquisa Experimental e responsável por todo o processo de análise laboratorial das amostras.

À Joana Jacirene Costa Teixeira, secretária do Departamento de Anestesiologia, pela experiência e boa vontade em ajudar todos os alunos.

À Tatiane de F. Pineiz Biondo, assistente administrativo da Seção Técnica de Pós-graduação, por sempre facilitar os caminhos.

Ao aluno de graduação em Medicina Yuri Macari, pelo auxílio na coleta de dados.

À Fundação CAPES, que me concedeu bolsa de pesquisa durante o período de dois anos (Programa de Demanda Social - CAPES).

Ao Prof. Adj. José Eduardo Corrente e à Prof.^a Dra. Lídia Raquel de Carvalho, pela prontidão e imenso auxílio com a análise estatística.

À Prof.^a Dra. Lais Helena Navarro e Lima e ao Prof. Adj. Paulo do Nascimento Junior, por toda a ajuda e orientação na elaboração do artigo científico.

“O sucesso nada mais é que ir de fracasso em fracasso sem que se perca o entusiasmo.” (Winston Churchill).

RESUMO

Toledo FD. Biomarcadores de lesão cerebral em pacientes idosos submetidos à anestesia subaracnoidea para tratamento de fraturas de fêmur [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2018. 77p.

Introdução: A última atualização demográfica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística realizada em 2017 mostrou que a população acima de 60 anos representava 14,6% dos 207,1 milhões de habitantes do Brasil, o que corresponde a aproximadamente 30 milhões de idosos, com expectativa de vida de 75,8 anos. Entre 2007 e 2011, o número acumulado de internações por fraturas de fêmur em pacientes acima de 60 anos, nos hospitais do Sistema Único de Saúde, foi de 175.781 O delirium pós-operatório é uma complicação comum nos pacientes idosos, e está associado a hospitalizações prolongadas, maiores taxas de institucionalização após a alta, deterioração cognitiva prolongada, diminuição da capacidade funcional, além de ser fator independente de mortalidade em 6-12 meses. Estudo disponível na literatura mostra que 14 a 24% dos pacientes idosos com fratura de quadril apresentam delirium já na admissão hospitalar, sendo que a prevalência durante a internação chega a 56%. Os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento do delirium pós-operatório (DPO) e do déficit cognitivo pós-operatório têm sido estudados em nível molecular, porém ainda com pouco ganho. Maiores esforços de pesquisa são colocados na identificação de biomarcadores diagnósticos e prognósticos que estejam relacionados com mecanismos moleculares que levam ao DPO.

Objetivos: Primariamente, relacionar os níveis séricos de dois biomarcadores de neuroinflamação (S100B e enolase neurônio-específica) com a ocorrência de delirium pré e pós-operatório em pacientes idosos submetidos a cirurgias de correção de fratura de quadril (fêmur proximal). Como objetivo secundário, foi proposto avaliar a influência dos fatores sexo, hipotensão perioperatória, classificação de risco anestésico ASA, uso de fármacos anestésicos para sedação (midazolam e fentanil), além de duração e tipo de cirurgia realizada (artroplastia de quadril ou osteossíntese de fêmur) sobre os níveis dos biomarcadores.

Métodos: Foi realizado estudo clínico observacional prospectivo com pacientes acima de 60 anos internados no HCFMB para correção de fratura de quadril (terço proximal do fêmur) no período de maio de 2017 a abril de 2018; todos os pacientes assinaram o

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes foram avaliados em dois momentos: dentro das 24 horas que antecederam a cirurgia (M1) e, novamente, 24 horas após o final da cirurgia (M2). Em cada momento, foi realizado o diagnóstico de presença ou ausência de delirium por meio da escala CAM (*Confusion Assessment Method*), instrumento validado em Português, e foram coletadas amostras de sangue para dosagem de S100B e Enolase plasmáticos. As dosagens dos biomarcadores foram realizadas por método ELISA.

Resultados: Dos 42 pacientes analisados, 33 eram do sexo feminino e 9 do sexo masculino (78,57% e 21,4%, respectivamente), com idade média de $71,97 \pm 8,68$ anos. Delirium ocorreu em 11,9% dos pacientes em M1 e 16,7% em M2. Não houve variação dos níveis médios de S100B entre pacientes com e sem delirium, nem dentro do mesmo momento, quanto de um momento para outro ($p=0,12$). Os valores médios de NSE foram estatisticamente diferentes quando comparados os pacientes sem delirium pré-operatório e aqueles com delirium pós-operatório ($p=0,002$); entretanto, pacientes que não tiveram delirium em qualquer momento também apresentaram variação significativa do marcador entre M1 e M2 ($p=0,004$). Ainda, pacientes com delirium pós-operatório tiveram níveis mais altos de NSE dosados em M2 ($p=0,02$). Mulheres apresentaram maiores níveis de S100B ($p=0,03$), enquanto as médias de NSE foram maiores entre homens ($p=0,04$). Não houve influência da classificação ASA tanto nos níveis de S100B quanto de NSE ($p=0,67$ e $p=0,12$, respectivamente). Níveis mais altos de S100B foram verificados em pacientes que apresentaram algum episódio de hipotensão perioperatória ($p=0,035$), porém não houve relação entre este último evento e a ocorrência de delirium pós-operatório ($p=0,65$). Quanto ao uso de sedação intraoperatória, doses maiores de midazolam foram administradas aos pacientes que não desenvolveram DPO ($p=0,001$), enquanto as doses de fentanil não diferiram entre pacientes com e sem DPO ($p=0,21$). Não houve relação entre o tipo de procedimento cirúrgico executado e duração média da cirurgia ($p=0,89$ e $p=0,15$, respectivamente) com a ocorrência de DPO.

Conclusões: Não foi encontrada associação entre os níveis do marcador S100B e a presença de delirium em qualquer momento; entretanto, níveis pré-operatórios aumentados de NSE foram relacionados à ocorrência de delirium pós-operatório. Pacientes com episódios de hipotensão perioperatória apresentaram níveis mais altos de S100B na avaliação pós-operatória. São necessárias investigações futuras quanto ao nível de expressão destas proteínas por outros tecidos e se existem outras vias de

sinalização celular ainda desconhecidas, para que assim possamos entender melhor o comportamento destes biomarcadores e a sua relação com a patogênese do delirium.

Palavras-chave: Idosos; Delirium; Fratura de fêmur; NSE; S100B

ABSTRACT

FD Toledo. Biomarkers of brain injury in elderly patients undergoing spinal anesthesia for hip fracture surgery. [thesis]. Botucatu: Medical School, São Paulo State University. 2018. 77p.

Background: According to the latest census from IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), population over 60 years-old accounted for 14,3% of a total 204,9 million habitants in Brazil. From 2007 to 2011, 175.781 elder patients were admitted after a hip fracture in brazilian public hospitals. Post-operative delirium (POD) is an usual complication in the elderly and is associated to longer hospital stay, cognitive impairment, functional decline and increased 6-12 months mortality rate. Delirium rates between the elder population can be as high as 14 to 24% already at admission, being the prevalence as high as 56% during hospital stay. Pathophysiologic mechanisms of delirium have been studied at molecular level, but research efforts are still needed in order to develop sensitive and specific early markers for this condition, so that diagnosis and effective treatment would be readily given.

Objectives: This research project aims to correlate two neuroinflammation biomarkers serum levels (S100B protein and Neuron Specific Enolase - NSE) and the incidence of pre and postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. Also, we intent to evaluate how gender, ASA Physical Status classification and perioperative hypotension may contribute to changes in the levels of these biomarkers.

Methods: An observational prospective study was proposed involving patients aged 60 or more who were admitted at Clinics Hospital of Botucatu Medical School (Botucatu, São Paulo, Brazil) for hip fracture repair, from May, 2017 to April, 2018. All patients signed the Informed Consent. The CAM (Confusion Assessment Method) short scale was used to assess the presence of delirium first at admission and again, 24 hours after surgery. Blood samples were also collected at two moments, by the patient's admission to the operating room and then 24 hours after surgery, to assess NSE and S100B plasmatic levels. S100B and NSE levels were measured on the Synergy HT Biotec analyzer using ELISA technique (Elabscience® kits).

Results: Of 42 patients included, 33 were female and 9 male (78.57% vs 21.4%), with mean age of $71.97 \pm SD 8.68$ years). Delirium occurred in 11.9% of patients at M1 and 16.7% at M2. S100B mean levels did not significantly change between patients with

and without delirium, neither at the same moment ($p=0.95$ and $p=0.96$, respectively) nor from M1 to M2 ($p=0.12$). NSE levels in delirious and non-delirious patients at M1 were elevated at M2 ($p=0.04$); however, higher NSE levels at M1 were significantly related to emergence of delirium at M2 ($p=0.002$). Moreover, despite of the fact that NSE levels increased at M2 in patients without delirium ($p=0.004$), delirious patients at M2 had significantly higher NSE levels ($p=0.02$). S100B levels were higher in female patients ($p=0.03$), whereas NSE was higher in male ones ($p=0.04$). Perioperative hypotension was linked to higher S100B levels at M2 ($p=0.035$), but not to postoperative delirium ($p=0.65$). ASA classification had no influence on biomarkers levels. Regarding the use of intraoperative sedation, higher amounts of midazolam were administered to patients who did not further develop POD ($p=0.001$); fentanyl doses did not differ between patients with or without POD ($p=0.21$). Surgical technique (hip replacement or osteosynthesis) and surgery duration had no influence on POD occurrence ($p=0.89$ and $p=0.15$, respectively).

Conclusions: No association was found between S100B levels and delirium, but increased preoperative NSE levels were related to emergence of postoperative delirium. Patients with records showing episodes of perioperative hypotension had higher postoperative levels of S100B. Further investigation of yet unidentified tissue expression and signaling pathways of these proteins are needed in order for them to be used as predictors of delirium in clinical practice.

Key words: Elderly; Delirium; hip fractures; S100B; NSE

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Versão Curta da Escala CAM.....	33
Figura 2	Fluxograma de inclusão dos pacientes participantes.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número acumulado de internações no SUS após fratura de fêmur em pacientes acima de 60 anos, dividido por região do Brasil, no período de 2007 a 2011.....	17
Tabela 2	Caracterização das variáveis observadas na amostra estudada.....	39
Tabela 3	Caracterização da amostra quanto às comorbidades apresentadas, em frequência absoluta e relativa.....	40
Tabela 4	Caracterização da amostra de acordo com sexo, presença de delirium, ASA e tipo de cirurgia, apresentada em frequência absoluta e relativa.....	41
Tabela 5	Distribuição de frequência dos pacientes segundo de delirium e momento.....	42
Tabela 6	Níveis séricos do biomarcador S100B (pg/ml) de acordo com a presença ou ausência de delirium, sexo e classificação ASA, em cada momento de avaliação.....	44
Tabela 7	Níveis séricos do biomarcador NSE (ng/ml) de acordo com a presença ou ausência de delirium pré e pós-operatório, sexo e classificação ASA, em cada momento de avaliação.....	45
Tabela 8	Presença de hipotensão e administração de vasopressores durante o período perioperatório.....	46
Tabela 9	Teste de associação entre ocorrência de hipotensão perioperatória e delirium pós-operatório.....	47
Tabela 10	Comparação dos valores médios de S100B (pg/ml) e NSE (ng/ml) em M2 entre pacientes com e sem hipotensão perioperatória.....	47
Tabela 11	Doses médias de drogas utilizadas para sedação intraoperatória em pacientes com e sem DPO.....	48
Tabela 12	Distribuição dos pacientes com e sem DPO de acordo com o tipo de cirurgia realizada.....	49
Tabela 13	Duração média da cirurgia de pacientes com e sem DPO.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

PNAD: Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio

FF: Fratura de fêmur

FPF: Fratura proximal de fêmur

FQ: Fratura de quadril

DATASUS: Departamento de Informática do SUS

AIH: Autorizações de Internação Hospitalar

SUS: Sistema Único de Saúde

SIH/SUS: Sistema de Informações Hospitalares do SUS

EUA: Estados Unidos da América

DSM-IV-TR: (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV-TR*); Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

CAM: *Confusion Assessment Method*

DPO: Delirium pós-operatório

ATQ: artroplastia total de quadril

OS: osteossíntese de fêmur

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

UNIPEX: Unidade de Pesquisa Experimental

S100B: proteína ligante de cálcio S100B

NSE: *neuron specific enolase*; enolase específica do neurônio

pg: pictogramas

ng: nanogramas

mg: miligramas

mcg: microgramas

ml: mililitros

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Panorama sobre as fraturas de fêmur em idosos	15
1.2 Definição de delirium.....	19
1.3 Delirium em pacientes idosos	21
1.4 Escalas de diagnóstico e avaliação do delirium.....	23
1.5 Fisiopatologia do delirium em pacientes idosos.....	24
1.6 Marcadores biológicos relacionados ao delirium.....	26
1.6.1 <i>Proteína S100B</i>	26
1.6.2 <i>Enolase neurônio-específica</i>	27
2 OBJETIVOS	29
2.1 Objetivos primários	29
2.2 Objetivos secundários	29
3 MÉTODOS	30
3.1 Critérios de inclusão.....	30
3.2 Critérios de exclusão.....	31
3.3 Atributos estudados	31
3.3.1 <i>Para controle da pesquisa</i>	31
3.3.2 <i>Para atender às finalidades do estudo</i>	32
3.4 Momentos de avaliação	35
3.5 Análise estatística	35
4 RESULTADOS	38
4.1 Caracterização da amostra	39
4.2 Análise da incidência de delirium.....	42
4.3 Análise dos biomarcadores.....	43
4.3.1 <i>Análise das dosagens do biomarcador S100B</i>	43
4.3.2 <i>Análise das dosagens do biomarcador NSE</i>	44
4.4 Análise da ocorrência de hipotensão perioperatória e associação com desenvolvimento de DPO	46
4.5 Análise do efeito da hipotensão perioperatória sobre os níveis dos biomarcadores	47

4.6 Análise da associação entre drogas utilizadas para sedação intraoperatória e ocorrência de DPO.....	48
4.7 Análise da relação entre o tipo de cirurgia e a ocorrência de DPO	49
4.8 Análise do tempo médio de cirurgia de pacientes com e sem DPO.....	49
5 DISCUSSÃO	50
5.1 Discussão dos métodos	50
5.1.1 Sobre as limitações do estudo.....	50
5.1.2 Sobre a representatividade da amostra	51
5.1.3 Sobre o diagnóstico de delirium.....	52
5.1.4 Sobre o processo de análise bioquímica das amostras.....	53
5.1.5 Sobre a análise estatística.....	54
5.2 Discussão dos resultados	55
5.2.1 Sobre a incidência de delirium.....	55
5.2.2 Sobre o uso de sedação associada à anestesia subaracnoidea.....	55
5.2.3 Sobre a duração e tipo de cirurgia realizada.....	56
5.2.4 Sobre os biomarcadores estudados.....	57
6 CONCLUSÕES.....	62
7 REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE A	76
APÊNDICE B	79

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Panorama sobre as fraturas de fêmur em idosos

A expectativa de vida de quem nasceu em 2016 no Brasil é de 75,8 anos, sendo 72,2 anos para homens, 79,4 anos para mulheres. Um indivíduo com 50 anos em 2016 teria uma expectativa de vida de mais 30,3 anos, podendo chegar até 80,3 anos, ou seja, 11,3 anos a mais do que um indivíduo da mesma idade em 1940 esperaria viver, de acordo com as Tábuas Completas de Mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ¹. Até final do ano de 2017, este mesmo órgão estimou por meio da Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio (PNAD) que a população acima de 60 anos representava 14,6% dos 207,1 milhões de habitantes do Brasil ². Assim, são aproximadamente 30,23 milhões de pessoas no país definidas como idosas segundo a Organização Mundial de Saúde até esta data ³.

Em se tratando de estatísticas mundiais, a população idosa em 2017 foi estimada em 962 milhões, sendo que a projeção deste número para 2050 é de aproximadamente 2,1 bilhões ⁴, e os países em desenvolvimento são os maiores responsáveis por este crescimento ⁵. O envelhecimento da população tem um impacto econômico expressivo, já que o acúmulo de morbidades reflete em maior uso dos serviços de emergência, realização de exames de custo elevado e internações hospitalares, sucessivas para alguns pacientes. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde ⁶, as doenças crônicas não-transmissíveis (como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doenças cerebrovasculares) lideram as causas de óbito no Brasil desde a década de 80, superando a mortalidade por causas infecto-parasitárias e nutricionais. Este processo é chamado de transição epidemiológica e ocorre mundialmente ⁵.

A osteoporose é uma doença sistêmica crônica de caráter progressivo e acomete principalmente mulheres após a menopausa ⁷⁻⁹, mas também homens com idade avançada, devido à perda da densidade mineral óssea. Associada a

outras situações comuns em idosos, como sarcopenia, baixa acuidade visual e episódios de hipotensão ortostática, a osteoporose favorece a ocorrência de fraturas após acidentes ou quedas de baixo impacto, principalmente do quadril, punho e vértebras ¹⁰. Melton et al. ⁷ concluíram que dos cinquenta anos de idade em diante as mulheres teriam 50% de chance de sofrer uma fratura osteoporótica de qualquer tipo, enquanto os homens teriam apenas 13% de risco. A partir desta mesma faixa etária, a chance de ter uma fratura de quadril durante o resto da vida é de 17,5% para mulheres e apenas 6% para homens ¹¹. Por outro lado, a mortalidade em um ano após a fratura é muito maior para homens (34%) do que para mulheres (20%), e as causas de morte associadas são, principalmente, complicações cardiovasculares, demência e doença de Alzheimer ¹².

Em 1990, Cooper et al. ¹³ estimaram que naquele ano houve 1,66 milhão de fraturas de fêmur (FF) no mundo, e a projeção naquela data foi que este total chegasse a 3,94 milhões em 2025, e 6,26 milhões em 2050; o aumento ocorreria de forma diferente entre os sexos, sendo de 310% no número de fraturas em homens e 240% em mulheres de 1990 até 2025. Outro estudo retrospectivo sobre prevalência, mortalidade e a incapacidade relacionadas à FF em oito regiões do mundo estimou que naquele mesmo ano houve 1.313.525 fraturas de fêmur, com 738.116 mortes relacionadas ¹⁴. Após a fratura, apenas 50% dos pacientes retomam a qualidade de vida e independência para as atividades que tinham anteriormente, sendo que 20 a 30% dos pacientes morrem dentro de um ano ¹⁵.

As fraturas do terço proximal do fêmur (FPF) são também chamadas de fraturas de quadril (FQ) e podem ser divididas em duas categorias: intracapsular e extracapsular, sendo que a primeira compreende as lesões do colo femoral, e a segunda, as fraturas intertrocantéricas e subtrocantéricas, sendo que este último tipo é o mais comum (53,6%) ¹⁶.

A tabela 1 mostra que o número acumulado de internações por FF em

pacientes idosos no Brasil foi de 175.781, entre os anos de 2007 e 2011 ¹⁷. O Departamento de Informática do SUS (DATASUS) ¹⁸ informa que no período de janeiro a dezembro de 2017 foram emitidas 54.484 Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) com o CID-10 “Fratura do fêmur” para pacientes acima de 60 anos, mostrando que o número anual de fraturas aumentou desde 2011.

Ainda no ano de 2017, houve 31.862 internações com conduta cirúrgica, sendo 8.660 internações para o procedimento de osteossíntese de FPF, e 23.202 para a substituição articular (artroplastia de quadril) em suas diversas modalidades, sem discriminar faixa etária dos pacientes.

Tabela 1 – Número acumulado de internações no SUS após fratura de fêmur em pacientes acima de 60 anos, dividido por região do Brasil, no período de 2007 a 2011

Região	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Norte	1231	1119	1262	1069	1349	6030
Nordeste	6477	6175	6942	6183	7027	32804
Sudeste	17898	17983	19750	19819	20852	96302
Sul	5274	5875	6405	6505	6963	31022
Centro-Oeste	1777	1798	2076	2044	1928	9623
Total	32657	32950	36435	35620	38119	175781

Fonte: Pacto pela Saúde 2010/2011. Ministério da Saúde. DATASUS ¹⁷

Os dados sobre morbidade do Sistema Único de Saúde (SUS) ¹⁸ mostram que, também em 2017, ocorreram 2.886 óbitos registrados apontando FF como causa. Já a Organização Mundial de Saúde criou uma base de dados sobre mortalidade (por grupos de causas, país e ano) e apontou um total de 13.323 mortes por quedas da própria altura no Brasil em 2014 ¹⁹. Os dados estatísticos brasileiros disponíveis para avaliar as causas da mortalidade da população idosa são prejudicados pelo preenchimento falho de AIH e declarações de óbito, com um grande número de mortes por causas externas ou desconhecidas ²⁰. Apesar de a maior proporção de mortes ser de causa cardiovascular e neoplásica, a FF está contemplada na categoria de causas externas. Ainda, assume-se que em muitas vezes o registro do óbito traz como causa principal diagnósticos relacionados a complicações ocorridas após FF, mas não especificamente esta, comprometendo a análise estatística precisa da

mortalidade direta e indireta causada por este tipo de fratura.

Na literatura, apesar de haver incidências muito variadas, é possível observar que as taxas de mortalidade relacionadas às fraturas osteoporóticas do fêmur em idosos obtidas por autores brasileiros são discretamente superiores aos estrangeiros. Guerra et al.²¹ encontraram mortalidade de 23,6% em pacientes idosos um ano após correção cirúrgica de fratura de quadril em hospital universitário no sul do Brasil. Outro estudo de revisão bibliográfica analisou 14 artigos brasileiros de 2003 a 2006, e obteve mortalidade média de 21,8% para o mesmo período²². Em pesquisa realizada com 246 pacientes no Rio de Janeiro, a mortalidade foi de 35%, sendo maior para homens²³. Avaliando a mortalidade em outros países, verifica-se 21,3% em coorte retrospectiva norueguesa²⁴, 21,2% a 21,9% nos EUA²⁵⁻²⁶ e 16,55% na Coreia do Sul²⁷.

Outra questão bastante relevante quanto à FPF em idosos é o financiamento do tratamento e condução desta doença pelos sistemas de saúde, tanto público quanto privado. Uma ampla coorte prospectiva com mais de 33 mil pacientes acima de 60 anos no Reino Unido observou que dentro do primeiro ano após a fratura, gastou-se em média 14 mil libras por paciente (aproximadamente R\$ 65.000,00)²⁸. Cummings e Melton (2002) relataram que são gastos 9 bilhões de dólares por ano nos EUA com o tratamento de fraturas de quadril, incluindo serviços de cuidado domiciliar e equipamentos médicos¹⁰. Dentre os países em desenvolvimento, a China apresentou estudo multicêntrico com mais de 27 mil pacientes e foi calculada média de 53.000 Yuan (equivalentes a R\$27.000,00) por cada caso de FPF tratado cirurgicamente²⁹.

Quanto aos custos no Brasil, é possível obter a partir do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)¹⁸ que de janeiro a dezembro de 2017, contabilizando apenas os gastos com as diárias hospitalares e honorários médicos (sem considerar o custo de órteses, próteses e medicações especiais) e sem delimitar faixa etária, o valor total de cada internação hospitalar para osteossíntese de FPF custou em média R\$1942,51,

enquanto o custo médio de cada internação para artroplastia total ou parcial de quadril foi de R\$4.306,71. Somadas, as admissões com estas intervenções cirúrgicas totalizam mais de 116 milhões de reais custeados pelo sistema público de saúde em 31.862 internações. Apenas no estado de São Paulo, no período de junho de 2017 a maio de 2018, foram gastos R\$4.765.177,07 em 2.429 internações para osteossíntese de FPF.

Em análise financeira realizada em hospital privado da cidade de Brasília, o custo médio de cada internação para tratamento cirúrgico de FF foi de R\$39.160,00, sendo que metade deste valor se referiu às próteses e materiais especiais de alto custo ³⁰. O valor despendido para cuidar destes pacientes pode tomar proporções ainda maiores se também computarmos os serviços de reabilitação pós-operatória, a necessidade de cuidadores por longos períodos, a institucionalização frequente, além da perda de anos de vida saudável por estes doentes, que se tornam dependentes de familiares e cuidadores mesmo para as pequenas atividades da vida diária ¹⁹.

1.2 Definição de delirium

A Associação Americana de Psiquiatria define o delirium como um distúrbio neurocognitivo que se desenvolve em curtos períodos (horas ou dias), com curso flutuante durante o dia, representando declínio súbito em relação ao status mental basal, o qual não pode ser melhor explicado por demência prévia. Os critérios diagnósticos de delirium de acordo com o DSM-IV são ³¹:

A. Perturbação da atenção (i.e., capacidade reduzida para direcionar, focalizar, manter e mudar a atenção) e da consciência (menor orientação para o ambiente).

B. A perturbação se desenvolve em um período breve de tempo (normalmente de horas a poucos dias), representa uma mudança da atenção e da consciência basais e tende a oscilar quanto à gravidade ao longo de um dia.

C. Perturbação adicional na cognição (p. ex., déficit de memória, desorientação, linguagem, capacidade visuoespacial ou percepção).

D. As perturbações dos Critérios A e C não são mais bem

explicadas por outro transtorno neurocognitivo preexistente, estabelecido ou em desenvolvimento e não ocorrem no contexto de um nível gravemente diminuído de estimulação, como no coma.

E. Há evidências a partir da história, do exame físico ou de achados laboratoriais de que a perturbação é uma consequência fisiológica direta de outra condição médica, intoxicação ou abstinência de substância (i.e., devido a uma droga de abuso ou a um medicamento), de exposição a uma toxina ou de que ela se deva a múltiplas etiologias (APA, 2013, p.591).

O manual também orienta que o subtipo do delirium deve ser especificado, de acordo com as seguintes categorias ³¹:

Hiperativo: O indivíduo tem um nível hiperativo de atividade psicomotora que pode ser acompanhado de oscilação de humor, agitação e/ou recusa a cooperar com os cuidados médicos.

Hipoativo: O indivíduo tem um nível hipoativo de atividade psicomotora que pode estar acompanhado de lentidão e letargia que se aproxima do estupor.

Nível misto de atividade: O indivíduo tem um nível normal de atividade psicomotora mesmo com perturbação da atenção e da percepção. Inclui ainda pessoas cujo nível de atividade oscila rapidamente (APA, 2013, p.592).

Apesar de muitas vezes confundido com demência, este caracterizado pela cronicidade, o delirium é um estado confusional agudo que dura, em média, três dias ³². Frequentemente, distinguir estas duas condições logo à internação do paciente, e até mesmo perceber quando o delirium está superposto a quadro demencial previamente estabelecido, pode consistir em grande desafio à equipe assistencial. O delirium superposto à demência pode ocorrer em 22% a 89% dos pacientes idosos hospitalizados ³³. Testes para avaliar a inatenção durante episódios de delirium podem ter resultados inespecíficos quando aplicados a pacientes com demência, devido à coexistência de diminuição da atenção com déficits da memória de execução e das funções executivas ³⁴.

1.3 Delirium em pacientes idosos

O desenvolvimento de delirium é uma complicação muito frequente durante a internação de pacientes idosos, principalmente daqueles com quadro demencial prévio e com idade muito avançada, com valores de incidência variados na literatura. Em 1998, Inouye ^{35,36} afirmou que a prevalência de delirium em pacientes idosos no momento da internação hospitalar varia de 14% a 24%, sendo que a incidência durante a internação pode chegar a 56%, com mortalidade relacionada de 25% a 33%.

Em revisões de artigos sobre delirium em pacientes idosos, Bitsch et al. (2004) ³² encontraram incidência média de 35% (16% a 62%) após fratura de quadril; Bruce et al. (2007) ³⁷ constataram que a incidência de delirium em pacientes idosos submetidos a cirurgias ortopédicas variou de 4% a 53%, sendo maior em pacientes submetidos à correção de FQ do que em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril em caráter eletivo (sem fratura).

Curyto et al. (2011) ³⁸ testaram a relação entre o diagnóstico positivo de delirium durante a hospitalização e a mortalidade em 3 anos, e concluíram que esta condição se relaciona a risco relativo sustentado de 2,24 de óbito nesse período. Em revisão sistemática de estudos abrangendo doentes graves que apresentaram delirium durante a hospitalização, observou-se maior mortalidade durante e após a internação, além de maior tempo de permanência hospitalar e na unidade de terapia intensiva ³⁹⁻⁴³. Outras coortes também concluíram que o delirium identifica pacientes em risco de declínio funcional, deterioração cognitiva permanente e, por isso, maiores taxas de institucionalização após a alta ^{42,44-48}.

Sob o ponto de vista econômico, esta doença tem projeções de custo que aumentam ao mesmo passo que cresce a população geriátrica no mundo. Estimativa feita nos EUA em 2008 ⁴¹ apontou que os gastos associados ao delirium em idosos totalizariam 38 a 152 bilhões de dólares por ano, custos semelhantes ao tratamento do *diabetes mellitus* e suas complicações.

O desenvolvimento de delirium por pacientes idosos tem origem multifatorial. Na dependência do status funcional prévio e do grau de vulnerabilidade destes pacientes, mesmo pequenas intervenções durante a internação podem ser suficientes para desencadear esta condição^{35,49}. Dentre os fatores preditivos da ocorrência de delirium mais citados em grandes estudos na área, estão⁴⁸⁻⁵⁴:

- Diagnóstico anterior de demência ou déficit cognitivo avaliado por instrumento validado.
- Transtorno depressivo prévio.
- Comorbidades graves (após classificação do estado físico pela *American Society of Anesthesiologists – ASA* – ou pelo escore prognóstico APACHE - “*acute physiology, age, chronic health evaluation*”), com limitação das atividades cotidianas.
- Imobilização ou mobilidade diminuída.
- Dor não tratada.
- Desidratação.
- Deficiências visuais ou auditivas.
- Sondagem vesical contínua.
- Baixos níveis de albumina séricos.
- Distúrbios de eletrólitos e alteração da relação entre uréia e creatinina séricos.
- Fratura de quadril atual.
- Uso de três ou mais medicações.
- Etilismo.

É importante ressaltar que alguns autores relacionaram medicações específicas à ocorrência de delirium em idosos, como anticonvulsivantes, antiparkinsonianos (drogas dopaminérgicas), anti-histamínicos, benzodiazepínicos, opioides, hipnóticos, antiespasmódicos, antiarrítmicos, digitálicos e alguns antibióticos, como fluorquinolonas^{55,56}.

1.4 Escalas de diagnóstico e avaliação de delirium

Existem diversas escalas na literatura para a detecção, diagnóstico e avaliação de gravidade do delirium. Os instrumentos “Neelon and Champagne (NEECHAM) *Confusion Scale*”, “*Nursing Delirium Screening Scale*”, “*Delirium Observation Screening Scale/Delirium Observation Scale (DOS)*”, “*Delirium Symptom Interview (DSI)*”, “*Delirium Assessment Scale (DAS)*”, “*Delirium Severity Scale (DSS)*” e “*Delirium Rating Scale-Revised -98*” são utilizados com grande frequência nos estudos como ferramentas de detecção e diagnóstico de delirium ⁵⁷⁻⁶³.

Além destes já citados, outro instrumento muito utilizado para diagnóstico e avaliação de gravidade do delirium é método CAM (“*Confusion Assessment Method*”), desenvolvido e validado por Inouye et al. (1990) ⁶⁴, sendo baseado em nove critérios do DSM-III-R ⁶⁵, com o objetivo de facilitar o diagnóstico precoce do delirium por profissionais de saúde que não necessariamente tenham treinamento em psiquiatria. A escala CAM apresentou sensibilidade de 94 a 100% e especificidade de 90 a 95%, além de valor preditivo negativo de 90-100%, configurando-o como bom método de triagem para pacientes em risco de desenvolver delirium. Diversos estudos posteriores passaram a utilizar este instrumento como método de detecção precoce deste estado confusional agudo ⁶⁶⁻⁶⁹. A versão desta escala traduzida para o português foi validada por Fabbri et al. em 2001 ⁷⁰, e a versão CAM-ICU, utilizada em unidades de terapia intensiva, por Gusmão-Flores et al. em 2011 ⁷¹.

Em 2010, Young et al. ⁵³ publicaram nas diretrizes NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, do *Royal College of Physicians* em Londres) recomendações para a prevenção da ocorrência de delirium por meio da identificação dos fatores de risco, reavaliações frequentes e intervenções preventivas em cada situação. Dentre estas, estão o estímulo à hidratação e movimentação, diagnóstico e tratamento de infecções, adequação do estado nutricional, tratamento da dor, promoção da higiene do sono e listagem de todas as medicações em uso pelo paciente. Além disso,

propõem que caso sejam identificados sinais de delirium nestes pacientes, aplique-se a escala CAM para formalizar o diagnóstico, dando início ao tratamento o mais brevemente possível.

1.5 Fisiopatologia do delirium em pacientes idosos

Diversas teorias já foram propostas para explicar o desenvolvimento do delirium; isoladamente, entretanto, nenhuma delas foi capaz de explicar a patogênese do delirium.

As teorias mais aceitas envolvem conceitos como neuroinflamação, stress oxidativo, envelhecimento neuronal, anormalidades neuroendócrinas, alterações do sistema de sono-vigília e desequilíbrio de neurotransmissores, sendo esta última a mais propagada ⁷².

A hipótese que envolve a desregulação de neurotransmissores propõe que o excesso de dopamina e a deficiência de acetilcolina (absolutos ou relativos um ao outro) possam explicar os sintomas característicos do delirium, sendo corroborada pelo fato de medicações com ação anticolinérgica precipitarem o aparecimento deste ^{73,74}. A ação serotoninérgica, tanto aumentada quanto diminuída, também está relacionada ao desenvolvimento não só do delirium, mas de várias outras condições neuropsiquiátricas ⁷⁵.

Já a teoria que envolve a resposta inflamatória aberrante aos fatores de stress coloca em papel principal as prostaglandinas, citocinas pró-inflamatórias, cortisol e catecolaminas. A hipótese é de que o sistema nervoso central possa monitorar a presença de estímulos nóxicos periféricos, e que o delirium seja uma forma de manifestação diante do estado inflamatório sistêmico ^{72,76}. Desta maneira, diversos eventos capazes de ativar a cascata inflamatória podem ocorrer na ocasião do procedimento cirúrgico, como trauma tecidual, hipóxia, uso de agentes anestésicos, anemia e transfusão de hemocomponentes, lesões por isquemia e reperfusão, dentre outros, o que explicaria a alta incidência de delirium pós-operatório (DPO) ⁷⁵.

Analisando os eventos em nível celular, as citocinas inflamatórias promovem a adesão dos leucócitos ao endotélio vascular da barreira hematoencefálica (BHE), os quais lesionam a parede dos vasos após liberação de espécies reativas de oxigênio, ocorrendo quebra desta barreira e edema perivascular encefálico. Com o aumento da permeabilidade da BHE, há ativação e proliferação da micróglia e astrócitos levando à alteração neuroquímica, que se traduz em desconexão funcional entre áreas cerebrais distintas, o que clinicamente é percebido pela incapacidade de integrar estímulos do ambiente e, assim, interagir com ele ⁷⁷. Em estudo realizado com pacientes submetidos à correção cirúrgica de fratura de quadril, observou-se elevação significativa de proteína C-reativa (PCR) e interleucinas 6, 8 e 10 nos pacientes que apresentaram complicações pós-operatórias; a elevação dos níveis de PCR foi diretamente relacionada aos pacientes que tiveram comprometimento do estado mental ⁷⁸.

Do ponto de vista estrutural, com o envelhecimento há diminuição da densidade vascular e menor fluxo sanguíneo cerebral, além de perda de neurônios em regiões específicas como *locus ceruleus* (região produtora de catecolaminas endógenas) e substância negra ^{72,79}. Através de estudos de imagem e espectrofotometria, observou-se também diminuição volumétrica do córtex pré-frontal e hipocampo ⁸⁰. Infere-se, então, que indivíduos idosos apresentam menor reserva fisiológica diante de situações que ameaçam a homeostase, com diminuição da capacidade de síntese compensatória de neurotransmissores e ampliação de terminações nervosas em neurônios vizinhos às áreas de perda neuronal, e por isso são mais suscetíveis do que pacientes jovens a desenvolver delirium diante de eventos potencialmente deflagradores de lesão cerebral ⁷⁹.

1.6 Marcadores biológicos relacionados ao delirium

Devido ao impacto social e econômico das doenças neurocognitivas e neurodegenerativas, a pesquisa tem empenhado grande esforço no desenvolvimento de testes não invasivos sensíveis o suficiente para detectar estas condições precocemente, ou ao menos no início das manifestações clínicas, para que tratamento específico tenha maior eficiência e chance de modificar o curso natural dessas doenças. Diversos biomarcadores de lesão neurológica já foram identificados e vêm sendo utilizados de forma experimental como ferramentas auxiliares para avaliação prognóstica e de gravidade em pacientes com trauma cranioencefálico, acidente vascular encefálico, encefalopatia relacionada à hipóxia perinatal, além de doenças neurodegenerativas. As proteínas S100B e enolase neurônio-específica são consideradas produtos finais do delirium, e estão presentes em vários estudos envolvendo pacientes com transtornos neurocognitivos e doença de Alzheimer 81-84.

1.6.1 Proteína S100B

Pertencente à família das proteínas ligantes de cálcio S100, a proteína S100 beta (S100B) é um homodímero formado por duas subunidades beta, com tamanho aproximado de 21 kD ⁸⁵, e foi isolada pela primeira vez em 1965 por Moore (86). Está presente intra e extracelularmente no tecido cerebral, em maior concentração nos astrócitos, mas também em células de Schwann ⁸⁷⁻⁸⁹.

No citoplasma dos astrócitos, a S100B é ativamente secretada e exerce funções intra e extracelulares. Dentro da célula, estimula sua proliferação e migração, inibindo a apoptose e diferenciação celular, o que pode influenciar a ativação dos astrócitos durante o processo de dano cerebral. Está relacionada com a manutenção do citoesqueleto, metabolismo energético e transcrição celular, homeostase do cálcio e função enzimática, por meio de interações com inúmeras proteínas-alvo ⁹⁰. Ainda, é de suma importância ressaltar que a S100B está presente no processo de fosforilação da proteína Tau, evento

relacionado à fisiopatologia de doenças como Alzheimer e demência ⁹¹. Fármacos antidepressivos, agonistas serotoninérgicos, glutamato, adenosina, citocinas inflamatórias e catecolaminas estimulam a liberação de S100B pelos astrócitos ⁹⁰.

Quanto às funções extracelulares desta proteína, está estabelecido que ocorrem primariamente pela interação com receptores de superfície celular do tipo RAGE (*receptor for advanced glycation end products*), que então interage com receptores secundários. Enquanto em doses pico e nanomolares (subdoses), a S100B exerce papel trófico e protetivo nos neurônios, aumentando a expressão de fatores antiapoptóticos. Em doses maiores (micromolares), entretanto, tem efeitos neurotóxicos por meio da liberação de espécies reativas de oxigênio, além de estimular receptores relacionados à apoptose e ativar a micróglia, responsável pela atividade inflamatória no sistema nervoso central ^{85,92}.

A presença de S100B no plasma não apenas informa sobre a presença de dano cerebral com lesão de células gliais, mas também sobre perda de integridade e alterações de permeabilidade da barreira hematoencefálica ⁸⁷. Inicialmente, esta proteína foi utilizada por diversos estudos avaliando extensão de lesão cerebral e desfecho neurológico após trauma cranioencefálico, na tentativa de encontrar algum marcador que pudesse ser utilizado na prática clínica como ferramenta de triagem e acompanhamento ⁹³⁻⁹⁸. Posteriormente, outros estudos passaram a avaliar o comportamento deste marcador em pacientes com distúrbios neurocognitivos ^{92,99,100}.

1.6.2 Enolase neurônio-específica (Neuron Specific Enolase - NSE)

A enolase é uma enzima glicolítica que catalisa a conversão de 2-fosfoglicerato para fosfoenolpiruvato, reação da cadeia glicolítica que gera composto de alta energia ¹⁰¹, ocorrendo sob a forma de isoenzimas homo ou heterodiméricas formadas por duas subunidades (alfa, beta ou gama). A forma neurônio-específica da enolase (NSE) é um homodímero gama de aproximadamente 78kD, com meia-vida de 24 horas ¹⁰². A NSE é o subtipo

dominante nos tecidos derivados do neuroectoderma e sua quantificação tem importância não apenas no diagnóstico de alguns tumores neuroendócrinos e pulmonares, mas também na avaliação da extensão de danos cerebrais e prognóstico após eventos hipóxicos, trauma cranioencefálico, acidente vascular cerebral hemorrágico ou isquêmico e coma após ressuscitação cardiopulmonar^{103,104}.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

Avaliar a relação entre dois biomarcadores de lesão neuronal e glial (S100B e NSE) com a presença de delirium em pacientes idosos submetidos à correção cirúrgica de fraturas de terço proximal do fêmur, nos momentos pré e pós-operatórios, e se há correlação entre a variação dos níveis desses biomarcadores com a presença ou não deste distúrbio neurocognitivo.

2.2 Objetivos secundários

Analisar se os níveis destes biomarcadores sofrem influência das variáveis: sexo, hipotensão perioperatória, classificação de risco anestésico ASA, uso de fármacos anestésicos para sedação (midazolam e fentanil), duração e tipo de cirurgia realizada (artroplastia de quadril ou osteossíntese de fêmur).

3 MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer nº 1.953.165, de 6 de março de 2017), o estudo passou a ser realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de maio de 2017 a abril de 2018, delineado como coorte prospectiva.

O tamanho amostral foi estimado em 42 pacientes (n=42), com cálculo baseado em incidência de delirium de 15%¹⁰⁵, com margem de erro de 10% e intervalo de confiança de 95%.

3.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes com idade igual ou superior a 60 anos.
- Internação hospitalar após fratura de fêmur (terço proximal de fêmur), submetidos ao tratamento cirúrgico por meio de artroplastia total de quadril (ATQ) ou fixação interna (osteossíntese, OS).
- Pacientes submetidos à cirurgia exclusivamente sob anestesia subaracnóidea.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente ou por pessoa responsável pelas decisões, na ocasião de incapacidade daquele.

Os pacientes foram incluídos no estudo de acordo com o programa cirúrgico, de forma consecutiva e prospectiva. Além dos pacientes com cirurgias programadas, também foram incluídos os pacientes submetidos à cirurgia em caráter de urgência e emergência, desde que estas ocorressem durante o período diurno, devido à logística de armazenamento das amostras no laboratório.

3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão estabelecidos foram:

- Recusa do paciente em participar do estudo.
- Recusa em assinar o TCLE ou indisponibilidade de consentimento por pessoa responsável pelo paciente, no caso de diminuição da capacidade cognitiva deste.
- Pacientes cujo procedimento cirúrgico fosse cancelado após o primeiro momento de avaliação, tanto por motivos técnicos quanto por decisão da equipe cirúrgica ou anestésica.
- Pacientes cuja amostra de sangue não fosse armazenada à temperatura de -80°C dentro de doze horas após a coleta.

3.3 Atributos estudados

3.3.1 *Para controle da pesquisa*

- Idade (anos).
- Sexo (M/F).
- Estado físico dos pacientes (ASA), segundo a Sociedade Americana de Anestesiologistas.
- Duração da cirurgia (min).
- Dosagem de bupivacaína (mg).
- Dosagem de midazolam (mg).
- Dosagem de fentanil (mcg).
- Volume de solução cristalóide infundido.
- Característica da amostra quanto às comorbidades encontradas (em %):
 - hipertensão arterial sistêmica (mmHg);
 - diabetes mellitus;
 - anemia;
 - DPOC/asma;

- insuficiência cardíaca;
- arritmias cardíacas;
- tabagismo;
- acidente vascular cerebral;
- doença degenerativa prévia (demência/Alzheimer);
- doença arterial coronariana;
- doença renal crônica;
- valvulopatias;
- tireoidopatias;
- neoplasias.

3.3.2 Para atender às finalidades do estudo

- 3.3.2.1 Caracterização da amostra de acordo com o sexo, ASA, presença de delirium em M1 e M2 e tipo de cirurgia.
- 3.3.2.2 Incidência de delirium avaliada pela versão curta da escala CAM (*Confusion Assessment Method – short form*), apresentada em números absoluto e relativo. A versão original da escala é mostrada na figura 1.

Para melhor avaliar desatenção, pensamento desorganizado e alteração do nível de consciência, foi utilizada planilha adaptada com os testes sugeridos na escala CAM-ICU (Apêndice B), aplicados conforme o manual de treinamento oferecido pelo Centro de Pesquisa para Serviços de Saúde da Universidade Vanderbilt, (*VUMC Center for Health Services Research*, EUA), disponível online ¹⁰⁶. Este instrumento diagnóstico foi aplicado pelo mesmo entrevistador em todos os pacientes, nos dois momentos

MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA CONFUSÃO (CAM) PLANILHA DA VERSÃO CURTA														
I. INÍCIO AGUDO E CURSO FLUTUANTE														
a) Há evidência de uma mudança aguda do estado mental inicial do paciente?	Não__	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">QUADRO 1</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerta__</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> </table>	QUADRO 1			Sim__	Incerta__		Sim__	Incerto__		Sim__	Incerto__	
QUADRO 1														
Sim__	Incerta__													
Sim__	Incerto__													
Sim__	Incerto__													
b) O comportamento (anormal) flutuou durante o dia, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou a aumentar e diminuir de gravidade?	Não__	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">QUADRO 1</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> </table>	QUADRO 1			Sim__	Incerto__		Sim__	Incerto__		Sim__	Incerto__	
QUADRO 1														
Sim__	Incerto__													
Sim__	Incerto__													
Sim__	Incerto__													
II. DESATENÇÃO														
O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito?	Não__	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">QUADRO 1</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> </table>	QUADRO 1			Sim__	Incerto__		Sim__	Incerto__		Sim__	Incerto__	
QUADRO 1														
Sim__	Incerto__													
Sim__	Incerto__													
Sim__	Incerto__													
III. PENSAMENTO DESORGANIZADO														
O pensamento do paciente foi desorganizado ou incoerente, tal como conversação dispersiva ou irrelevante, fluxo de ideias pouco claro ou ilógico, ou mudança imprevisível de assunto?	Não__	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">QUADRO 2</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2">Incerto__</td> </tr> </table>	QUADRO 2			Sim__	Incerto__		Sim__	Incerto__		Sim__	Incerto__	
QUADRO 2														
Sim__	Incerto__													
Sim__	Incerto__													
Sim__	Incerto__													
IV. ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA														
De um modo geral, como você classificaria o nível de consciência do paciente?														
-- Alerta (normal)														
-- Vigilante (hiperalerta)														
-- Letárgico (sonolento, fácil de despertar)														
-- Estupor (difícil de despertar)														
-- Coma (impossível de despertar)														
-- Incerto														
Outra resposta que não seja Alerta ou Incerto foi dada à pergunta acima?	Não__	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">QUADRO 2</td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Sim__</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	QUADRO 2			Sim__			Sim__			Sim__		
QUADRO 2														
Sim__														
Sim__														
Sim__														
Observação: Se todos os itens do QUADRO 1 e pelo menos um item do QUADRO 2 forem marcados sugere-se o diagnóstico de delirium.														
Copyright © Adaptado de Inouye SK et al, Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. A New Method for Detection of Delirium. Ann Intern Med. 1990; 113:941-8. Copyright 2003, Hospital Elder Life Program, LLC. Não pode ser reproduzido sem autorização prévia.														

Figura 1 – Versão Curta da Escala CAM.

3.3.2.3 Análise dos biomarcadores

- S100B (pg/ml) (de acordo com a presença ou não de delirium, sexo e ASA nos momentos estudados).
- Enolase (NSE) (ng/ml) (de acordo com a presença ou não de delirium, sexo e ASA nos momentos estudados).

Todas as amostras de sangue foram armazenadas sob refrigeração imediatamente após a coleta para que fossem transportadas até o laboratório para centrifugação. Após separação do plasma, o material permaneceu refrigerado em freezer comum, a -20°C , durante período máximo de doze horas, e então armazenado em freezer da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPLEX), à temperatura de -80°C , até a data em que todas as amostras foram analisadas.

Os níveis séricos de proteína S100B e NSE nas amostras coletadas foram mensurados utilizando o kit comercial Elabscience®, que utiliza a técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) de captura como método. A leitura espectrofotométrica foi feita pelo aparelho Synergy HT Biotec 450nm, associado ao software Gen5 para análise dos dados.

As leituras foram dadas em mililitro (pg/ml) para o marcador S100B, e em nanogramas por mililitro (ng/ml) para o marcador NSE.

- 3.3.2.4 Associação de hipotensão e presença de delirium no pós-operatório.
- 3.3.2.5 Associação dos fármacos utilizados para sedação e a ocorrência de delirium no pós-operatório.
- 3.3.2.6 Associação entre o tipo e duração da cirurgia e a ocorrência de delirium no pós-operatório.

3.4 Momentos de avaliação

Os pacientes foram avaliados em dois momentos, nos quais o entrevistador aplicou a escala de delirium CAM, e uma amostra de sangue foi coletada:

- Momento 1 (M1), correspondente ao período de 24 horas antecedentes à cirurgia.
- Momento 2 (M2), passadas exatas 24 horas após o horário de término da cirurgia.

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia subaracnoidea por meio de punção dural com agulha de calibre 25G ou 27G, com injeção de bupivacaína hiperbárica ou isobárica; os pacientes poderiam também ser sedados caso o anestesiolegista julgasse necessário, utilizando o benzodiazepínico midazolam e o opioide fentanil, com doses ajustadas de acordo com critérios do mesmo. As quantidades de anestésico local administrado para o bloqueio de neuroeixo ficaram a critério do anestesiolegista responsável pelo paciente durante a cirurgia, e que permitisse a realização da mesma.

Durante a cirurgia e na sala recuperação pós-anestésica, os anestesiolegistas preencheram um formulário (Apêndice A), de modo que o tipo e a duração da cirurgia, quantidade e tipo de drogas utilizadas, ocorrência de hipotensão perioperatória e outros eventos relevantes fossem registrados.

3.5 Análise estatística

Primeiramente, foi realizada caracterização da amostra por meio de estatística descritiva, com o cálculo de média e desvio-padrão para as variáveis quantitativas (idade, duração da cirurgia, dose de bupivacaína utilizada para o bloqueio de neuroeixo, dose de midazolam e fentanil utilizados para sedação, volume de solução cristaloide infundido, presença de hipotensão perioperatória e administração de vasopressor), e de frequências totais e relativas para as

variáveis qualitativas (sexo, risco pré-operatório ASA, presença ou ausência de delirium e tipo de cirurgia).

As frequências de pacientes com e sem delirium em M1 e M2 foram colocadas em tabela de contingência e aplicou-se o teste qui-quadrado para tendências, com o objetivo de testar se houve diferença na ocorrência de delirium entre os momentos.

Ao agrupar os pacientes segundo sexo, ASA (2, 3 ou 4) e delirium (presente ou ausente), as comparações dos valores médios de S100B e NSE entre M1 e M2 para cada grupo foram feitas seguindo um delineamento em medidas repetidas, avaliando a interação “momentos versus grupos”. Como a distribuição dos dados foi assimétrica para os dois biomarcadores, este delineamento foi ajustado utilizando uma distribuição gama seguido do teste de comparações múltiplas de Wald, fixando-se momento e grupo.

Para avaliar se houve dependência entre os eventos “presença de hipotensão perioperatória” e “ocorrência de DPO”, foi aplicado o teste exato de Fisher. Para testar associações entre variáveis categorizadas, pode-se utilizar o teste qui-quadrado (paramétrico) e/ou o teste exato de Fisher (não paramétrico), no caso de haver baixa frequência observada. Ambos podem ser aplicados em tabelas de contingência de qualquer ordem, sendo mais comum nas tabelas com duas linhas e duas colunas (Tabelas 2 x 2).

A comparação das doses médias de midazolam e fentanil recebidas por pacientes que desenvolveram ou não DPO foi feita pelo teste t de Student para duas amostras independentes, aplicado separadamente para cada droga.

Para a testar a diferença entre a duração média da cirurgia de pacientes com e sem DPO, utilizou-se o teste t de Student, pois a distribuição destes dados foi simétrica. Quanto às proporções de número de pacientes com e sem DPO por tipo de cirurgia, utilizou-se o teste de diferença de proporções, equivalente ao teste qui-quadrado.

Em todos os testes foi utilizado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente.

Todas as análises foram feitas utilizando o programa *SAS® for Windows*, versão 9.4.

4 RESULTADOS

No total, 59 pacientes foram inicialmente arrolados no estudo, dos quais 49 permaneceram incluídos. Ao final do estudo, 42 pacientes e suas respectivas amostras de sangue foram analisados. A figura 2 mostra as causas de exclusões durante a realização da pesquisa.

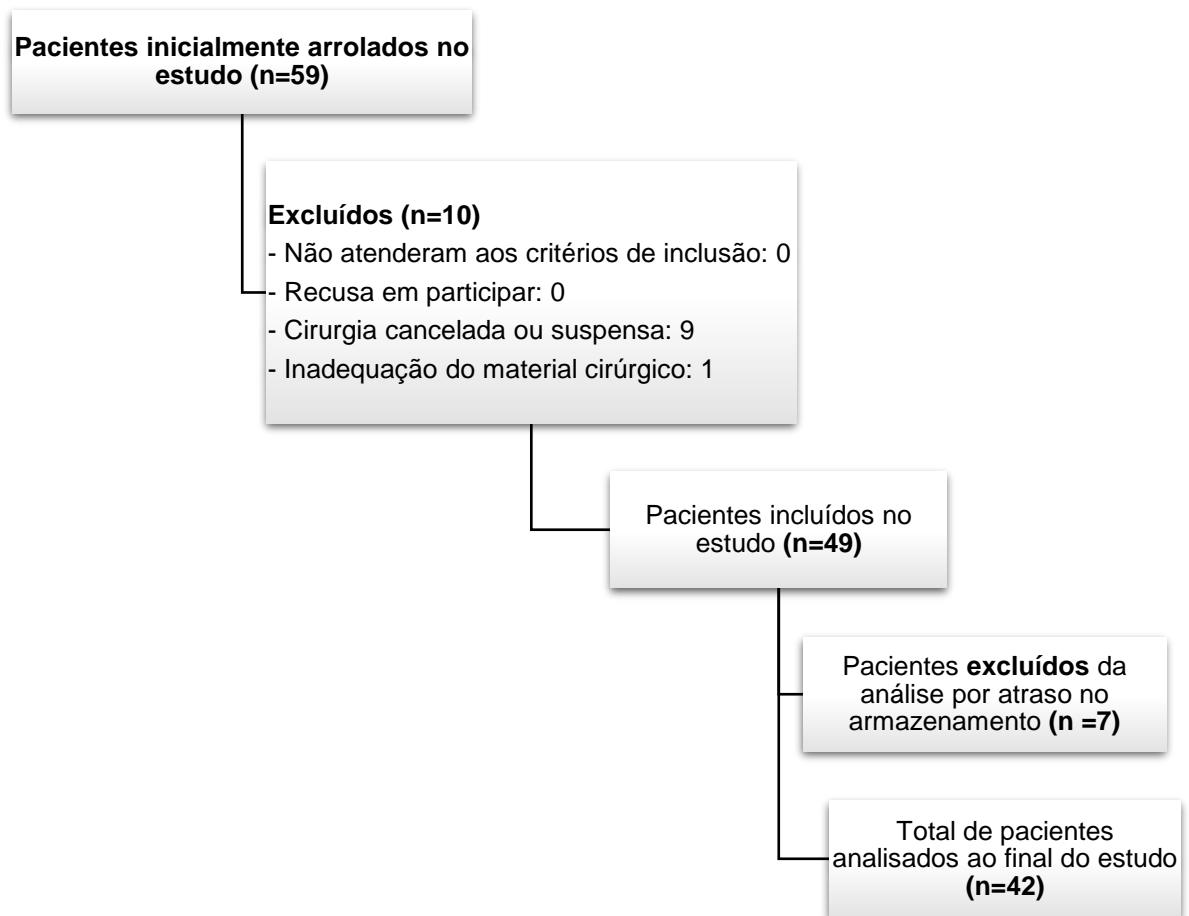


Figura 2 - Fluxograma de inclusão dos pacientes participantes.

4.1 Caracterização da amostra

Dos 42 pacientes, 33 eram do sexo feminino (78,6%) e 9 do sexo masculino (21,4%); a idade média dos pacientes foi de $71,97 \pm 8,68$ anos. Quanto ao tipo de cirurgia, 22 pacientes foram submetidos à artroplastia de quadril (52,38%) e 20 foram submetidos à fixação interna da fratura (47,61%). A tabela 2 caracteriza os pacientes quanto à idade, duração da cirurgia, dose de anestésico local utilizado na anestesia subaracnoidea, doses de drogas utilizadas para a sedação e volume de solução cristalóide infundido do início do procedimento até a alta da sala de recuperação anestésica.

Tabela 2 – Caracterização das variáveis observadas na amostra estudada

Variáveis	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade (anos)	71,97	8,68	60	93	71,5
Sexo feminino	71,87	8,76	60	93	71
Sexo masculino	71,41	7,37	60	86	71,5
Duração da cirurgia (min)	243,1	49,5	155	375	240
Bupivacaína (mg)	14,48	2,29	7,5	20	15
Midazolam (mg) (sedação)	3,10	2,43	0	10	3
Fentanil (mcg) (sedação)	64,04	62,97	0	300	50
Volume de cristalóide (ml)	1410,53	467,91	500	2500	1500

min (minutos); mg (miligramas); mcg (microgramas); ml (mililitros)

A tabela 3 lista as comorbidades presentes na amostra citada, em números de pacientes por cada uma e em frequência relativa. A hipertensão arterial sistêmica foi a mais frequente (78,6% dos pacientes), seguida pelo *diabetes mellitus* tipo 2 (28,6%). Houve um caso de demência vascular previamente diagnosticada, e este paciente teve delirium superposto à demência nos dois momentos; também houve um caso de fratura de osso patológico em paciente com neoplasia de cólon.

Tabela 3 - Caracterização da amostra quanto às comorbidades apresentadas, em frequência absoluta e relativa

Comorbidades	n	f (%)
Hipertensão arterial sistêmica	33	78,6%
Diabetes mellitus tipo 2	12	28,6%
Anemia	9	21,4%
DPOC/Asma	5	11,9%
Insuficiência Cardíaca Congestiva	5	11,9%
Arritmias cardíacas	4	9,5%
Tabagismo	3	7,14%
Acidente vascular encefálico prévio	3	7,14%
Doença neurodegenerativa prévia	2	4,8%
Demência prévia	1	2,4%
Alzheimer	1	2,4%
Doença arterial coronariana	2	4,8%
Doença renal crônica	2	4,8%
Valvopatias	1	2,4%
Tireoidopatias	1	2,4%
Neoplasias	1	2,4%

f (frequência relativa, obtida pela divisão do número de pacientes com a comorbidade pelo número total de pacientes analisados).

A tabela 4 caracteriza a amostra quanto às variáveis sexo, presença ou ausência de delirium em M1 e M2, classificação de risco anestésico ASA e tipo de cirurgia realizada.

Tabela 4 - Caracterização da amostra de acordo com sexo, presença de delirium, ASA e tipo de cirurgia, apresentada em frequência absoluta e relativa

	Categoria	n	f relativa (%)
Sexo	Feminino	33	78,6
	Masculino	9	21,4
Delirium em M1	Ausente	37	88,1
	Presente	5	11,9
Delirium em M2	Ausente	35	83,3
	Presente	7	16,7
ASA	2	27	64,3
	3	11	26,2
	4	4	9,5
Tipo de cirurgia	ATQ	22	52,4
	OS	20	47,6

f relativa (frequência relativa; f relativa foi calculada pela divisão entre o "n" da categoria e o número total de pacientes analisados); ASA (risco anestésico de acordo com a *American Society of Anesthesiologists*); ATQ (artroplastia total de quadril); OS (osteossíntese).

4.2 Análise da incidência de delirium

A incidência de delirium em M1 foi de 11,9% (5 pacientes), enquanto em M2 foi de 16,7% (7 pacientes), sendo que não houve tendência de aumento da incidência de delirium entre os momentos ($p=0,68$) (Tabela 5). Dos nove pacientes diagnosticados positivamente para delirium em algum momento, quatro apresentaram delirium apenas em M2, dois pacientes apenas em M1 e três pacientes tiveram delirium mantido nos dois momentos de avaliação.

Tabela 5 - Distribuição de frequência dos pacientes segundo presença de delirium e momento

M1 \ M2	M2		Total
	Delirium ausente	Delirium presente	
Delirium ausente (n)	33	4	37
(%)	78,57	9,53	88,1
Delirium presente (n)	2	3	5
(%)	4,76	7,14	11,9
Total (n)	35	7	42
(%)	83,3	16,7	100,0

M1 (momento 1, dentro das 24 horas anteriores à cirurgia); M2 (momento 2, 24 horas após a cirurgia); $p=0,68$ pelo teste qui-quadrado para tendências.

4.3 Análise dos biomarcadores

As tabelas 6 e 7 apresentam as médias dos valores dosados de S100B e NSE em M1 e M2. Após o teste de comparações múltiplas de Wald, obteve-se p-valor referente à análise da relação da categoria como um todo (delirium, sexo e classificação de risco ASA) com os níveis médios de cada biomarcador.

Para as comparações cruzadas entre os subgrupos dentro de cada categoria (delirium pós-operatório ausente ou presente, sexo feminino ou masculino e ASA 2, 3 ou 4) em cada momento, as diferenças das médias dos marcadores foram consideradas significativas quando os valores de p encontrados foram inferiores a 0,05 ($p < 0,05$). Estes valores foram omitidos das tabelas para permitir uma leitura mais clara, porém estarão expostos no corpo do texto.

4.3.1 Análise das dosagens do biomarcador S100B

Não houve variação dos níveis médios de S100B entre pacientes com e sem delirium, nem dentro de um mesmo momento, quanto de um momento para outro ($p=0,12$). Comparando os níveis de S100B de pacientes que não tiveram delirium pré-operatório com os daqueles que apresentaram delirium pós-operatório, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as médias ($p=0,59$). O mesmo ocorre quando comparamos pacientes com e sem delirium pré-operatório ($p=0,47$) ou pós-operatório ($p=0,08$).

Foi possível observar que pacientes do sexo feminino tiveram valores mais elevados de S100B tanto antes quanto após a cirurgia ($p=0,01$ e $p=0,05$, respectivamente); assim, a variável sexo contribuiu significativamente para a variação dos níveis deste marcador entre os momentos ($p=0,01$).

Pacientes ASA 4 tiveram maiores níveis pré-operatórios de S100B quando comparados a pacientes ASA 2 ($p=0,02$). Houve aumento significativo das médias de S100B em pacientes ASA 2 entre os momentos ($p=0,02$), enquanto pacientes ASA 4 apresentaram diminuição do marcador ($p=0,006$).

Entretanto, o fato de pertencer a diferentes categorias ASA não implicou em diferença nos níveis médios do biomarcador entre M1 e M2 ($p=0,67$).

Tabela 6 - Níveis séricos do biomarcador S100B (pg/ml) de acordo com a presença ou ausência de delirium, sexo e classificação ASA, em cada momento de avaliação

Grupo	Subgrupo	S100B em M1	S100B em M2	p-valor
		Média ± DP	Média ± DP	
Delirium	Presente	372,27±192,27 ^{aA}	266,9±147,49 ^{aA}	0,1273
	Ausente	302,5±380,53 ^{aA}	535,56±1417,92 ^{aA}	
Sexo	M	163,32±106,41 ^{aA}	229,6±179,98 ^{aA}	0,0185
	F	351,03 ±396,96 ^{aB}	562,02±1456,33 ^{aB}	
ASA	2	247,63±219,85 ^{a1A}	626,64±1608,49 ^{b1A}	0,6747
	3	334,08±288,06 ^{aA2}	239,03±133,00 ^{aB}	
	4	673,21±941,05 ^{aB2}	266,09±148,31 ^{bB}	

¹ Médias de uma mesma linha seguidas de letras minúsculas diferentes ("a, b"; fixando grupo) diferem significativamente pelo teste de comparação múltipla de Wald.

² Médias de uma mesma coluna seguidas de letras maiúsculas diferentes ("A, B"; fixando momento) diferem significativamente pelo teste de comparação múltipla de Wald. DP (desvio-padrão).

4.3.2 Análise das dosagens do biomarcador NSE

Os valores de NSE foram estatisticamente diferentes quando comparados pacientes sem delirium pré-operatório e aqueles com delirium pós-operatório ($p=0,002$); entretanto, pacientes que não tiveram delirium em qualquer momento também apresentaram variação significativa do marcador entre M1 e M2 ($p=0,004$).

Os pacientes que já apresentavam delirium pré-operatório não apresentaram variação significativa dos níveis de NSE nem quando o delirium se manteve após a cirurgia ($p=0,27$), nem quando o quadro foi resolvido após esta ($p=0,75$).

Foi possível observar que pacientes do sexo masculino tinham médias maiores de NSE no primeiro momento ($p=0,009$), porém em ambos os sexos ocorreu aumento significativo após a cirurgia ($p=0,009$ para mulheres e $p=0,09$ para homens), sem haver diferença entre os níveis de NSE entre homens e

mulheres em M2. Assim, a variável sexo não teve influência sobre a diferença nas médias de NSE entre os momentos ($p=0,076$).

A classificação ASA dos pacientes não foi fator de influência na variação dos níveis de NSE entre os momentos ($p=0,12$), pois apesar da tendência de aumento deste marcador no momento pós-operatório, apenas os pacientes classificados como ASA 2 apresentaram elevação significativa da média de NSE em M2 ($p<0,001$).

Tabela 7 - Níveis séricos do biomarcador NSE (ng/ml) de acordo com a presença ou ausência de delirium pré e pós-operatório, sexo e classificação ASA, em cada momento de avaliação

Categoria	Variável	M1	M2	p-valor
		Média ± DP (NSE)	Média ± DP (NSE)	
Delirium	Presente	2345,44±1931,53 ^{aA}	3544,09±1339,95 ^{aA}	0,5908
	Ausente	1608,13±1227,08 ^{a1A}	2642,65±1842,89 ^{b1A}	
Sexo	M	2623,36±1824,63 ^{aA2}	3459,86±2126,34 ^{bA}	0,0760
	F	1442,96±1046,37 ^{aB2}	2591,90±1674,05 ^{bA}	
ASA	2	1462,32±1125,74 ^{aA}	2852,36±1993,80 ^{bA}	0,1224
	3	1798,02±1459,36 ^{aA}	2231,05±1232,20 ^{aA}	
	4	2991,73±1729,35 ^{aB}	3779,06±1315,06 ^{aB}	

¹ Médias de uma mesma linha seguidas de letras minúsculas diferentes ("a, b"; fixando variável) diferem significativamente pelo teste de comparação múltipla de Wald.

² Médias de uma mesma coluna seguidas de letras maiúsculas diferentes ("A, B"; fixando momento) diferem significativamente pelo teste de comparação múltipla de Wald.

DP (desvio-padrão).

² Médias de uma mesma coluna seguidas de letras maiúsculas diferentes ("A, B"; fixando momento) diferem significativamente pelo teste de comparação múltipla de Wald.

DP (desvio-padrão).

4.4 Análise da ocorrência de hipotensão perioperatória e associação com desenvolvimento de DPO

A tabela 8 mostra a ocorrência de hipotensão perioperatória, em números absolutos e frequência relativa, conforme dados das fichas preenchidas pelos anestesiólogos durante o ato cirúrgico e na sala de recuperação anestésica. A administração de quaisquer doses de efedrina, metaraminol ou noradrenalina foi considerada como “sim” na característica “administração de vasopressor”.

Tabela 8 - Presença de hipotensão e administração de vasopressores durante o período perioperatório

		n	f relativa (%)
Administração de vasopressor	Não	16	38,1
	Sim	26	61,9
Hipotensão perioperatória	Não	11	26,2
	Sim	31	73,8

f relativa (frequência relativa; f relativa foi calculada pela divisão entre o “n” da categoria e o número total de pacientes analisados);

Para avaliar se a presença de hipotensão perioperatória esteve associada com a ocorrência de DPO de forma significativa, foi aplicado o teste exato de Fisher (Tabela 9). Testando as proporções em separado, dentro do grupo de pacientes com DPO houve frequência significativamente maior de ocorrência de hipotensão (86%, $p=0,032$), porém, o mesmo ocorreu dentro do grupo de pacientes que não desenvolveram DPO (72%, $p=0,008$). Assim, não foi evidenciada dependência entre as variáveis “hipotensão perioperatória” e “delirium pós-operatório” ($p=0,6536$).

Tabela 9 - Teste de associação entre ocorrência de hipotensão perioperatória e delirium pós-operatório

Hipotensão	Delirium pós-operatório				Total	p-valor
	Ausente (n)		Presente (n)			
		%		%		
Não	10	28	1	14	11	0,6536
Sim	25	72	6	86	31	
Total	35		7		42	

4.5 Análise do efeito da hipotensão perioperatória sobre os níveis dos biomarcadores

A tabela 10 compara os níveis de S100B e NSE no momento 2, entre o grupo de pacientes que apresentou hipotensão perioperatória e aquele que não a apresentou. Esta comparação também foi feita aplicando-se a distribuição de probabilidades gama para cada marcador. Nota-se que existe diferença significativa entre as médias de S100B de pacientes com e sem hipotensão perioperatória ($p=0,035$), o que não ocorre com a NSE ($p=0,98$).

Tabela 10 - Comparação dos valores médios de S100B (pg/ml) e NSE (ng/ml) em M2 entre pacientes com e sem hipotensão perioperatória

Biomarcadores	Sem hipotensão		Com hipotensão		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
S100B	178,78	85,61	601,5	1498,72	0,0354
NSE	2785,64	2031,59	2775,15	1731,1	0,9863

DP (desvio-padrão)

4.6 Análise de associação entre drogas utilizadas para sedação intraoperatória e ocorrência de DPO

Com o objetivo de avaliar possível associação entre o desenvolvimento de DPO e a administração de drogas anestésicas para sedação durante o ato cirúrgico, foram observadas as doses médias de midazolam e fentanil utilizadas em pacientes “com DPO” e “sem DPO”, conforme mostra a tabela 10. Doses significativamente maiores de midazolam foram administradas em pacientes que não desenvolveram delirium posteriormente ($p=0,001$), enquanto as quantidades de fentanil recebidas por cada grupo não diferiram ($p=0,212$).

Tabela 11 - Doses médias de drogas utilizadas para sedação intraoperatória em pacientes com e sem DPO

Drogas	Com DPO	Sem DPO	p-valor ¹
	Média ± DP	Média ± DP	
Midazolam (mg)	0,93 ± 1,24	3,54 ± 2,38	0,001
Fentanil (mcg)	91,0 ± 109,0	58,6 ± 49,8	0,212

¹p-valor obtido pelo teste t para duas amostras
mg (miligramas); mcg (microgramas); DP (desvio-padrão)

4.7 Análise da relação entre o tipo de cirurgia e a ocorrência de DPO

Dentre os pacientes que desenvolveram DPO, quatro foram submetidos ao procedimento de OS (57,14%), enquanto três foram submetidos à ATQ (42,86%). No grupo de pacientes sem DPO, a proporção foi de 45,71% para OS e 54,29% para ATQ, não havendo diferença estatística nas proporções do tipo de cirurgia realizada em pacientes com e sem DPO ($p=0,89$).

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes com e sem DPO de acordo com o tipo de cirurgia realizada.

Tipo de cirurgia	Delirium pós-operatório				Total	p-valor ¹
	Ausente (n)	%	Presente (n)	%		
ATQ	19	54,29	3	42,86	22	0,8901
OS	16	45,71	4	57,14	20	
Total	35		7		42	

¹ p-valor obtido pelo teste qui-quadrado de diferença de proporções; ATQ (artroplastia de quadril); OS (osteossíntese de fêmur)

4.8 Análise do tempo médio de cirurgia de pacientes com e sem DPO

Observou-se que não houve diferença significativa entre a duração média da cirurgia dos pacientes que desenvolveram ou não delirium pós-operatório ($232,85 \pm 51,95$ min para pacientes com DPO; $245,14 \pm 49,51$ min para pacientes sem DPO ($p=0,15$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Duração média da cirurgia de pacientes com e sem DPO

	Sem DPO		Com DPO		p-valor ¹
	Média (min)	DP	Média (min)	DP	
Tempo cirúrgico	245,14	49,51	232,85	51,95	0,15

¹ valor-p obtido pelo teste t; min (minutos); DP (desvio-padrão).

5 DISCUSSÃO

5.1 DISCUSSÃO DOS MÉTODOS

5.1.1 *Sobre as limitações do estudo*

Assim como grande parte dos estudos clínicos, nossa pesquisa também possui limitações que devem ser citadas, sendo que enquanto algumas delas fogem ao controle do pesquisador, outras são fonte de discussões frutíferas para o desenvolvimento inclusive de futuros estudos sobre delirium em diferentes abordagens. As limitações deste estudo foram:

- Dificuldade de compreensão da escala CAM pelos pacientes, pois por mais simples e intuitivas que nos pareçam os testes, o baixo nível educacional da população estudada se traduz em enorme dificuldade de entender e responder perguntas bastantes simples, a qual não prevemos no início do estudo.

- Neste estudo, não avaliamos a intensidade da dor nestes pacientes. Sendo o quadro algico não tratado um fator precipitante de delirium, seria interessante em pesquisas futuras, desenvolvidas em populações com melhor nível de compreensão em diálogo com entrevistador, associar a aplicação de escalas de avaliação da dor ao instrumento diagnóstico de delirium.

- Apesar de termos aplicado a escala CAM em 24 horas após o final da cirurgia, dado o caráter flutuante e fugaz do delirium, talvez tenha sido uma limitação não a ter aplicado mais vezes dentro deste período para que fossem detectados casos bastante precoces de delirium pós-operatório que poderiam ter se resolvido neste ínterim.

- Devido a questões orçamentárias, houve paralisação dos atendimentos de rotina do centro cirúrgico da instituição na qual foi realizada a pesquisa durante o período de coleta de dados, prolongando-o sobremaneira em relação

ao que se esperava inicialmente. No período programado conforme o funcionamento habitual do centro cirúrgico, tínhamos incluído no estudo maior número de pacientes, porém devido aos prazos a serem cumpridos, finalizamos a coleta de dados assim que o tamanho amostral estabelecido foi atingido.

5.1.2 Sobre a representatividade da amostra

Quanto ao tamanho amostral, o número de pacientes analisados foi compatível ao necessário calculado no início da pesquisa, estimando-se em 15% a incidência média de delirium em pacientes idosos hospitalizados, conforme revisão da literatura ^{105,107}; a incidência de delirium utilizada para o cálculo do número de pacientes da amostra foi inclusive bastante próxima à encontrada em nosso estudo. Estudos anteriores mostram variações muito amplas dos níveis dos biomarcadores entre pacientes com e sem delirium, além de exibirem as concentrações séricas dos biomarcadores de maneiras heterogênea (pg/ml, mcg/ml, ng/L); ainda, os tamanhos amostrais estudados nestas pesquisas também diferem notadamente.

A incidência de fratura de quadril relacionada ao sexo foi de 78,6% para mulheres e 21,4% para homens, o que vem ao encontro dos valores encontrados por outros estudos, nos quais as fraturas de quadril ocorrem majoritariamente em mulheres ¹⁰⁸, devido ao menor pico de massa óssea que atingem e à maior prevalência de osteoporose durante o envelhecimento ¹⁰⁹.

Quanto à logística de inclusão dos pacientes, embora tenha ocorrido de forma prospectiva, restringiu-se ao período diurno. Esta restrição ocorreu porque as amostras deveriam ser encaminhadas à UNIPEX dentro de doze horas após a coleta, porém esta unidade funciona até às 17 horas. Ao excluir os pacientes submetidos à cirurgia durante o período noturno, diminuimos o número de cirurgias em caráter de emergência, nas quais não haveria tempo hábil para melhora das condições clínicas do paciente antes do procedimento, e, por consequência, a frequência relativa de pacientes com comorbidades mais graves.

5.1.3 Sobre o diagnóstico de delirium

O instrumento aqui utilizado para o diagnóstico de delirium, o método CAM, é o mesmo utilizado por diversos pesquisadores devido à sensibilidade e especificidade elevadas, facilidade e rapidez de aplicação, e por não requerer que o avaliador tenha treinamento na área de psiquiatria ¹¹⁰. Ainda, à planilha utilizada pelo entrevistador em nossa pesquisa foram adicionados testes objetivos para facilitar a avaliação das características do delirium, os quais são propostos na versão CAM-ICU ^{106,111}. Questionamos também se haveria algum momento ideal para a aplicação do método CAM, pois, dado o caráter flutuante do delirium, existe a possibilidade de o paciente ter sido avaliado em momentos nos quais o estado de consciência estivesse retornando às proximidades da linha basal. A única sugestão dada pelo autor da escala é a reavaliação frequente, de modo a diminuir — mas não anular — a chance de não detectar essa variação do estado mental. Também merece ser mencionada a dificuldade no diagnóstico de casos de delirium hipoativo, pois estes pacientes podem aparentar estarem apenas deprimidos, ou até mesmo sedados, com lentidão e pouca espontaneidade em responder. O delirium hipoativo é o mais difícil de ser reconhecido e sua prevalência pode chegar a 65% quando comparado aos outros subtipos ¹¹²⁻¹¹³.

Outro viés que pode interferir no método CAM é o nível de educação da população entrevistada. No Brasil, 19,3% das pessoas com mais de 60 anos no Brasil são analfabetas ¹¹⁴, e a população atendida no HC-FMB segue este perfil sociocultural, visto que 17% dos pacientes estudados por Barbosa (2018) nesta instituição nunca haviam frequentado escola ¹¹⁵. O baixo nível de escolaridade pode potencialmente confundir o entrevistador ao aplicar a escala CAM, de forma que a não compreensão dos testes para avaliar desatenção e desorganização de pensamento pode ser interpretada como característica positiva de delirium, podendo ocorrer o mesmo no sentido inverso (o entrevistador poderia pensar que o paciente com delirium de fato não estivesse entendendo o funcionamento do teste, e atribuir alguma resposta incerta ao possível baixo nível de instrução).

Ainda, é importante evidenciar a questão do etilismo como fator de risco para o desenvolvimento de delirium (inclusive por síndrome de abstinência) e de demência alcoólica, na qual não há outro transtorno mental orgânico ¹¹⁶. De acordo com os Indicadores e Dados Básicos do IBGE ¹¹⁷, 18,4% da população brasileira faz uso abusivo de álcool, sendo a prevalência maior entre homens (27,9%). Em nosso estudo, nenhum dos nove pacientes do sexo masculino era etilista, porém o elevado índice de etilismo em nosso país pode ter grande impacto em outros estudos sobre distúrbios neurocognitivos que sejam realizados nesta população.

Infelizmente, neste estudo não utilizamos nenhuma escala para detecção de demência prévia no primeiro momento, como, por exemplo, o instrumento IQCODE (*“Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly”*) ¹¹⁸, no qual a pontuação é dada a partir do relato de um informante confiável sobre a memória e capacidade de raciocínio do paciente, comparando suas habilidades há dez anos e no momento atual. Em nossa pesquisa, a avaliação de mudança aguda no estado mental basal do paciente dependeu de informações e relatos dados pelos acompanhantes e familiares, de forma livre (não-sistemizada), sobre o comportamento habitual daquele previamente à fratura, e da percepção do entrevistador para avaliar se ocorria ou não variação do estado cognitivo basal.

Entretanto, com a facilidade de aplicação e compreensão desta escala não houve dificuldade em estabelecer o estado do paciente.

5.1.4 Sobre o processo de análise bioquímica das amostras

Quanto ao processo de coleta e análise das amostras, julgamos ser bastante adequado, pois estas foram centrifugadas dentro de curto período e a presença de hemólise foi avaliada visualmente após a centrifugação, sendo negativa em todas as 84 alíquotas. As amostras estiveram continuamente refrigeradas durante o transporte, e o armazenamento sob temperaturas inferiores a -80°C permite-nos inferir que a representatividade das amostras foi preservada, de modo que a análise dos biomarcadores pudesse ser feita em

momento único, ao final de todas as coletas, fato que nos foi necessário devido ao elevado custo dos kits de dosagem. A análise espectrofotométrica dos dois biomarcadores foi realizada em duplicata, e foi gerada curva-padrão (ou de calibração) com coeficiente $R=1,000$, mostrando relação linear adequada entre a absorbância e a diluição das amostras.

5.1.5 Sobre a análise estatística

Em nossa análise estatística, devido à distribuição assimétrica e à grande dispersão dos valores dosados dos biomarcadores, não seria correto aplicar esquema de análise da variância para testar um modelo com dois fatores (grupo e momentos). Além disso, como avaliamos a possibilidade de associação entre variáveis categóricas e contínuas (níveis dos biomarcadores), optamos por fazer os testes de comparações múltiplas considerando um delineamento com dois fatores em medidas repetidas (grupo e momento) de acordo com uma distribuição gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald para analisar a interação grupo versus momentos. Este teste fornece informações sobre os efeitos de cada grupo sobre os níveis dos biomarcadores, quando se fixa o momento, e, de modo inverso, o efeito do momento (pré ou pós-operatório) sobre eles, quando se fixa o grupo (delirium ausente ou presente, sexo e ASA). Dentro de cada grupo ainda foi possível realizar comparações cruzadas (exemplo: níveis de NSE pré-operatórios em pacientes com DPO versus níveis de NSE pré-operatórios em pacientes sem DPO; níveis de S100B pré-operatórios de pacientes sem DPO versus níveis pós-operatórios de S100B de pacientes com DPO), obtendo-se valor de p específico para cada comparação.

5.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.2.1 Sobre a incidência de delirium

As incidências de delirium encontrada nos dois momentos avaliados nesse estudo (11,9% em M1 e 16,7% em M2) se aproximam de valores encontrados na literatura estrangeira, apesar de existir grande variação entre os estudos^{35-37, 119-122}. Inouye et al. (1994)⁵⁰ verificou que 14% a 24% dos pacientes idosos já apresentam sinais de delirium logo à admissão hospitalar; já na revisão realizada por Bitsch et al. (2004)¹²³, foi encontrada incidência média de 35% para delirium entre pacientes idosos após fratura de fêmur

A média de idade da nossa amostra (71,97 anos) foi inferior àquelas encontradas em outros estudos, geralmente próximas ou superiores a 80 anos^{47,124}. Talvez os pacientes aqui estudados tiveram menor risco de desenvolver delirium devido à menor média de idade, visto que em revisão sistemática realizada por Smith et al. (2017)¹²⁵, verificou-se que pacientes acima de 80 anos têm maiores chances de desenvolvê-lo.

5.2.2 Sobre o uso de sedação associada à anestesia subaracnoidea

Apesar de todos os pacientes terem sido submetidos à anestesia subaracnoidea, com o objetivo de evitar que a anestesia geral fosse discutida como potencialmente influenciando resultados, embora em revisões sistemáticas realizadas por Luger et al. (2010)¹²⁶ e O'Donnell et al. (2018)¹²⁷ não tenha sido encontrada diferença na ocorrência de delirium sustentado até uma semana após a cirurgia entre pacientes submetidos à anestesia regional ou geral. Porém, muitos autores ainda discutem o papel desempenhado por drogas utilizadas em doses sedativas na emergência de DPO em pacientes idosos, principalmente quanto ao uso de benzodiazepínicos de longa-ação e à profundidade da sedação¹²⁸.

Dois estudos randomizados compararam os desfechos após sedação realizada em pacientes idosos durante cirurgia de correção de fratura de quadril; aqueles que receberam sedação leve, com índice bispectral (BIS)

mantido acima de 80 ou pontuação acima de 3 na escala OAA/S (*“observer’s assessment of alertness / sedation scale”*), tiveram menores taxas de delirium pós-operatório e menor mortalidade dentro de um ano após a cirurgia ^{128,129}.

Em nossa amostra, as drogas utilizadas pelos anestesiológicos para a sedação dos pacientes durante o procedimento foram o benzodiazepínico de curta ação midazolam e o opioide fentanil. A profundidade da sedação ficou ao critério e avaliação do anestesiológico, de modo que fosse adequada e suficiente apenas para oferecer conforto durante o procedimento. Cabe aqui também questionar se o fato de o paciente permanecer por quase quatro horas sobre a mesa cirúrgica sem sedação não seria também um fator precipitante de delirium pós-operatório, pressupondo grande incômodo pela imobilização e posicionamento cirúrgico, e se o uso de drogas sedativas em doses apropriadas seria mais benéfico ao paciente do que mantê-lo completamente acordado.

A quantidade máxima de midazolam utilizada em um paciente totalizou 10 mg durante toda a duração do procedimento, o que foi considerada uma dose baixa ao se comparar com aquelas utilizadas durante os estudos citados (0,15 a 0,2 mg/kg/h) ^{128,129}. Ainda, os pacientes que desenvolveram DPO receberam doses significativamente menores de midazolam do que pacientes que não o desenvolveram.

Quanto ao uso de opioide, as doses de fentanil utilizadas em nossa amostra não diferiram entre os grupos com e sem DPO.

Após estas considerações sobre as doses de drogas utilizadas - apesar da subjetividade da avaliação do nível de sedação - nós não consideramos que este evento tenha sido fator de viés, levando ao DPO ou potencialmente aumentando os níveis dos biomarcadores.

5.2.3 Sobre a duração e tipo de cirurgia realizados

Como não houve diferença significativa entre o tempo médio de cirurgia de pacientes com e sem DPO, bem como das proporções de cada tipo de cirurgia em cada grupo, não foi considerado que estas variáveis estivessem

relacionadas ao desenvolvimento de DPO e a possíveis alterações dos biomarcadores na amostra estudada.

5.2.4 Sobre os biomarcadores estudados (S100B e NSE)

Os biomarcadores analisados em nossa pesquisa — S100B e NSE — podem ser frequentemente encontrados na literatura. São utilizados como instrumentos de triagem, diagnóstico e avaliação prognóstica em inúmeras condições com potencial efeito sobre a performance cognitiva dos pacientes, como acidentes vasculares encefálicos, traumas cranioencefálicos, tumores cerebrais, encefalopatia hipóxico-isquêmica após hipóxia neonatal, paradas cardiorrespiratórias, cirurgias de grande porte (como cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea) e em doentes graves^{90,98,130-136}. Mais recentemente, estes marcadores de dano cerebral passaram a ser avaliados em pesquisas envolvendo pacientes com distúrbios neurodegenerativos e neurocognitivos, como doença de Alzheimer, demência e delirium^{99,124,133-135}. Entretanto, muitos autores ainda discutem se a correlação entre estas proteínas e piores desfechos neurológicos é sempre positiva^{137,138}.

Faz-se necessário citar que o marcador NSE é utilizado como ferramenta no diagnóstico de algumas neoplasias (carcinoma de pequenas células de pulmão e outros tumores neuroendócrinos, majoritariamente), tornando pertinente discutir se as dosagens realizadas nesta pesquisa não teriam sofrido influência de possíveis neoplasias secundárias ou metastáticas levando a fraturas de osso patológico. Em nosso estudo, apenas uma paciente teve fratura patológica de colo de fêmur por neoplasia de cólon, e esta paciente não apresentou delirium em nenhum dos momentos avaliados.

São necessárias algumas considerações quanto ao uso da proteína S100B como marcador clínico de doenças neurológicas. Alguns estudos demonstraram que não só os astrócitos, mas também outros tipos celulares expressam e secretam ativamente a proteína S100B, como células de Schwann, melanócitos, condrócitos, adipócitos, miócitos esqueléticos e

algumas populações de linfócitos, o que poderia contribuir para a elevação dos níveis plasmáticos deste marcador, sem correspondência direta com os níveis no líquido cefalorraquidiano. Por este motivo, ainda não foi bem estabelecido se os níveis de S100B no plasma correspondem de maneira fidedigna aos níveis presentes no sistema nervoso central, que seria a aferição mais representativa do panorama de secreção e liberação desta proteína pelas células gliais^{90,139-142}. Ainda, Steiner et al. (2007)¹⁴³ propõe que o aumento das concentrações de S100B no plasma ou líquido cefalorraquidiano não deve ser atribuído unicamente ao dano ou disfunção dos astrócitos, pois a morte celular de oligodendrócitos, células do epitélio ependimal e neurônios também pode liberar esta proteína. Gonçalves et al. (2008)¹³⁹ também colocam ressalvas quanto à definição da S100B como marcador apenas de lesão glial, principalmente quando analisada no sangue periférico, devido à existência de diversas células que também a secretam; ainda, realçam que a prática clínica de dicotomizar as elevações da S100B como sendo “boas” ou “ruins” é uma visão muito simplificada de um processo extremamente complexo, e que recebe inúmeras influências, muitas ainda não estudadas.

Em nosso estudo, não encontramos elevação significativa dos níveis plasmáticos de S100B quando comparamos pacientes com e sem delirium pós-operatório, ou quando comparadas as dosagens pré e pós-operatórias, sem considerar a presença desta condição. Rasmussen et al. (2002)¹³⁵ obteve resultado semelhante em pesquisa envolvendo disfunção cognitiva após revascularização miocárdica, bem como Basile et al. (2001)⁸⁹, que também não conseguiram correlacionar o aumento pós-operatório de S100B e NSE a pior status cognitivo dentro dos dias subsequentes à cirurgia cardíaca. Por outro lado, van Munster et al. (2009)¹²⁴ analisou 120 pacientes idosos internados por FQ, encontrando níveis significativamente mais altos de S100B em amostras coletadas no momento em que pacientes apresentavam delirium, quando comparados aos pacientes sem nenhum sinal do distúrbio. Por último, e de modo totalmente diverso dos últimos estudos citados, Baranyi e Rothenhäusler (2012)¹⁰⁰ acharam níveis elevados de S100B (com pico em 36

horas) em pacientes submetidos a circulação extracorpórea, independente do quadro cognitivo, enquanto apenas nas amostras de NSE dosadas no sétimo dia pós-operatório os níveis foram estatisticamente maiores em pacientes com déficit cognitivo. Citados apenas estes quatro estudos, escolhidos por representar a diversidade de resultados que podemos encontrar na literatura quanto à correlação entre biomarcadores e quadros de disfunção cognitiva, pode-se perceber que ainda é bastante difícil compreender o comportamento destes biomarcadores, principalmente quando existem tantos fatores envolvidos que podem potencialmente influenciar as medidas obtidas. Até mesmo a influência da genômica nos níveis destes biomarcadores é discutida, dado que pacientes que expressam o alelo $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E apresentaram maiores níveis de S100B e NSE, em relação aos genótipos $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$, após cirurgias de revascularização miocárdica ou de reparo de aneurisma de aorta torácica, demonstrando maior susceptibilidade deste genótipo à lesão cerebral após evento potencialmente isquêmico ¹⁴⁴.

Neste momento, também é pertinente a discussão quanto ao momento ideal de coleta das amostras, que é bastante controverso na literatura. Há estudos mostrando ocorrência do pico da concentração plasmática de S100B cerca de vinte minutos até uma hora após a cirurgia, diminuindo significativamente depois de seis a vinte horas ^{134,145,146}. Thelin et al. (2017) ¹⁴⁷ discorrem que a maioria dos estudos indicam a $t \frac{1}{2}$ da S100B em torno de 24 horas e da NSE, entre 48 e 72 horas. Amostras frequentes revelam que estas proteínas têm trajetórias distintas, com pico sérico persistente, ou picos secundários plasmáticos em pacientes com desfecho desfavorável. Já Rasmussen et al. (2000) ¹³⁰ estudaram a relação de S100B e NSE com disfunção cognitiva em pacientes submetidos a cirurgias abdominais, e afirmou que apenas após 48 horas de pós-operatório encontraram correlação entre o aumento de S100B – porém não de NSE – e a ocorrência de delirium. Então, não sabemos se o fato de não termos encontrado aumento significativo dos níveis de S100B nas amostras colhidas 24 horas após o término da cirurgia

tenha ocorrido pelo declínio dos níveis do biomarcador ou por ainda não ter atingido o seu pico de liberação.

Em relação ao marcador NSE, existe outro grande obstáculo envolvendo adequação das dosagens realizadas a partir de amostras de sangue. Como esta enzima também está presente nos eritrócitos e plaquetas, até mesmo hemólise discreta das amostras analisadas pode levar à falsa elevação dos valores. Para resultados mais fidedignos, tem sido proposto que os níveis obtidos na leitura espectrofotométrica da NSE sejam corrigidos de acordo com o índice de hemólise para cada amostras¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Este procedimento não foi realizado em nosso estudo, apesar da presença de hemólise visível ter sido verificada como negativa em todas as amostras.

Após análise estatística, encontramos elevação dos níveis plasmáticos de NSE entre M1 e M2 em pacientes que anteriormente à cirurgia apresentavam cognição normal, mas que desenvolveram delirium pós-operatório; os pacientes que tiveram DPO também já exibiam níveis mais altos de NSE em M1. Resultados semelhantes foram demonstrados por Anderson et al. (2016)¹⁵¹, que também encontraram níveis aumentados de NSE já à admissão de pacientes com sepse grave que tiveram diagnóstico de delirium em algum momento durante a internação.

Quanto aos pacientes que já tinham delirium à avaliação inicial, não houve mudança significativa nas dosagens de NSE entre os dois momentos, mesmo quando o delirium foi resolvido no pós-operatório imediato. Entretanto, em pacientes que não apresentaram distúrbios cognitivos ao longo do estudo também tiveram seus níveis de NSE aumentados após a cirurgia. Ainda, quando os níveis do marcador entre pacientes com e sem delirium foram comparados dentro do mesmo momento, não diferiram estatisticamente, apesar de o valor p obtido dentro de M2 ser próximo ao significativo ($p=0,08$).

Quanto à classificação de risco anestésico dos pacientes, tanto os níveis de NSE quanto de S100B em M1 foram maiores em pacientes mais graves (ASA 4), e se notou diminuição de S100B em M2 neste grupo. Pacientes ASA 2

mostraram aumento significativo dos níveis de ambos biomarcadores entre os momentos.

Quanto à hipotensão perioperatória, ocorreu em 73,8% dos pacientes, não havendo diferença entre as proporções de pacientes com e sem DPO. Entretanto, a presença de hipotensão neste período foi relacionada ao aumento significativo dos níveis de S100B em M2, porém não houve associação com a variação dos níveis de NSE.

Por último, quanto à análise da influência do sexo nos níveis dos biomarcadores, percebeu-se que pacientes do sexo feminino apresentaram maiores níveis de S100B nos dois momentos, além de maior variação entre eles. Entretanto, não houve influência do sexo sobre as variações do biomarcador NSE.

Após estas discussões, ainda é pertinente o seguinte questionamento: seriam estas proteínas fatores causadores destes distúrbios ou subprodutos do processo patológico que determinam o desenvolvimento destas doenças? Os pesquisadores ainda parecem estar longe de chegar a um consenso, na tentativa de encontrar um marcador possível de ser utilizado na prática clínica para prevenir ou, ao menos, diagnosticar precocemente doenças como o delirium, que têm grande impacto na vida dos pacientes, principalmente daqueles que - supostamente - já estão mais próximos ao final dela.

6 CONCLUSÃO

- 1) Para a população aqui estudada, conclui-se que apenas o biomarcador NSE mostrou ter relação com a ocorrência de delirium pós-operatório, pois os níveis pré-operatórios deste marcador eram mais altos em pacientes que apresentaram esta disfunção cognitiva após a cirurgia. O marcador S100B não apresentou variação significativa entre os momentos ou entre pacientes com e sem delirium.
- 2) Pacientes do sexo feminino apresentaram valores maiores de S100B, enquanto que nos do sexo masculino os valores maiores foram de NSE.
- 3) Classificação de estado físico ASA, fármacos utilizados para sedação, duração e tipo de cirurgia não interferiram com a dosagem dos biomarcadores S100B e NSE.
- 4) Hipotensão perioperatória foi relacionada com níveis mais altos do biomarcador S100B no pós-operatório, porém não com a ocorrência de delirium neste momento.

Estes resultados colaboram para demonstrar a divergência de informações que existem na literatura quanto ao padrão de secreção e liberação destes biomarcadores e sua relação temporal e causal com transtornos neurocognitivos.

7 REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil: 2016. Rio de Janeiro: IBGE; 2017.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Características gerais dos domicílios e dos moradores: 2017. Rio de Janeiro: IBGE; 2018.
3. World Health Organization. Active ageing: a policy framework. Geneva: WHO; 2002.
4. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World population prospects: the 2017 revision, key findings and advance tables. New York: WHO; 2017.
5. World Health Organization. Global health and ageing. Geneva: WHO; 2011.
6. Ministério da Saúde. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
7. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective how many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7(9):1005-10.
8. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev.* 1985;7:178-208.
9. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16 Suppl 2:S3-7.
10. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359(9319):1761-7.
11. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective how many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2009;7(9):1005-10.
12. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporos Int.* 1993;3(3):148-53.
13. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285-9.
14. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int.*

- 2004;15(11):897-902.
15. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003;32(5):468-73.
 16. Fox KM, Magaziner J, Hebel JR, Kenzora JE, Kashner TM. Intertrochanteric versus femoral neck hip fractures: differential characteristics, treatment, and sequelae. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 1999;54(12):M635-40.
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Pacto pela Saúde - 2010/2011 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [citado 18 Jun 2018]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/pacto/2010/pactmap.htm>
 18. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 6 mar 2018]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
 19. World Health Organization. WHO mortality database [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [citado 12 mar 2018]. Disponível em: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>
 20. Maria HP, De Mello J, Laurenti R, Lima-Costa MF, Léa S, Gotlieb D, et al. Jorge MHPM, Laurenti R, Lima-Costa MF, Gotlieb SLD, Chiavegatto Filho ADP. A mortalidade de idosos no Brasil: a questão das causas mal definidas. *Epidemiol Serv Saúde*. 2008;17(4):271-81.
 21. Guerra MTE, Viana RD, Feil L, Feron ET, Maboni J, Vargas AS. Mortalidade em um ano de pacientes idosos com fratura do quadril tratados cirurgicamente num hospital do Sul do Brasil. *Rev Bras Ortop*. 2017;52(1):17-23.
 22. Mesquita GV, Abreu ALT, Lima M, Santos AMR, Alves ELM, Brito JNP de O, et al. Morbid-mortality in elderly due to proximal fractures of the femur. *Texto Contexto Enferm*. 2009;18(1):67-73.
 23. Pereira SRM, Puts MTE, Portela MC, Sayeg MA. The impact of prefracture and hip fracture characteristics on mortality in older persons in Brazil. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(7):1869-83.
 24. Diamantopoulos AP, Hoff M, Skoie IM, Hochberg M, Haugeberg G. Short- and long-term mortality in males and females with fragility hip fracture in Norway. A population-based study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:817-23.
 25. Schnell S, Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, Kates SL. The 1-year mortality of patients treated in a hip fracture program for elders. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2010;1(1):6-14.

26. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA*. 2009;302(14):1573-9.
27. Kang H-Y, Yang K, Kim YN, Moon S, Choi W-J, Kang DR, et al. Incidence and mortality of hip fracture among the elderly population in South Korea: a population-based study using the national health insurance claims data. *BMC Public Health*. 2010;10:230.
28. Leal J, Gray AM, Prieto-Alhambra D, Arden NK, Cooper C, Javaid MK, et al. Impact of hip fracture on hospital care costs: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2016;27(2):549-58.
29. Wang Y, Han N, Kou Y, Yin X, Jiang B, Zhang P. Hospitalisation cost analysis of hip fracture in China: a cross-sectional, multicenter study. *Lancet*. 2017;390:S41.
30. Arndt ÂBM, Telles JL, Kowalski SC. O custo direto da fratura de fêmur por quedas em pessoas idosas: análise no setor privado de saúde na cidade de Brasília, 2009. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2011;14(2):221-31.
31. American Psychiatry Association. *DSM-V-TR - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 59-66.
32. Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthop Scand*. 2004;75(4):378-89.
33. Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(10):1723-32.
34. Morandi A, Davis D, Bellelli G, Arora RC, Caplan GA, Kamholz B, et al. The diagnosis of delirium superimposed on dementia: an emerging challenge. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):12-8.
35. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. *Clin Geriatr Med*. 1998;14(4):745-64.
36. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med*. 1999;106(5):565-73.
37. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(2):197.
38. Curyto KJ, Johnson J, TenHave T, Mossey J, Knott K, Katz IR. Survival of hospitalized elderly patients with delirium: a prospective study. *Am J*

- Geriatr Psychiatry. 2001;9(2):141-7.
39. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350(3):2538.
 40. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(9):1066-76.
 41. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):27-32.
 42. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(6):601-6.
 43. Leslie D, Zhang Y, Holford T, Bogardus S, Leo-Summers LS, Inouye S. Premature death associated with delirium at 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1657-62.
 44. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*. 1994;271(2):134-9.
 45. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):643-9.
 46. O'Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(2):174-8.
 47. Olofsson B, Lundstrom M, Borssen B, Nyberg L, Gustafson Y. Delirium is associated with poor rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. *Scand J Caring Sci*. 2005;19(2):119-27.
 48. O'Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(2):174-8.
 49. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*. 1994;271(2):134-9.
 50. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med*. 1994;97(3):278-88.
 51. Inouye SK. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med*.

- 1993;119(6):474.
52. Arndt A, Telles JL, Kowalski S. O custo direto das fraturas de fêmur em pessoas idosas: análise no setor privado de saúde na cidade de Brasília, 2009. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2011;14(2):221-31.
 53. Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R; Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;341:c3704.
 54. Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2014;43(3):326-33.
 55. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J.* 2004;80(945):388-93.
 56. Karlsson I. Drugs that induce delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(5):412-5.
 57. Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Duursma SA. The delirium observation screening scale: a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract.* 2003;17(1):31-50.
 58. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(4):368-75.
 59. Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, Funk SG. The NEECHAM Confusion Scale: construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res.* 45(6):324-30.
 60. Albert MS, Levkoff SE, Reilly C, Liptzin B, Pilgrim D, Cleary PD, et al. The delirium symptom interview: an interview for the detection of delirium symptoms in hospitalized patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1992;5(1):14-21.
 61. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-Revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001;13(2):229-42.
 62. Bettin KM, Maletta GJ, Dysken MW, Jilk KM, Weldon DT, Kuskowski M, et al. Measuring delirium severity in older general hospital inpatients without dementia. The delirium severity scale. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1998;6(4):296-307.
 63. O'keeffe ST. Rating the severity of delirium: the delirium assessment

- scale. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1994;9(7):551-6.
64. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8.
 65. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R). 3rd ed. Washington, DC: The American Psychiatric Association; 1987.
 66. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg*. 2002;94(6):1628-32.
 67. 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(8):1354-61.
 68. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anestesiol*. 2011;77(7):742-9.
 69. Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, Pinto BB, Dyson A, de Miranda AS, et al. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(3):R106.
 70. Fabbri RMA, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the portuguese version of the confusion assessment method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2 A):175-9.
 71. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, Lima MASD de, et al. The validity and reliability of the portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics*. 2011;66(11):1917-22.
 72. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222.
 73. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):132-48.
 74. Van Munster BC, De Rooij SE, Korevaar JC. The role of genetics in delirium in the elderly patient. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(3):187-95.

75. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2008;24(4):789-856.
76. Hopkins SJ. Central nervous system recognition of peripheral inflammation: a neural, hormonal collaboration. *Acta Biomed.* 2007;78 Suppl. 1:231-47.
77. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6):737-54.
78. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, Hershkovitz A, Grinblat J, Pirotsky A, et al. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(4):420-6.
79. van der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1998;11(3):138-45.
80. Juraska JM, Lowry NC. Neuroanatomical changes associated with cognitive aging. *Curr Top Behav Neurosc.* 2012;10:137-62.
81. Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop D, Inouye SK. Serum biomarkers for delirium. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(12):1281-6.
82. van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, Bonfrer JM, Zwinderman AH, Korevaar JC. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol.* 2009;9:21.
83. Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein H-G. S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):409–24.
84. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'igna O, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflamm.* 2010;7:6.
85. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(6):1008-22.
86. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;19(6):739-44.
87. Zimmer D, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull.* 1995;37(4):417-29.
88. Costa DCA, Silva LR dos S, Coertjens M. Mecanismos e funções da

- proteína S100B durante a hipóxia: uma revisão de literatura. *Rev Neurocienc.* 2013;21(3):408-19.
89. Basile AM, Fusi C, Conti AA, Paniccia R, Trefoloni G, Pracucci G, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur Neurol.* 2001;45(3):151-9.
 90. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24-57.
 91. Esposito G, Scuderi C, Lu J, Savani C, De Filippis D, Iuvone T, et al. S100B induces tau protein hyperphosphorylation via Dickkopf-1 up-regulation and disrupts the Wnt pathway in human neural stem cells. *J Cell Mol Med.* 2008;12(3):914-27.
 92. Rothermundt M, Peters M, Prehn JHM, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003;60(6):614-32.
 93. Poli-de-Figueiredo LF, Biberthaler P, Simao Filho C, Hauser C, Mutschler W, Jochum M. Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury: first pilot study in Brazil. *Clinics.* 2006;61(1):41-6.
 94. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz KG, Koelsch M, Gippner-Steppert C, et al. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg.* 2001;25(1):93-7.
 95. Mussack T, Biberthaler P, Wiedemann E, Kanz KG, Englert A, Gippner-Steppert C, et al. S-100b as a screening marker of the severity of minor head trauma (MHT)--a pilot study. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:393-6.
 96. McKeating EG, Andrews PJ, Mascia L. Relationship of neuron specific enolase and protein S-100 concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:117-9.
 97. Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, et al. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):95-100.
 98. Waterloo K, Ingebrigtsen T, Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochir.* 1997;139(1):26-32.
 99. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of

- postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:112.
100. Baranyi A, Rothenhäusler H-B. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass. *Brain Inj.* 2013;27(4):417-24.
 101. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica.* 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2000.
 102. Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, et al. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer.* 1990;65(6):1386-90.
 103. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:125-43.
 104. Vos PE, Lamers KJB, Hendriks JCM, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology.* 2004;62(8):1303-10.
 105. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing.* 2006;35(4):350-64.
 106. ICU Delirium. Cognitive Impairment Study Group [Internet]. Nashville: ICU; 2018 [citado 14 Jul 2018]. Disponível em: <http://www.icudelirium.org/delirium/languages.html>
 107. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014;383(9920):911-22.
 108. Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip fracture and its consequences: differences between men and women. *Orthop Clin North Am.* 2006;37(4):611-22.
 109. Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med.* 1993;95(5 Suppl 1):S22-8.
 110. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(5):823-30.
 111. Salluh J, Soares M, Dal Pizzol F. The Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) training manual [Internet]. Nashville: Grecc; 2002 [citado 14 Jul 2018]. Disponível em: http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training_Portugese_B.pdf

112. Khurana V, Gambhir IS, Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: A hospital-based study. *Geriatr Gerontol Int*. outubro de 2011;11(4):467–73.
113. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res*. 2011;71(6):395-403.
114. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional por amostra de domicílios contínua 2016-2017: educação. Rio de Janeiro: IBGE; 2017.
115. Barbosa TA. Complicações em pacientes submetidos a cirurgias de joelho, quadril e coluna vertebral [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2018.
116. Kasahara H, Karasawa A, Ariyasu T, Thukahara T, Satou J, Ushijima S. Alcohol dementia and alcohol delirium in aged alcoholics. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1996;50(3):115-23.
117. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores e dados básicos - Brasil - 2012 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2012 [citado 10 Set 2018]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm#risco>
118. Jorm AF. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr*. 2004;16(3):275-93.
119. Mosk C, Mus M, Vroemen J, van der Ploeg T, Vos D, Elmans L, et al. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. *Clin Interv Aging*. 2017;12:421-30.
120. Lee HB, Oldham MA, Sieber FE, Oh ES. Impact of delirium after hip fracture surgery on one-year mortality in patients with or without dementia: a case of effect modification. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(3):308-15.
121. Edlund A, Lundstrom M, Lundstrom G, Hedqvist B, Gustafson Y. Clinical profile of delirium in patients treated for femoral neck fractures. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):325-9.
122. Inouye SK. Delirium after hip fracture: to be or not to be? *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):678-9.
123. Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthop Scand*. 2004;75(4):378-89.
124. van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, Bonfrer JM, Zwinderman AH,

- Korevaar JC. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol.* 2009;9(1):21.
125. Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(4):386-96.
 126. Luger TJ, Kammerlander C, Gosch M, Luger MF, Kammerlander-Knauer U, Roth T, et al. Neuroaxial versus general anaesthesia in geriatric patients for hip fracture surgery: does it matter? *Osteoporos Int.* 2010;21 Suppl 4:555-72.
 127. O'Donnell CM, McLoughlin L, Patterson CC, Clarke M, McCourt KC, McBrien ME, et al. Perioperative outcomes in the context of mode of anaesthesia for patients undergoing hip fracture surgery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(1):37-50.
 128. Li T, Wieland LS, Oh E, Neufeld KJ, Wang NY, Dickersin K, et al. Design considerations of a randomized controlled trial of sedation level during hip fracture repair surgery: a strategy to reduce the incidence of postoperative delirium in elderly patients. *Clin Trials.* 2017;14(3):299-307.
 129. Sieber FE, Mears S, Lee H, Gottschalk A. Sedation depth during spinal anesthesia and mortality in elderly hip fracture patients. *Anesth Analg.* 2014;118(5):977-80.
 130. Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *Br J Anaesth.* 2000;84(2):242-4.
 131. Schmitt B, Bauersfeld U, Schmid ER, Tuchschnid P, Molinari L, Fanconi S, et al. Serum and CSF levels of neuron-specific enolase (NSE) in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a marker of brain injury? *Brain Dev.* 1998;20(7):536-9.
 132. Bortolon PC, Andrade CLT de, Andrade CAF de. O perfil das internações do SUS para fratura osteoporótica de fêmur em idosos no Brasil: uma descrição do triênio 2006-2008. *Cad Saude Publica.* 2011;27(4):733-42.
 133. Naeimi ZS, Weinhofer A, Sarahrudi K, Heinz T, Vécsei V. Predictive value of S-100B protein and neuron specific-enolase as markers of traumatic brain damage in clinical use. *Brain Inj.* 2006;20(5):463-8.
 134. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue.

- Stroke. 2000;31(3):645-50.
135. Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, Moller JT. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery -- time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(5):547-51.
 136. Calderon LM, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC; Post Cardiac Arrest Service. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85(8):1025-9.
 137. Hall RJ, Watne LO, Cunningham E, Zetterberg H, Shenkin SD, Wyller TB, et al. CSF biomarkers in delirium: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017.
 138. Hall RJ, Shenkin SD, MacLulich AMJ. A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(2):79-93.
 139. Gonçalves C-A, Concli Leite M, Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem*. 2008;41(10-11):755-63.
 140. Harpio R, Einarsson R. S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem*. 2004;37(7):512-8.
 141. Anderson RE, Hansson L-O, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(5):1512-7.
 142. Netto CBO, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Vidal P, et al. Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res*. 2006;37(5):683-6.
 143. Steiner J, Bernstein HG, Biela H, Berndt A, Brisch R, Mawrin C, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci*. 2007;8:2.
 144. Kofke WA, Konitzer P, Meng QC, Guo J, Cheung A. The effect of apolipoprotein E genotype on neuron specific enolase and S-100beta levels after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1323-5.
 145. Jönsson H, Johnsson P, Bäckström M, Alling C, Dautovic-Bergh C, Blomquist S. Controversial significance of early S100B levels after cardiac surgery. *BMC Neurol*. 2004;4(1):24.
 146. Basile AM, Fusi C, Conti AA, Paniccia R, Trefoloni G, Pracucci G, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical

- cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur Neurol.* 2001;45(3):151-9.
147. Thelin EP, Nelson DW, Bellander B-M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir.* 2017;159(2):209-25.
 148. Verfaillie CJ, Delanghe JR. Hemolysis correction factor in the measurement of serum neuron-specific enolase. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(6):891-2.
 149. Tolan NV, Vidal-Folch N, Algeciras-Schimmich A, Singh RJ, Grebe SKG. Individualized correction of neuron-specific enolase (NSE) measurement in hemolyzed serum samples. *Clin Chim Acta.* 2013;424:216-21.
 150. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet M-C, Maquart F-X. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(11):1215-7.
 151. Anderson BJ, Reilly JP, Shashaty MGS, Palakshappa JA, Wysoczanski A, Dunn TG, et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis. *J Crit Care.* 2016;36:18-23.

APÊNDICE A

FICHA INTRAOPERATÓRIA NÚMERO # _____

"Delirium no pós-operatório de pacientes idosos submetidos à anestesia subaracnoidea para tratamento de fraturas de quadril: biomarcadores e fatores predisponentes"

DATA: _____

PACIENTE: _____ IDADE: ___ RH: _____

RESPONSÁVEIS PELA ANESTESIA: _____

1) AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA:

HAS()	DPOC /ASMA ()
ICC ()	INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA ()
DOENÇA CORONARIANA ()	DM2 ()
ARRITMIAS () _____	DOENÇA NEURODEGENERATIVA PRÉVIA: ()
VALVOPATIAS() _____	Hb / Ht prévios: _____

***SCORE CAM para DELIRIUM (ver anexo na avaliação pré-anestésica):

2) PARÂMETROS INTRA-OPERATÓRIOS:

	P.A.(mmHg)	FC (bpm)	SpO2 (%)	T °C
CHEGADA EM SALA (__:__ h)				
FINAL DA CIRURGIA (__:__ h)				

MOMENTO DA PUNÇÃO SUBARACNOÍDEA (horário):

3) DADOS DA ANESTESIA:

RAQUIANESTESIA: Bupivacaína Hiperbárica: ___ mg Bupivacaína Isobárica: ___ mg Opióide: _____ / ___ mcg Clonidina: ___ mcg	SEDAÇÃO: FENTANIL: ___ mcg CLONIDINA: ___ mcg MIDAZOLAM: ___ mcg DROPERIDOL: ___ mcg PROPOFOL: ___ mcg CETAMINA: ___ mg DEXMETOMETEDINA: ___ mcg
--	--

DROGAS VASOATIVAS (quantidade):	
EFEDRINA: _____	NORADRENALINA: _____
METARAMINOL: _____	ADRENALINA: _____
ETILEFRINA: _____	DOBUTAMINA: _____
ATROPINA: _____	DOPAMINA: _____

VOLUME INFUNDIDO (tipo de solução e volume, incluindo hemocomponentes):

4) EVENTOS INTRA-OPERATÓRIOS (S / N)

HIPOTENSÃO (queda P.A. para níveis <20% do inicial): []

HIPÓXIA (SpO2 < ou igual a 90%): []

VARIAÇÕES DE F.C. MAIORES QUE 20% DA INICIAL: []

AGITAÇÃO: []

SANGRAMENTO COM NECESSIDADE DE HEMOTRANSFUSÃO OU DVA: []

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:

FICHA SRPA

1) PARÂMETROS

	F.C.	P.A.	SpO2	T °C
CHEGADA NA SRPA (__:__ h)				
SAÍDA DA SRPA (__:__ h)				

2) COMPLICAÇÕES NA RPA (S / N):

AGITAÇÃO: []

REBAIXAMENTO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA EM RELAÇÃO À CHEGADA: []

HIPOTENSÃO (queda > 20% em relação a PA de entrada na SRPA): []

HIPÓXIA (SpO2 < ou igual a 90%): []

VARIAÇÕES DE FC maiores que 20% da FC de entrada na SRPA, para mais ou para menos : []

SANGRAMENTO: []

TRANSFUSÃO: []

3) VOLUME INFUNDIDO (tipo e quantidade, incluindo hemocomponentes):

4) USO DE DROGAS VASOATIVAS:

EFEDRINA: _____	NORADRENALINA: _____
METARAMINOL: _____	ADRENALINA: _____
ETILEFRINA: _____	DOBUTAMINA: _____
ATROPINA: _____	DOPAMINA: _____

5) OUTRAS COMPLICAÇÕES NA SRPA:

6) ALTA PARA:

ENFERMARIA: [] UTI: []

APÊNDICE B

ESCALA CAM ADAPTADA COM TESTES DA CAM-ICU

Característica 1: Flutuação do estado mental basal

- A) Há evidência de mudança aguda no estado mental basal do paciente?
 B) O comportamento (anormal) flutuou durante o dia, isso é, tendeu a surgir e desaparecer ou a aumentar e diminuir de gravidade?



RESPOSTA "SIM": SEGUIR PARA
 CARACTERÍSTICA 2 (DESATENÇÃO)



RESPOSTA "NÃO": PARE, NÃO HÁ
 DELIRIUM

Característica 2: Desatenção

O paciente tem dificuldade para manter atenção?

Aplicar o Teste de Atenção Auditivo (Letras)

Diga ao paciente que irá falar dez letras e que ao ouvir a letra "A", ele deverá apertar sua mão. Leia a seguinte sequência com intervalo de 3 segundos para cada letra:

S A V É H A A R T



3 OU MAIS ERROS – SEGUIR PARA
 CARACTERÍSTICA 3 (PENSAMENTO)



MENOS QUE 3 ERROS: NÃO HÁ DELIRIUM

Característica 3: Pensamento desorganizado

A) O paciente tem discurso incoerente (conversa dispersiva ou irrelevante, fluxo de ideias ilógico ou mudança imprevisível de assunto?)



SE POSITIVO, MARCAR "SIM" NO
 QUADRO 2

B) O paciente é incapaz de responder aos testes corretamente?



2 OU MAIS ERROS: MARCAR
 "SIM" NO QUADRO 2

Teste das perguntas dicotômicas

Pergunte ao paciente se:

- Uma pedra flutua no mar? (esperado: Não)
- Há peixes no mar? (esperado: SIM)
- Um quilo pesa mais do que dois quilos? (esperado: NÃO)
- Você pode bater um prego com um martelo? (esperado: SIM)

Teste do comando

Mostre dois dedos ao paciente por alguns segundos e peça que repita.

Após isto, peça que ele faça com a outra mão.

Caso o paciente esteja impossibilitado de utilizar uma das mãos, peça que ele adicione um dedo à mão inicialmente testada.



MENOS QUE DOIS ERROS:
 SEGUIR PARA CARACTERÍSTICA
 4 (CONSCIÊNCIA)

Característica 4: Alteração do nível de consciência

A) De um modo geral, como você classificaria o nível de consciência do paciente?

- Alerta (normal)
- Vigilante (hiperalerta)
- Letárgico (sonolento, mas fácil de despertar)
- Estupor (difícil de despertar)
- Coma (impossível de despertar)
- Incerto



Qualquer resposta que NÃO seja
 "ALERTA" ou "INCERTO": marcar
 SIM no Quadro 2

O DELIRIUM É DIAGNOSTICADO QUANDO AS CARACTERÍSTICAS **1 E 2 SÃO POSITIVAS** E AS CARACTERÍSTICAS **3 OU 4 ESTÃO PRESENTES.**