

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MODELO PREDITIVO PARA
DELIRIUM UTILIZANDO APRENDIZADO DE MÁQUINA EM COORTE DE
PACIENTES DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A CIRURGIA NÃO CARDÍACA NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

PAULO CORRÊA DA SILVA NETO

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MODELO PREDITIVO PARA
DELIRIUM UTILIZANDO APRENDIZADO DE MÁQUINA EM COORTE DE
PACIENTES DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A CIRURGIA NÃO CARDÍACA NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

PAULO CORRÊA DA SILVA NETO

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Paula Cadore Stefani

Coorientador: Dr. Áttila Leães Rodrigues

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

da Silva Neto, Paulo Corrêa
DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MODELO PREDITIVO
PARA DELIRIUM UTILIZANDO APRENDIZADO DE MÁQUINA EM
COORTE DE PACIENTES DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A
CIRURGIA NÃO CARDÍACA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE / Paulo Corrêa da Silva Neto. -- 2021.
152 f.

Orientadora: Luciana Paula Cadore Stefani.

Coorientador: Áttila Leães Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Delírio. 2. Modelos Estatísticos. 3. Aprendizado
de Máquina. 4. Período Pós-Operatório. 5. Medição de
Risco. I. Cadore Stefani, Luciana Paula, orient. II.
Rodrigues, Áttila Leães, coorient. III. Título.

Epígrafe:

... Before all things it should be recognized, that at times, during the paroxysm of a fever, patients are delirious and talk nonsense. This is indeed no light matter, and it cannot occur unless in the case of a severe fever; it is not, however, always equally dangerous; for commonly it is of short duration, and when the onslaught of the paroxysm is relieved, at once the mind comes back... (Aulus Cornelius Celsus, 25a.C. – 50d.C.)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais, que sempre me incentivaram a estudar. Costumavam dizer que o estudo era a única herança que me deixariam. À minha mãe, da qual sinto muita falta, que me amou incondicionalmente e que partiu antes de ver todas as coisas que conquistei. Ao meu pai, por ter sempre me apoiado e me orientado com muita razão e amor, ponderando minhas decisões para que eu pudesse conquistar meus sonhos sem perder a direção.

À minha esposa, com a qual divido minhas conquistas e sonhos. Seu estímulo diário me permite seguir em frente. Sem ela, toda essa jornada não teria sentido, nem graça. Ao meu filho, que nasceu no meio deste processo para trazer muitas alegrias e distrações prazerosas. Um dia ele há de me desculpar pela ausência nesta fase.

Ao meu irmão, que me ajudou em todas as fases da minha vida, e que trilha um caminho semelhante ao meu. Sem o seu conhecimento de informática, alguns tópicos referentes a este projeto teriam sido muito mais difíceis de compreender.

Aos meus colegas de equipe, que permitiram que eu pudesse cursar as disciplinas e dedicasse tempo para realizar o projeto, mesmo que isso significasse estar menos disponível para ajudá-los. São minha segunda família e eu devo muito a eles por todo o suporte.

À minha orientadora, que me guiou por este projeto, e me apresentou o Aprendizado de Máquinas. Eu só tenho a agradecer toda dedicação e ensinamentos desde os tempos da Residência Médica. Tenho grande admiração pela profissional e pessoa que ela é. Espero estar retribuindo o esforço à altura de suas expectativas.

Ao meu coorientador, que aceitou este desafio de ensinar a um médico os conceitos, muitas vezes complexos, do Aprendizado de Máquina. Também admiro sua dedicação profissional e pessoal para me ajudar e ensinar. Sempre estive disponível e, mesmo distante devido à pandemia, fez-se presente para esclarecer dúvidas.

Aos pacientes que contribuíram para a execução deste projeto. Espero poder devolver a eles um conhecimento que melhore suas vidas e permita reduzir as complicações preveníveis, tornando o perioperatório mais seguro.

RESUMO

Base Teórica: Delirium Pós-Operatório (DPO) está associado com aumento de complicações, custos e tempo de internação. Além disso, os efeitos a longo prazo desta comorbidade são aumento do risco de morte, demência e redução da recuperação funcional. A prevenção de DPO recebe pouca prioridade em países com desenvolvimento econômico baixo e médio, onde o cuidado perioperatório seguro e efetivo ainda é um desafio. Medidas multicomponentes não farmacológicas podem reduzir a incidência de DPO em até 40% dos casos. Uma vez que DPO é multifatorial, o uso de Aprendizado de Máquina (AM) é adequado para identificar fatores pré-operatórios e pós-operatórios que podem contribuir para sua ocorrência. A avaliação perioperatória com uma ferramenta objetiva baseada em variáveis predisponentes e precipitantes oferece uma oportunidade de evitar-se esta complicação em pacientes de alto risco submetidos a cirurgias em países de desenvolvimento econômico baixo e médio.

Objetivos: Primário: desenvolver e validar um modelo de aprendizado de máquina para predição de Delirium Pós-Operatório em coorte pacientes de alto risco submetidos a cirurgia não cardíaca no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Secundários: descrever a incidência de delirium pós-operatório em coorte de pacientes de alto risco submetidos a cirurgia não cardíaca; avaliar os fatores associados à ocorrência de delirium pós-operatório em coorte de pacientes de alto risco submetidos a cirurgia não cardíaca.

Métodos: Um modelo de ML foi desenvolvido em uma coorte de 1453 pacientes de alto risco submetidos a cirurgia não cardíaca entre setembro de 2017 e fevereiro de 2020 em um centro quaternário único, Hospital Universitário no sul do Brasil. Pacientes com risco superior a 5% de morte em 30 dias, calculados através do Modelo Ex-Care foram incluídos na análise. Delirium Pós-Operatório (DPO) foi definido como uma avaliação positiva da escala *Confusion Assessment Method* (CAM) em sua versão em língua portuguesa, até sete dias após a cirurgia. Foi desenvolvido um modelo *ensemble* através de *nested-cross-validation* para predição de DPO. As variáveis foram selecionadas dos períodos pré-operatórios e pós-operatórios através de *Partial Dependence Plots* e plausibilidade teórica. Foi utilizado *undersampling* para

tratamento do desbalanceamento de classes. Foram comparados diferentes modelos com diferentes seleções de variáveis através da Área sob a Curva ROC (AUC).

Resultados: Dados protegidos por acordo com o editor para evitar violação de *Copyright*.

Conclusão: Dados protegidos por acordo com o editor para evitar violação de *Copyright*.

Palavras-chave: *machine learning; delirium; postoperative period; models, statistical; risk assessment*

ABSTRACT

Dados protegidos por acordo com o editor para evitar violação de *Copyright*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo proposto por Inouye, Westendorp, Saczynski para o desenvolvimento de Delirium.	25
Figura 2. Fatores Predisponentes e Precipitantes de Delirium.....	31
Figura 3. Versão Portuguesa da Confusion Assessment Method.	45
Figura 4. Versão em língua portuguesa da ferramenta Confusion Assessment Method – Intensive Care Units (CAM-ICU).	46
Figura 5. Marco Conceitual.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia para localizar referências bibliográficas por termos agrupados do MEDLINE.	23
Tabela 2. Incidência de Delirium Pós-Operatório de Acordo com a Especialidade Cirúrgica e o Tipo de Procedimento.	29
Tabela 3. Fatores Predisponentes e Precipitantes de Delirium Pós-Operatório.	30
Tabela 4. Resumo dos Estudos de Aplicação de Aprendizado de Máquina no Perioperatório.	52
Tabela 5. Resumo dos Estudos que Desenvolveram Modelos de Predição de Delirium Pós-Operatório.	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS- NSQIP	American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program
ACS-SRC	American College of Surgeons – Surgical Risk Calculator
AM	Aprendizado de Máquina
ASA	American Society of Anesthesia
ASA-PS	American Society of Anesthesia – Physical Status
AUC	Area Under the Curve/Área Sob a Curva
CAM	Confusion Assessment Method
CAPEs	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CI	Confidence Interval
CNN	Convolutional Neural Network
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DP	Desvio Padrão
DPO	Delirium Pós-Operatório
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 4ª Edição
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 5ª Edição
EHR	Electronic Health Records
ESS	Emergency Surgery Score
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDA	Food and Drug Administration
GAM	Modelo Aditivo Generalizado
GFR	Glomerular Filtration Rate
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPI	Hypotension Prediction Index

IC	Intervalo de Confiança
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit
IIQ	Intervalo Inter-Quartil
IMC	Índice de Massa Corporal
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LMIC	Low-Middle Income Country
LSTM	Long Short-Term Memory
MD	Mineração de Dados
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEEM	Miniexame do Estado Mental
MeSH	Medical Subject Heading
MET	Metabolic Equivalent of Task/ Equivalente Metabólico da Tarefa
ML	Machine Learning
MPCNN	Multipath Convolutional Neural Network
MVS	Máquinas de Vetores de Suporte
n	Número
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OCT	Optimal Classification Trees
OR	Odds Ratio/Razão de Chances
p	Valor-p
PDP	Partial Dependence Plot
PICO	Patient-Intervention-Comparison-Outcome
POD	Postoperative Delirium
POMS	Postoperative Morbidity Survey
POP	Procedimento Operacional Padrão
POSPOM	Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality

POTTER	Predictive Optimal Trees in Emergency Surgery Risk
PUBMED	Motor de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Relative Risk/Risco Relativo
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRIPOD	Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis
UCLA	Universidade da Califórnia em Los Angeles
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	21
2.2 DELIRIUM PÓS-OPERATÓRIO.....	23
2.2.1 Definição.....	23
2.2.2 Fisiopatologia.....	25
2.2.3 Incidência de Delirium Pós-Operatório.....	28
2.2.4 Fatores de Risco.....	30
2.2.5 Fatores Predisponentes.....	31
2.2.6 Fatores Precipitantes.....	35
2.2.7 Repercussões e Medidas Preventivas.....	36
2.2.8 Recomendações e Consensos.....	38
2.3 FERRAMENTAS PARA DIAGNÓSTICO DE DELIRIUM.....	42
2.3.1 Confusion Assessment Method (CAM).....	42
2.4 APRENDIZADO DE MÁQUINAS: DEFINIÇÃO, CONCEITOS E APLICAÇÃO MÉDICA.....	47
2.4.1 Aprendizado de Máquinas Aplicados no Perioperatório.....	52
2.4.2 Modelos de Predição de Delirium Pós- Operatório.....	66
3 MARCO CONCEITUAL.....	77
4 JUSTIFICATIVA.....	78
5 OBJETIVOS.....	79

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	79
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	79
REFERÊNCIAS.....	80
6 ARTIGO	89
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
8 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	91
ANEXOS	92
APÊNDICE.....	97

1 INTRODUÇÃO

Anualmente, são realizadas mais de 300 milhões de cirurgias no mundo.⁴ Somente no Brasil, foram realizadas mais de 4 milhões de cirurgias pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 2019, cifras que vem aumentando anualmente.⁵ O número de pacientes de alto risco submetidos a procedimentos invasivos também está aumentando nas últimas décadas.^{4,6} Apesar da taxa de mortalidade perioperatória ser relativamente baixa, ela ocorre em um grupo de pacientes mais frequentemente. Estes pacientes correspondem ao grupo formado por idosos, com múltiplas comorbidades, submetidos a procedimentos de urgência/emergência ou procedimentos de grande porte.⁷ Além de maior mortalidade, a população de alto risco também está mais suscetível a complicações pós-operatórias, das quais grande parte poderia ser prevenível, como Delirium Pós-Operatório (DPO), por exemplo.⁸

Existem diferenças significativas quando se comparam as incidências de complicações entre os diferentes países e diferentes graus de desenvolvimento e investimento em saúde. A incidência de desfechos adversos após cirurgias em países de renda média e baixa é comparável àquela de países de alta renda. Entretanto, pacientes de países de renda baixa e média tem maior mortalidade pós-operatória, que é explicada por maiores taxas de falha da terapia de resgate. A falha da terapia de resgate caracteriza-se pela incapacidade de prevenir a deterioração clínica resultante de uma complicação pós-operatória comum. Esta medida reflete o cuidado que o paciente recebe após o procedimento cirúrgico e varia de acordo com a competência individual dos hospitais de verificar e intensificar os cuidados dedicados aos pacientes. Além disso, pode servir de indicador de locais onde possa existir pior cuidado pós-operatório.⁸

A mortalidade pós-operatória está associada a fragilidades na organização do cuidado pós-operatório, como proporções baixas de enfermeiros para pacientes, treinamento da equipe médica inadequado, baixa vigilância e falta de unidades de terapia intensiva.⁸ Por estas razões, prever quais pacientes apresentam maior probabilidade de complicação no pós-operatório e usar essa informação para construir caminhos para sua prevenção, durante a jornada cirúrgica, pode impactar em melhoria de desfechos para os pacientes otimização de recursos para instituições.

O grupo de pesquisa ao qual pertence a presente dissertação vem trabalhando com a construção de modelos de risco de mortalidade no perioperatório, a fim de identificar na população cirúrgica brasileira o grupo de pacientes mais suscetível a complicações e morte.^{9,10} A categorização dos pacientes quanto ao seu risco foi introduzida com sucesso na prática assistencial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e embasou a construção de uma linha de melhoria de qualidade assistencial aos pacientes de alto risco.^{9,10} A presente dissertação representa uma continuidade na busca da identificação dos pacientes mais vulneráveis a apresentar complicações em diferentes sistemas, como aqueles relacionados ao sistema neurológico.

Delirium Pós-Operatório (DPO) é um estado confusional agudo que se desenvolve no decorrer de algumas horas ou dias, com incidência em até uma semana após um procedimento anestésico-cirúrgico.^{1,11} Delirium é a complicação mais frequente em pacientes com idade superior a 65 anos submetidos à cirurgia,¹² e sua incidência pode ser de até 50% em pacientes vulneráveis.¹³ Embora a fisiopatologia do DPO não esteja completamente esclarecida,¹⁴ é provável que esta comorbidade seja decorrente da interação de fatores predisponentes e precipitantes com a vulnerabilidade dos indivíduos.¹

Múltiplos fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento de DPO, dos quais os mais importantes são os seguintes: demência pré-operatória,^{15,16} déficit cognitivo pré-operatório,¹⁶ fragilidade,¹⁷ idade,^{15,18} admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no pós-operatório,^{19,20} presença de comorbidades,²¹ e transtornos psiquiátricos.²²

Além disso, as consequências do DPO são significativas em curto e longo prazo para os pacientes que apresentam esta complicação. Esta comorbidade está associada independentemente com aumento do tempo de internação,^{18,23-26} maior número de complicações pós-operatórias,^{18,23,24} aumento da mortalidade intra-hospitalar,²⁴ aumento da mortalidade em 30 dias,^{15,27} aumento dos custos,²⁸ alta para instituições de longa permanência,^{15,24,26} incidência de demência ou déficit cognitivo permanente,¹⁶ menor recuperação funcional,^{27,29} menor sobrevida a longo prazo após a alta^{18,26,27,30,31} e readmissão após a alta.¹⁵

Medidas multicomponentes provaram ser efetivas na redução da incidência de DPO; portanto, esta é uma complicação prevenível em até 40% dos casos.³²⁻³⁴ Estas medidas são recomendadas internacionalmente para reduzir o impacto desta comorbidade nos pacientes cirúrgicos.³⁵ Profissionais de saúde envolvidos no perioperatório deveriam identificar os pacientes de maior risco para implementar estas medidas, uma vez que instituí-las para todos os pacientes, independente do risco, pode não ser factível.³⁵ Múltiplos modelos preditivos de DPO foram desenvolvidos, com o objetivo de identificar os pacientes de maior risco em grupos específicos de procedimentos. Todavia, nenhum modelo até o momento foi desenvolvido utilizando uma população identificada no pré-operatório como de alto risco para morte hospitalar em até 30 dias.³⁶⁻⁴⁴

Recentemente, o Aprendizado de Máquina (AM) tem sido utilizado para analisar dados biomédicos e criar modelos preditivos para auxiliar na tomada de decisão por profissionais de saúde e pacientes.⁴⁵ Esta abordagem permite utilizar ferramentas estatísticas e computacionais poderosas para analisar e encontrar relações complexas dentro de conjuntos de dados biomédicos.^{45,46} Além de possibilitar a análise multidimensional das relações entre os dados, algoritmos de AM podem ser incorporados em sistemas de gestão hospitalar ou em aplicativos móveis para serem utilizados na prática clínica e auxiliar na tomada de decisão. Além disso, em países em desenvolvimento, o uso destas ferramentas para identificar pacientes de alto risco de complicações, como DPO, de forma automática pode favorecer um direcionamento de cuidado perioperatório na tentativa de prevenir sua ocorrência.^{47,48}

Portanto, a presente dissertação apresenta a construção de modelos baseados em AM para a identificação dos pacientes mais suscetíveis a delirium em uma coorte de pacientes de alto risco submetidos a cirurgias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Trabalhamos com a hipótese conceitual de que um modelo de AM, que incorpora fatores predisponentes e precipitantes para ocorrência de delirium pós-operatório, desenvolvido e validado em uma coorte de pacientes de alto risco submetidos a cirurgias não cardíacas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, é capaz de predizer DPO com bom desempenho.

O produto desta dissertação é o artigo intitulado: Developing and Validating a Machine Learning Ensemble Model to Predict Postoperative Delirium in a High-Risk Surgical Patient Cohort: A Feasible Approach for Low-Middle Income Country Scenarios.

Submetido à revista: Anesthesia & Analgesia

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

A estratégia de busca dos termos encontra-se no anexo 1. A busca foi realizada com base na hipótese no formato PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) a seguir: Em pacientes adultos submetidos a cirurgias não cardíacas, modelos preditivos de delirium pós-operatório são capazes de prever a ocorrência deste evento com bom desempenho. Abaixo, a tabela resume a busca por combinação dos termos utilizados. Além das referências encontradas no mecanismo de busca, também foram utilizadas referências a partir dos artigos revisados. Em mecanismos de busca latino-americanos, também foram utilizadas as expressões em português e espanhol para busca. Os termos utilizados encontram-se no anexo 1. Foram realizadas buscas para encontrar os *Medical Subject Headings (MeSH)* de cada termo e após seu Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) correlato. Para alguns termos também foram incluídas grafias diferentes, como *anesthesia e anaesthesia*, por exemplo.

Em relação à população, optou-se por não restringir os estudos exclusivamente à população idosa, uma vez que diferentes procedimentos cirúrgicos e condições clínicas podem favorecer a ocorrência de delirium em populações jovens. Além disso, também não se restringiu a busca por procedimentos exclusivamente não cardíacos, uma vez que modelos de predição para cirurgia cardíaca podem ser úteis para elaboração deste projeto. Foram identificados diversos estudos que caracterizaram populações sob risco e estes riscos serão descritos nas seções seguintes.

Inicialmente, buscaram-se todas as publicações que correlacionavam anestesia ou cirurgia com delirium, ou disfunção cognitiva ou desordens cognitivas (Busca 1, Tabela 1). Esta busca resultou num número expressivamente alto de resultados. Todos os resultados encontrados no PUBMED foram avaliados através do título e resumo. Referências que apresentavam incidência e prevalência do transtorno, assim como revisões sistemáticas e revisões de autores sabidamente estudiosos sobre o tema foram incluídas para caracterização do problema. Muitas referências apresentavam temática semelhante, como por exemplo, a incidência de delirium pós-

operatório após tipos específicos de procedimentos. Nestes casos, foram selecionados trabalhos que avaliassem grandes populações, que representassem grupos de procedimentos que não houvessem sido incluídos nesta revisão e aqueles que desenvolveram modelos de risco ou que fizeram análise multivariada dos fatores de risco.

Em seguida buscaram-se referências que associassem delirium ou transtornos cognitivos ao período perioperatório (Busca 2, Tabela 1). Foram selecionados estudos que fizessem caracterização do problema, identificação de fatores de risco e instituição de medidas preventivas. Foram excluídos estudos que já tivessem sido incluídos ou aqueles que descreviam fatores de risco que já tivessem sido citados na busca anterior.

Após, foram localizados estudos que descrevessem a elaboração de modelos preditivos utilizando aprendizado de máquina ou modelos estatísticos tradicionais (Busca 3, Tabela 1). Foram incluídos todos os estudos encontrados que desenvolveram algum modelo de risco para populações cirúrgicas não cardíacas. A descrição dos estudos individualmente é realizada em seção específica. Estudos que descrevessem modelos preditivos em pacientes clínicos, transplantes e admitidos em UTI sem relação com cirurgia foram excluídos. Foi incluída uma revisão sobre AM e sua aplicação no perioperatório.

Para fins de avaliação da gravidade do problema, também foram buscados estudos que associassem delirium com mortalidade (Busca 4, Tabela 1), foram selecionados estudos que mostraram associação ou que avaliaram mortalidade e delirium pós-operatórios. Além disso, uma busca com termos associados à administração hospitalar foi realizada (Busca 5, Tabela 1) para avaliar possíveis medidas institucionais para identificar e reduzir os riscos dos pacientes. Também foram incluídas recomendações de sociedades internacionais identificadas nas referências dos trabalhos incluídos.

Tabela 1. Estratégia para localizar referências bibliográficas por termos agrupados do MEDLINE.

Busca 1.				
(((("Anesthesia"[MeSH] OR "Anaesthesia" OR "Anestesia") OR ("Surgical Procedures, Operative"[MeSH] OR "surgery"[Subheading])) AND ("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH])))				
MEDLINE	SciELO	LILACS	CAPES	Selecionados
12578	54	7342	6935	42
Busca 2.				
(("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Perioperative Care"[MeSH] OR "Perioperative Medicine"[MeSH] OR "Perioperative Period"[MeSH] OR "Postoperative Care"[MeSH] OR "Postoperative Cognitive Complications"[MeSH] OR "Postoperative Complications"[MeSH] OR "Postoperative Period"[MeSH] OR "Preoperative Care"[MeSH] OR "Preoperative Period"[MeSH]))				
MEDLINE	SciELO	LILACS	CAPES	Selecionados
5286	17	4202	21	37
Busca 3.				
(("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Artificial Intelligence"[MeSH] OR "Deep Learning"[MeSH] OR "Machine Learning"[MeSH] OR "Models, Statistical"[MeSH] OR "Precision Medicine"[MeSH] OR "Predictive model" OR "Supervised Machine Learning"[MeSH]) AND (((("Anesthesia"[MeSH] OR "Anaesthesia" OR "Anestesia") OR ("Surgical Procedures, Operative"[MeSH] OR "surgery"[Subheading]))				
MEDLINE	SciELO	LILACS	CAPES	Selecionados
397	0	0	0	17
Busca 4.				
(("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Mortality"[MeSH] OR "mortality"[Subheading]))				
MEDLINE	SciELO	LILACS	CAPES	Selecionados
5653	0	0	21	15
Busca 5.				
(("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Hospital Administration"[MeSH] OR "organization and administration"[Subheading] OR "Organization and Administration"[MeSH]) AND ((("Anesthesia"[MeSH] OR "Anaesthesia" OR "Anestesia") OR ("Surgical Procedures, Operative"[MeSH] OR "surgery"[Subheading]))				
MEDLINE	SciELO	LILACS	CAPES	Selecionados
1275	0	0	0	11

2.2 DELIRIUM PÓS-OPERATÓRIO

2.2.1 Definição

Delirium é um estado confusional agudo que se desenvolve no decorrer de algumas horas ou dias. Pode ocorrer após insultos sistêmicos e desta forma pode ser

considerado como um marcador do cérebro vulnerável, com reserva diminuída para resistir a fatores nocivos externos.¹ Caracteriza-se por ter curso flutuante e pode ser hipoativo, hiperativo ou misto. O diagnóstico de Delirium é clínico; e esta condição, especialmente na forma hipoativa, pode passar despercebida durante a internação hospitalar.^{1,49}

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição (DSM-V), os critérios diagnósticos de Delirium são os seguintes: a) perturbação da atenção e da consciência; b) desenvolvimento dos sintomas em breve período de tempo, com oscilação da gravidade ao longo do dia; c) perturbação adicional da cognição; d) os sintomas não são explicados por outros quadros; e) avaliação clínica exclui intoxicação ou abstinência de substância como causas da enfermidade.⁴⁹ Os sintomas podem cursar com capacidade reduzida de manter e mudar a atenção, menor orientação para o ambiente, déficits de memória, desorientação, déficits de linguagem, redução da capacidade visual da percepção, alterações do ciclo sono-vigília, alucinações, ilusões, distúrbios psicomotores, comportamento inapropriado e labilidade emocional.^{1,49}

O termo Delirium Pós-Operatório não consta dos subtipos do DSM-V.⁴⁹ Evered et al.¹¹ sugerem que Delirium Pós-Operatório seja considerado como uma categoria específica na terminologia desse manual. Desta forma, anestesia e cirurgia seriam identificadas como potenciais fatores precipitantes de delirium. O termo pós-operatório tornar-se-ia um especificador do Delirium, quando outras causas fossem excluídas. Para fins de caracterização do quadro, os autores sugerem que o Delirium Pós-Operatório seja definido como aquele que ocorre em até uma semana após o procedimento anestésico-cirúrgico, ou até a alta hospitalar (o que ocorrer primeiro) e preencha os critérios do DSM-V. Além disso, os autores sugerem que sejam considerados para o diagnóstico os seguintes fatores para caracterização do quadro: vulnerabilidades prévias (uso drogas ou álcool, demência ou delirium prévio ao procedimento), efeitos persistentes de medicamentos, distúrbios fisiológicos (alterações metabólicas, hipóxia, distúrbios eletrolíticos, infecção, etc.), intervalo lúcido entre o despertar e o episódio (não mandatário).¹¹

2.2.2 Fisiopatologia

De acordo com Inouye, Westendorp e Saczynski,¹ delirium pode ser considerado como uma insuficiência aguda cerebral, uma síndrome multifatorial análoga à insuficiência cardíaca aguda. Seu desenvolvimento depende de inter-relações complexas entre pacientes vulneráveis, fatores predisponentes e exposição a fatores precipitantes (Figura 1). Além disso, cada episódio de delirium em um indivíduo pode ter um conjunto de fatores contribuintes e mecanismos subjacentes específicos.¹

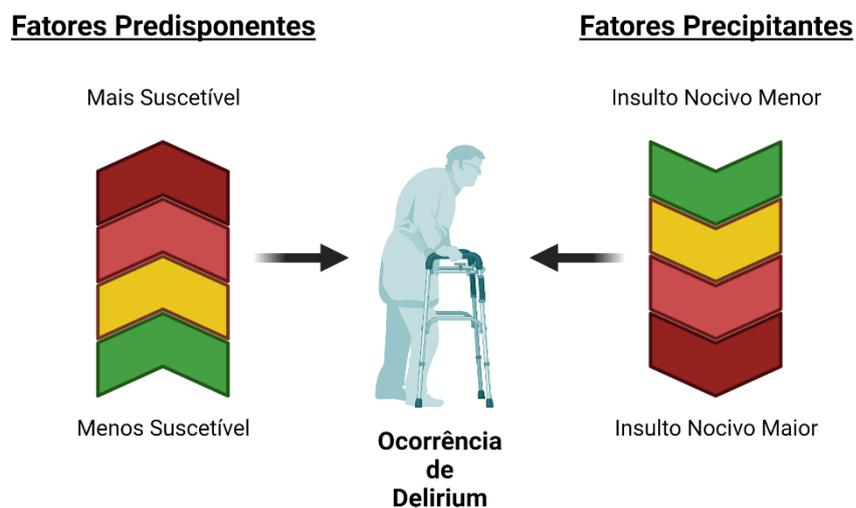


Figura 1. Mecanismo proposto por Inouye, Westendorp, Saczynski para o desenvolvimento de Delirium. Pacientes mais suscetíveis podem desenvolver Delirium com insultos nocivos menores, enquanto pacientes menos suscetíveis necessitam de insultos maiores para a ocorrência de Delirium. Adaptado pelo autor da referência 1. Criado com Biorender.com

Esses autores¹ sugerem que fatores predisponentes podem ser considerados os seguintes: demência, disfunção cognitiva, história de delirium, disfunção funcional, redução da acuidade visual e auditiva, comorbidades ou doença grave, depressão, histórico de acidente isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral, abuso de álcool, idade avançada (≥ 75 anos). Como fatores precipitantes, os autores sugerem os seguintes: uso de medicamentos (polifarmácia, drogas psicoativas, sedativos ou

hipnóticos), contenção física, sondagem vesical, aumento da ureia sérica, albumina sérica anormal, alterações no sódio, glicose e potássio, acidose metabólica, infecção, eventos iatrogênicos, cirurgia aórtica, cirurgia torácica não cardíaca, neurocirurgia, trauma, internação de urgência, coma. ¹

Em revisão narrativa, José R. Maldonado¹⁴ descreve as diferentes hipóteses da fisiopatologia do Delirium. Embora a fisiopatologia não seja completamente compreendida, múltiplas teorias tentam explicar os possíveis mecanismos subjacentes desta comorbidade. O autor sugere que as teorias propostas são complementares no desenvolvimento do Delirium. ¹⁴ Um breve resumo das teorias é descrito a seguir:

a. *Hipótese neuro inflamatória*: esta teoria propõe que uma inflamação aguda periférica (sepse, cirúrgica, traumática etc.) induz a ativação de células do parênquima cerebral e a expressão de citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central.⁵⁰ Desta forma, esta hipótese sugere que o Delirium seja uma manifestação central de uma doença periférica capaz de cruzar a barreira hematoencefálica.⁵¹ Além do mecanismo pró-inflamatório central, pode haver alteração da perfusão capilar induzida pela inflamação e edema perivascular que resulta em menor perfusão e difusão de oxigênio dificultada. Este efeito pode levar a eventos micro circulatórios isquêmicos. Além disso, processos inflamatórios podem levar a problemas na síntese e liberação de neurotransmissores na fenda sináptica.¹⁴

b. *Hipótese do envelhecimento neuronal*: um idoso funcional mantém sua saúde na terceira idade, mas torna-se vulnerável ao estresse e às doenças por redução de sua reserva fisiológica.¹⁴ Além disso, o envelhecimento está associado a alterações do parênquima e função cerebral.⁵² Existe relação entre demência e delirium, uma vez que pacientes com demência estão mais propensos a desenvolverem delirium e pacientes com delirium tem risco aumentado de declínio cognitivo.⁵³ Pacientes idosos estão mais propensos a produzirem processos inflamatórios crônicos que podem contribuir para o desenvolvimento de Delirium.⁵⁴ Outros fatores associados ao envelhecimento como menor reserva cognitiva, menor capacidade metabólica, aumento da sensibilidade a medicações, menor limiar de tolerância a medicações anticolinérgicas também pode estar associado ao desenvolvimento de Delirium nesta população.¹⁴

c. *Hipótese do estresse oxidativo*: A produção de formas reativas de oxigênio e a redução da atividade de mecanismos antioxidantes causa lesão nos tecidos e, conseqüentemente, leva à disfunção cerebral.⁵⁵ Estresse oxidativo também está associado a desregulação de neurotransmissores que podem estar envolvidos no agravamento da lesão e no desenvolvimento dos sintomas de delirium.^{14,56}

d. *Hipótese dos neurotransmissores*: esta teoria foi desenvolvida para explicar o delirium secundário a alterações no sistema colinérgico.⁵⁶ Sugere-se que o delirium seja uma doença psiquiátrica temporária secundária à redução da transmissão colinérgica central, combinada com aumento da transmissão dopaminérgica.⁵⁷ As alterações de neurotransmissores mais comumente associada a delirium são a redução da acetilcolina; liberação excessiva de dopamina, norepinefrina e glutamato; e alterações na liberação de serotonina, histamina e Ácido Gama-Aminobutírico.⁵¹ Estas alterações podem ser secundárias ao envelhecimento ou à inflamação sistêmica. Além disso, o estresse oxidativo contribui para alterações de neurotransmissores no sistema nervoso central, o que corrobora para mecanismos complementares nestes processos.¹⁴

e. *Hipótese neuroendócrina*: esta hipótese sugere que o delirium represente uma reação ao estresse agudo, mediada por níveis anormalmente altos de glicocorticóides.¹⁴ Este hormônio leva a vulnerabilidade neuronal, aumentando a atividade inflamatória destas células após insultos.⁵⁸ Disfunção do hipocampo ocorre durante o estresse metabólico, resultando em delirium.⁵⁹ Esta região está envolvida na regulação da liberação de glicocorticoides pela adrenal; todavia, em situações de estresse, o hipocampo reduz sua inibição sobre o eixo que regula a liberação de glicocorticoides, resultando e aumento incremental deste hormônio.¹⁴

f. *Hipótese da desregulação diurna ou da desregulação da melatonina*: esta teoria sugere que alterações no hábito de sono e no ciclo sono-vigília dos pacientes pode causar delirium.⁵¹ A disfunção pode ser causada por excessiva exposição à luz, fragmentação do sono e desorganização do sono. Estes fatores estão associados à secreção de melatonina.^{60,61} O efeito da privação de sono pode ser cumulativo, desta forma pacientes com redução ou disfunção do sono por vários dias podem sofrer alterações de memória e delirium.⁶² Além do mecanismo regulatório do ciclo circadiano, a melatonina também tem efeitos antioxidantes, antiapoptótico, anti-

inflamatório e antinociceptivo.⁶¹ Associado a estes eventos, interleucinas podem levar a distúrbios do sono, assim como a secreção de cortisol pode ser afetada pelos distúrbios do sono.^{14,62}

g. *Hipótese da desconexão de redes neurais*: esta hipótese sugere que a heterogeneidade do delirium é mais bem explicada pela ação de diversos fatores sobre sistemas neuroquímicos cerebrais. Desta forma, fatores que afetam diferentes projeções específicas de neurotransmissores, devido ao envelhecimento, doenças ou agentes farmacológicos, irão desencadear diferentes subtipos de delirium.⁶³ Dois sistemas são inicialmente identificados como os mais acometidos: o sistema colinérgico e o sistema gabaérgico.¹⁴ Desta forma, esta teoria propõe que o delirium seja resultado de uma disfunção aguda na conectividade das redes neurais cerebrais. Também sugere que dois fatores importantes sejam determinantes para a ocorrência de delirium: a conectividade das redes neurais na linha de base (influenciada pela idade, função cognitiva basal) e os níveis de tônus inibitório (influenciada por anormalidades metabólicas, privação do sono, infecção, inflamação e medicamentos).⁶⁴ A forma como as diferentes redes neurais são afetadas define as características do delirium (hipoativo, hiperativo, misto).¹⁴

2.2.3 Incidência de Delirium Pós-Operatório

A incidência de delirium pós-operatório é bastante variável entre os estudos. Esse fato pode ser atribuído às diferenças entre os procedimentos e à forma de diagnóstico utilizado. A prevalência de Delirium na admissão de pacientes geriátricos internados em unidades clínicas está entre 18% e 35%. A incidência de Delirium na internação clínica de pacientes geriátricos está entre 11% e 14%. Todavia, em pacientes geriátricos admitidos em unidades de internações pós cirúrgicas, a incidência pode variar de 13% até 50% em unidades cirúrgicas não cardíaca.¹ A incidência de delirium pós-operatório pode variar conforme o procedimento realizado (Tabela 1). Em procedimentos não eletivos em pacientes com idades superiores a 65 anos, Dworsky encontrou uma incidência média de 4,1%.²⁴ Todavia, em população semelhante, submetida a cirurgia em caráter de urgência, Saravana-Bawan encontrou uma incidência de 22,7%.²⁰ Em duas coortes de pacientes admitidos em UTIs na Holanda, Boogaard³⁶ encontrou incidências de 25,5% e 31,1% de delirium durante a internação; todavia, nem todos os pacientes estavam no pós operatório.³⁶

Em recente revisão sistemática,⁶⁵ os autores encontraram uma incidência média de Delirium Pós-Operatório de 24% (IC95% 20%-29%). Os autores categorizaram os procedimentos por especialidades, excetuando-se cirurgia cardíaca, e encontraram as seguintes incidências: múltiplas especialidades 23% (IC95% 15%-31%), cirurgia ortopédica 27% (IC95% 20%-33%), cirurgia oncológica 19% (IC95% 15%-22%).⁶⁵

Tabela 2. Incidência de Delirium Pós-Operatório de Acordo com a Especialidade Cirúrgica e o Tipo de Procedimento.

Especialidades e Tipos de Procedimento	Incidência de Delirium	Referência
Ortopedia	27%	65
Prótese de Quadril ou Joelho	6,7%	23
Fratura do Colo do Fêmur	14,3%	44
Fratura do Colo do Fêmur	42%	66
Fratura de Colo de Fêmur em Pacientes Centenários	52,3%	13
Cirurgia para Metástases Ósseas	9%	22
Cirurgia Geral		
Procedimentos abdominais em geral	43,75%	67
Gastrectomia	4,5%	18
Cirurgia Cardíaca	17%	38
	34%	68
Troca Valvar Percutânea	21%	26
Cirurgia Torácica	6,7%	39
Neurocirurgia		
Implante de Estimulador para Tratamento de Doença de Parkinson	20,52%	43
Microcirurgia Vascular Descompressiva	24,2%	42
Pacientes Neurocirúrgicos Encaminhados à UTI no Pós-Operatório Imediato	42,2%	41
Cirurgia Oncológica	19%	65

Cirurgia Oncológica com Reconstrução de Cabeça e Pescoço	26%	37
Cirurgia Vascular em Geral	4,8%	40
Amputação de Membro	31%	69
Amputação de Membro	16,7%	40
Cirurgia Aberta da Aorta	15,1%	40

2.2.4 Fatores de Risco

Diversos estudos avaliaram os fatores de risco para desenvolvimento de Delirium Pós-operatório. Inouye propõe que a ocorrência de Delirium seja resultado da interação de fatores precipitantes e predisponentes em paciente suscetíveis.¹ Fatores independentemente associados à ocorrência de Delirium Pós-Operatório estão descritos na tabela 3 e esquematizados na Figura 2.

Tabela 3. Fatores Predisponentes e Precipitantes de Delirium Pós-Operatório.*

Predisponentes	Precipitantes
Demência	Admissão em UTI
Déficit cognitivo	Procedimentos de urgência
Idade	Tempo de internação hospitalar
Fragilidade	Infecção
Dependência funcional	Sondagem vesical de demora
Estado nutricional	Duração do procedimento
Comorbidades	Analgesia pós-operatória insuficiente
Transtornos psiquiátricos	Cirurgia de grande porte
ASA-PS >2	Medicamentos
Alcoolismo	Contenção física
Déficit visual e/ou auditivo	Alterações metabólicas e eletrolíticas
Histórico de delirium	Coma
Acidente Vascular Cerebral	

*Independentemente associados por análise multivariada em estudos de coorte, conforme descrito no texto. Traduzido e adaptado de Inouye et al¹

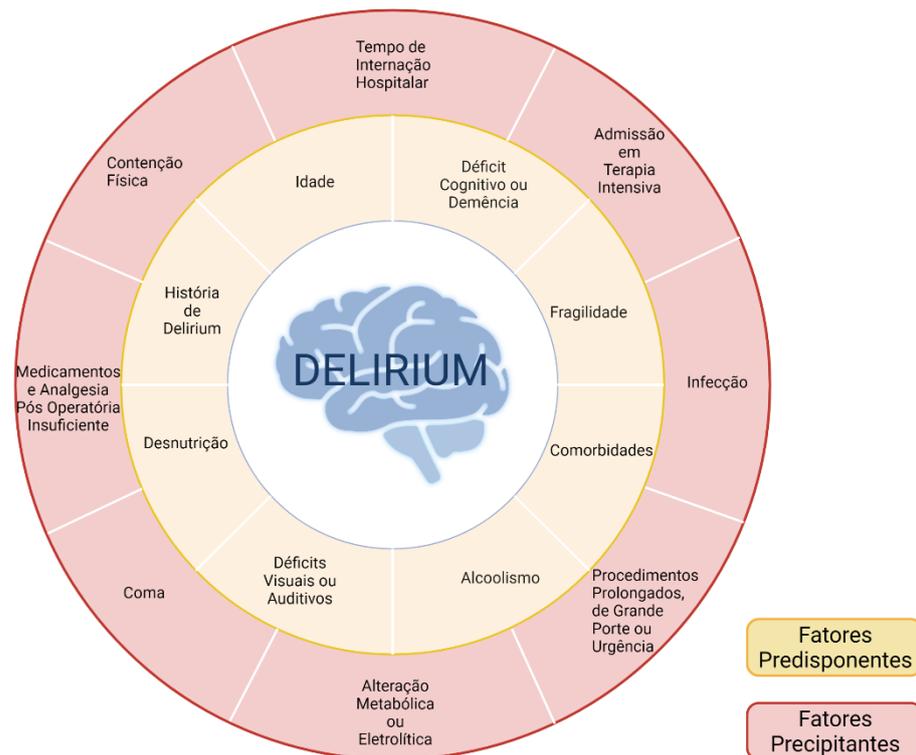


Figura 2. Fatores Predisponentes e Precipitantes de Delírium. Elaborada com Biorender.com

2.2.5 Fatores Predisponentes

Demência ou déficit cognitivo pré-operatórios são dois dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de delírium pós-operatório.¹⁵ Embora a relação entre Demência e Delírium sejam evidentes, seu efeito causa-consequência, ainda não foi elucidado. Provavelmente, esta interação seja decorrente de vulnerabilidades do cérebro de pacientes com demência que podem predispor ao desenvolvimento de Delírium.⁷⁰ Em coorte de pacientes idosos submetidos a cirurgia na Clínica Mayo,¹⁶ a presença de demência ou déficit cognitivo no pré-operatório esteve associada delírium no pós-operatório (OR 2,53, IC95% 1,52-4,21, $p < 0,001$).¹⁶ Da mesma forma, Harris et al⁶⁶ encontrou associação entre demência pré-operatória (OR 2,98, IC95% 1,74-5,14) e incapacidade para assinar o termo de consentimento (OR 2,5, IC95% 1,47-4,27) com Delírium Pós-Operatório.⁶⁶ Em pacientes submetidos a cirurgia de quadril que apresentavam demência pré-operatória, Delírium Pós-Operatório ocorreu com maior frequência nas duas coortes (OR 3,12, IC95% 1,97-4,96)⁷¹ e (OR 2,75)⁷². A

ocorrência de Delirium Pós-Operatório em pacientes que apresentam Demência contribui para aumento da mortalidade nesta população (OR 2,25, $p < 0,001$).

Além da presença de demência, déficit cognitivo identificado em pacientes submetidos a cirurgias abdominais, que foram avaliados no pré-operatório através do Miniexame do Estado Mental (MEEM), também esteve associado à maior incidência de Delirium Pós-operatório (OR 1,33, IC95% 1,04-1,71).⁶⁷ Recente estudo⁷³ avaliou 21666 pacientes com idades ≥ 65 anos submetidos a cirurgia na Universidade de Washington e encontrou uma prevalência de déficit cognitivo de 23,5%. As especialidades cirúrgicas com maior proporção de pacientes com déficit cognitivo foram a cirurgia vascular (33%) e a neurocirurgia (28%); as especialidades com menor proporção, foram a ortopedia (19%), ginecologia (20%) e cirurgia plástica (20%). Os fatores preditores de déficit cognitivo foram os seguintes: pacientes não caucasianos (OR 2,33, IC95% 2,06-2,64, $p < 0,0001$), independência funcional prejudicada (índice de Barthel < 100 , OR 1,85, IC95% 1,72-2,00, $p < 0,0001$), capacidade funcional < 4 Equivalente Metabólico da Tarefa (METs) (OR 1,57, IC95% 1,46-1,7, $p < 0,0001$), baixo índice de massa corporal (IMC) e idade avançada (OR 1,7 para cada 10 anos acima de 65 anos, IC95% 1,61-1,79, $p < 0,0001$).⁷³

Em uma população de pacientes cirúrgicos da África do Sul, uma amostra de pacientes de países em desenvolvimento, Amado et al.⁷⁴ investigou a prevalência de disfunção cognitiva pré-operatória em pacientes idosos submetidos a cirurgia não cardíaca. Esta autora observou uma prevalência de 57,2% de disfunção cognitiva avaliada através do Mini-Cog. Os autores encontraram uma associação entre déficit cognitivo e baixa escolaridade ($p = 0,001$), grau de complexidade da atividade laboral ($p = 0,003$) e uma fraca correlação entre déficit cognitivo e fragilidade ($r_s = -0,30$, $p < 0,0001$).⁷⁴ Observa-se, portanto, que os mesmos fatores associados à ocorrência de Delirium Pós-Operatório, de forma independente, também estão associados de forma independente ao déficit cognitivo pré-operatórios em populações idosas. Além disso, amostras de países em desenvolvimento podem ter uma prevalência superior àquela de países desenvolvidos, representando, possivelmente, uma população de maior risco para ambas as comorbidades.

Fragilidade pré-operatória também é associada ao desenvolvimento de Delirium Pós-operatório (RR 18,3, IC95% 2,1-161,8, $p = 0,009$).¹⁷ Esta condição é

definida como uma síndrome de pacientes idosos caracterizada por declínio da reserva e função de sistemas fisiológicos múltiplos relacionados à idade; e está associada à ocorrência de múltiplos desfechos negativos nesta população.⁷⁵ Em pacientes submetidos a cirurgias de urgência ou emergência, a presença de fragilidade no pré-operatório esteve associada à ocorrência de Delirium Pós-Operatório (OR 4,5, IC95% 1,76-11,50).²⁰ Além disso, pacientes submetidos a cirurgia do quadril que apresentavam dependência funcional pré-operatória, uma das consequências da fragilidade, ou que estavam acamados no pós-operatório também apresentaram associação independente com Delirium Pós-Operatório.¹⁵ A investigação de fragilidade no pré-operatório de pacientes submetidos a cirurgia de coluna, através de aplicação de escala validada, mostrou que a presença de um escore positivo para fragilidade esteve associada à ocorrência de Delirium Pós-Operatório (OR 6,6, IC95% 1,96-21,9, $p=0,002$). Além disto, neste estudo, também estiveram associados à ocorrência de Delirium Pós-Operatório a fluência verbal reduzida (OR 1,08, IC95% 1,01-1,51, $p=0,036$) e o grau de invasão da cirurgia (OR 2,69, IC95% 1,31-5,5, $p=0,007$).⁷⁶ Por fim, em metanálise⁷⁷ que incluiu nove estudos que investigaram a associação entre fragilidade e delirium pós-operatório, os autores encontraram uma associação importante entre fragilidade e delirium pós-operatório (OR 2,14, IC95% 1,43-3,19).⁷⁷

Idade avançada foi associada a Delirium Pós-operatório em estudos observacionais.^{15,18,68,78} Embora a ocorrência de Delirium seja baixa na população extra-hospitalar, em torno de 1-2%, sua prevalência aumenta com a idade nesta população, chegando a 14% em pacientes com idade acima de 85 anos. Além disso, em 10 a 30% dos pacientes idosos que procuram as emergências, Delirium é um dos sintomas da admissão.⁷⁰ A idade avançada está associada à ocorrência de praticamente todos os fatores predisponentes de Delirium Pós-Operatório. Além disso, observou-se em coorte⁷⁹ de pacientes submetidos a cirurgia de quadril que a incidência de Delirium Pós-Operatório aumenta conforme a idade ($p<0,001$): 60-69 anos (5,91%), 70-79 anos (17,11%), >80 anos (76,98%).⁷⁹ Em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, foi encontrada associação entre idade e Delirium Pós-Operatório (OR 1,05, IC95% 1,02-1,08).²³ Entretanto, esta associação fica mais evidente conforme a idade avança: 70-79 anos (OR 1,5, IC95% 1,18-1,91) e ≥ 80

anos (OR 2,22, IC95% 1,77-2,79).⁷⁹ Uma metanálise⁸⁰ de pacientes idosos submetidos a cirurgia de quadril encontrou associação bastante significativa entre idades ≥ 70 anos e delirium (OR 3,78, IC95% 2,97-4,8).⁸⁰ Desta forma, parece haver uma relação importante entre idade e ocorrência de delirium, na qual pacientes mais idosos apresentam maior risco do que pacientes menos idosos.

Fica evidente, portanto, que a idade é fator independentemente associado e importante marcador do risco de desenvolvimento de Delirium Pós-Operatório. Deve-se considerar que o número de pacientes idosos submetidos a cirurgias aumenta anualmente. Este efeito está bem descrito em países desenvolvidos, nos quais o envelhecimento da população cirúrgica cresce de forma mais acelerada do que aquela da população em geral.⁸¹ No Brasil, não existem dados públicos que associem procedimentos invasivos e a idade da população; todavia, observando-se os dados disponíveis no DATASUS (tabnet.datasus.gov.br) e IBGE (www.ibge.gov.br) verifica-se que o número de pacientes com idade acima de 60 anos admitidos em instituições hospitalares apresentou aumento de 21,7% para 25,5% entre 2010 e 2017. Neste mesmo período, o crescimento populacional em indivíduos com idade superior a 60 anos em proporção foi de 10,8% para 14,6%. Isto significa que em termos de proporção, o número de pacientes idosos admitidos a hospitais parece acompanhar o envelhecimento da população. Embora não seja possível avaliar independentemente quais pacientes da amostra são cirúrgicos, pressupõe-se que o envelhecimento também deve ocorrer nesta população, aumentando ainda mais o risco de desenvolvimento de delirium pós-operatório ao longo dos anos em hospitais brasileiros.

Outros fatores predisponentes identificados em estudos de coorte, independentemente associados a Delirium Pós-Operatório, foram os seguintes: sexo feminino (OR 0,406, IC95% 0,195-0,844),⁴³ desnutrição (OR 3,1, IC95% 2,19-4,38),⁸⁰ presença de comorbidades (OR 4,4, IC95% 2,3-8,4),^{68,80} hipertensão (OR 1,798; IC95% 1,04-3,08),²³ transtornos psiquiátricos (OR 9,63, IC95% 1,78-21,74),²² depressão pré-operatória (OR 2,31, IC95% 1,37-3,9);⁸² elevação de neopterine (OR 1,26, IC95% 1,1-1,44),⁶⁷ elevação pré-operatória de Interleucina-6 (Diferença média 0,33, IC95% 0,11-0,56),⁸³ ASA-PS > II (OR 1,4, IC95% 1,17-1,67),^{15,79} diabetes insulínica (OR 1,3, IC95% 1,06-1,59),⁷⁹ discrasias sanguíneas (OR 1,27,

IC95% 1,11-1,45),⁷⁹ história prévia de delirium,¹ redução da acuidade visual¹ e auditiva (OR 2,78, IC 95% 1,98-3,9),^{1,80} abuso de álcool,¹ tabagismo (OR 10,5 IC95% 2,8-40,2, p=0,001),⁴⁰ uso de múltiplas medicações⁸⁰ e histórico de acidente vascular cerebral (OR 2,51, IC 1,28-4,91).⁸⁴

2.2.6 Fatores Precipitantes

Fatores precipitantes são aqueles que quando presentes estão associados ao desenvolvimento de Delirium em populações suscetíveis. Dentre estes fatores, a admissão em UTI é um dos fatores de risco mais estudados que está associado a delirium pós-operatório.^{19,20} Além da própria admissão em leito de terapia intensiva, o tempo de permanência também parece ser fator importante. Em pacientes submetidos a esofagectomia, por exemplo, o tempo de permanência em UTI no pós operatório esteve associado à incidência de Delirium Pós-Operatório (OR 1,65, IC95% 1,21-2,25).¹⁹ Em outro estudo com pacientes submetidos a cirurgias abdominais de grande porte, a admissão em UTI no pós operatório também esteve associada a delirium (OR 1,37, IC95% 1,06-1,78).²⁰ Além disso, a admissão em UTI no pós-operatório esteve independentemente associada à ocorrência de delirium em coorte que desenvolveu um modelo preditivo (OR 1,01, IC95% 1,00-1,02, p=0,0005).³⁷ Pacientes submetidos a cirurgias em caráter de urgência (OR 1,37, IC95% 1,06-1,78) ou vítimas de trauma (OR 3,4, IC95% 1,7-6,8) também apresentaram maior incidência de delirium quando admitidos em UTI no Pós-Operatório imediato.^{20,36} Além disso, pacientes que permanecem mais tempo internados no hospital ou em UTI também apresentam maior risco de desenvolverem delirium.^{15,43,80}

O porte do procedimento e o caráter do atendimento também estão relacionados ao desenvolvimento de Delirium Pós-operatório.^{40,85} Embora grande parte dos estudos avaliem grupos de procedimentos específicos, quando são avaliados múltiplos procedimentos observa-se que aqueles com maior trauma cirúrgico estão mais associados ao desenvolvimento de delirium.^{20,40,85} Em procedimentos vasculares, cirurgias abertas de aorta abdominal ou amputação de membros estão significativamente associadas a delirium quando comparadas a outros tipos de procedimentos desta especialidade (OR 14, IC95% 3,9-49,8, p<0,001). Além disso, para os mesmos procedimentos, quando há maior perda sanguínea, pacientes apresentam maior risco de desenvolverem Delirium.^{84,85} Transfusão sanguínea

também está associada à ocorrência de Delirium (OR 1,599, IC95% 1,043-2,451, $p=0,035$).⁴⁴ Quando avaliadas cirurgias abdominais como hérnia ventral ou inguinal e aquelas intraperitoneais, a incidência de delirium esteve associada com aquelas onde o trauma cirúrgico foi mais significativo como cirurgias intestinais (OR 4,74, IC95% 1,86-12,08); cirurgias de vesícula ou via biliar (OR 4,48, IC95% 1,41-14,17) e cirurgia de apêndice (OR 5,26, IC95% 1,4-19,75).²⁰

Outros fatores associados ao desenvolvimento desta comorbidade são citados a seguir: infecção (OR 1,23),⁷² febre (OR 2,425, IC95% 1,093-5,379),⁴¹ uso de sonda vesical no pós-operatório (OR 3,37, IC95% 1,36-8,35),²⁰ tempo prolongado de internação pós-operatório,^{15,80} elevação da proteína C reativa (OR 1,17, IC95% 1,06-1,29),⁴¹ hipoalbuminemia perioperatória (OR 3,316, IC95% 1,539-7,143),⁴¹ uso de maiores doses de opioide no pós operatório imediato (OR 1,05, IC95% 1,01-1,07),²² necessidade de sedativos pós-operatórios (OR 2,794, IC95% 1,248-6,252),⁴¹ uso habitual de medicamentos para dormir,¹⁸ disglicemias (OR 2,8, IC95% 1,5-5,2),²¹ duração do procedimento,⁶⁸ alterações eletrolíticas⁸⁰ e contenção física (OR 14,206, IC95% 6,202-32,539).⁴¹

Verifica-se, portanto, que múltiplos fatores intraoperatórios e pós-operatórios podem estar associados à ocorrência de Delirium. O trauma cirúrgico e a ocorrência de complicações, como infecção, assim como o difícil controle da dor e necessidade de contenção ou sedativos estão associados à ocorrência desta comorbidade. O encaminhamento de pacientes para leitos de UTI também é um fator associado à sua ocorrência. Interessante observar que pacientes de alto risco para mortalidade também estão sujeitos a maior risco de complicações.⁷ Além disso, estes pacientes são mais frequentemente encaminhados a leitos de UTI no pós-operatório.⁴⁷ Desta forma, entende-se que os pacientes de alto risco, grupo constituído de pacientes idosos, com múltiplas comorbidades, submetidos a procedimentos maiores e de urgência são particularmente vulneráveis ao desenvolvimento de delirium. Estes pacientes apresentam múltiplos fatores de risco pré-operatórios, ou predisponentes, e pós-operatórios, ou precipitantes, para ocorrência desta complicação.

2.2.7 Repercussões e Medidas Preventivas

As repercussões do Delirium Pós-Operatório podem ocorrer em curto prazo ou em longo prazo. Entre as repercussões de curto prazo estão o aumento do tempo

de internação,^{18,23-26} associação a maior número de complicações pós-operatórias,^{18,23,24} aumento da mortalidade intra-hospitalar,^{24,79} aumento dos custos,²⁸ aumento das reoperações⁷⁹ e aumento da mortalidade em 30 dias.^{15,27,79} Entre as repercussões de longo prazo, são observadas a alta para instituições de longa permanência,^{15,24,26} incidência de demência ou déficit cognitivo permanente entre 5-12 meses do procedimento,¹⁶ menor recuperação funcional após 1 mês do procedimento,²⁹ maior dependência funcional,²⁷ menor sobrevida a longo prazo^{18,26,27,30,31} e readmissão após a alta.^{15,79} Estes eventos adversos possuem maior força de associação com delirium pós-operatório, se estiverem associados à presença de demência pré-operatória.⁷⁹

A abordagem multicomponente proposta por Inouye et al³³ recomenda que uma equipe multidisciplinar institua medidas de proteção que abordem múltiplos fatores de risco, na tentativa de reduzir a incidência de Delirium durante a internação hospitalar. No estudo original, os autores intervieram em seis fatores: disfunção cognitiva, privação de sono, imobilidade, redução da acuidade visual, redução da acuidade auditiva e desidratação. Estas intervenções apresentaram boa taxa de adesão (87%) e reduziram a incidência de Delirium no grupo intervenção (OR 0,6, IC95% 0,39-0,92).³³ Desde a publicação desta abordagem, foram identificados outros componentes passíveis de intervenção e novos estudos randomizados e controlados foram desenvolvidos para testar a eficácia das intervenções. A seguir serão descritas duas revisões sistemáticas com metanálise que avaliaram a efetividade destas medidas multicomponentes.

Em 2015, Martinez, Tobar e Hill³⁴ publicaram revisão sistemática para avaliar a efetividade de medidas não farmacológicas para prevenção de Delirium. Os autores incluíram 7 estudos, compreendendo 1691 pacientes. Entre as intervenções estudadas estão as seguintes (percentual de publicações): fisioterapia (70%), reorientação (60%), envolvimento da família no cuidado (60%), programas de simulação para evitar privação sensorial (60%), educação da família e profissionais (40%), apenas uma publicação avaliou os medicamentos em uso. A metanálise mostrou redução da incidência de Delirium no grupo intervenção (RR 0,73, IC95% 0,63-0,85). Além disso, houve menor incidência de quedas (RR 0,39, IC95% 0,21-0,72). Para outros desfechos, como duração do delirium, tempo de internação

hospitalar e mortalidade, a intervenção não mostrou benefício estatisticamente significativo.³⁴

Recente revisão sistemática³² avaliou 22 publicações, com 5718 pacientes randomizados, que compraram intervenções multicomponentes com cuidado padrão ou intervenção uni componente para prevenção de Delirium. Muitas publicações estudadas amostraram pacientes de populações cirúrgicas para prevenção de Delirium Pós-Operatório. Os componentes da intervenção estudados foram os seguintes: reorientação (inclusive com uso de objetos familiares), redução da privação sensorial (óculos, aparelhos auditivos), estímulo cognitivo, nutrição e hidratação, identificação de infecção, mobilização, higiene do sono, oxigenação, controle da dor, revisão das medicações, cuidados com diurese e evacuação e avaliação do humor. A mediana de intervenção por estudo foi de seis. As intervenções multicomponentes provavelmente reduzem a incidência de Delirium quando comparadas ao tratamento padrão (RR 0,57, IC95% 0,46-0,71). Não houve diferença na mortalidade em curto e longo prazo. Além disso, estas intervenções também podem estar associadas à redução no tempo de internação hospitalar (diferença média de -1,3 dias, IC95% -2,56- -0,04) e redução de úlcera de pressão (RR 0,48, IC95% 0,26-0,89). Os autores também avaliaram quais intervenções, daquelas descritas anteriormente, estiveram associadas independentemente à redução de Delirium: reorientação (OR 0,32, IC95% 0,11-0,89), estimulação cognitiva (OR 0,45, IC95% 0,21-0,93) e higiene do sono (OR 0,25, IC95% 0,08-0,71) estiveram independentemente associadas; atenção à nutrição e hidratação (OR 0,48, IC95% 0,18-1,26), oxigenação (OR 0,35, IC95% 0,1-1,2) e cuidados com diurese e evacuação (OR 0,55, IC95% 0,23-1,31) sugerem provável redução, mas sem significância estatística possivelmente por tamanho de amostra reduzida. Para as demais intervenções, não é possível fazer afirmativas.³²

2.2.8 Recomendações e Consensos

Conforme discutido nos parágrafos anteriores, Delirium Pós-Operatório é uma complicação altamente prevalente e prevenível em até 40% dos casos com medidas não farmacológicas de baixo custo. Todavia, nem todas as instituições de saúde possuem protocolos para reduzir o impacto desta comorbidade. Delirium representa um dos eventos adversos preveníveis mais comuns entre pessoas idosas. Esta doença preenche critérios predefinidos para servir de indicador da qualidade da

assistência prestada pelas instituições: é uma condição comum, frequentemente iatrogênica e interligada com o processo de cuidado.⁷⁰ Considerando estes aspectos, entidades internacionais publicaram recomendações e consensos recentes com medidas para reduzir os riscos dos pacientes submetidos a cirurgia. A seguir serão revisadas duas recomendações recentes sobre Delirium Pós-Operatório e um consenso de experts que resumiu as medidas para torná-las mais factíveis.

No ano de 2018, Berger et al.⁸⁶ publicaram recomendações de melhores práticas para a saúde do cérebro no pós-operatório focadas em Transtornos Neurocognitivos Perioperatórios (*Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group*). Os autores propõem que pacientes com idade superior a 65 anos devem ser informados do risco de transtornos neurocognitivos perioperatórios e seus efeitos a curto e longo prazo. Além disso, essa população e qualquer população com fatores de risco para transtornos cognitivos pré-operatórios deveriam ter sua cognição avaliada por ferramentas objetivas e breves no pré-operatório (Mini-Cog, Miniexame do Estado Mental, *Montreal Cognitive Assessment*, por exemplo). Outra recomendação refere-se à abordagem anestésica do intraoperatório em pacientes de risco. Propõe-se que estes pacientes devem ter sua anestesia guiada pela Concentração Alveolar Mínima ajustada para a idade, devem ter sua perfusão cerebral mantida e receber monitorização baseada no processamento do eletroencefalograma para titulação dos anestésicos. Os autores concluem suas recomendações, à época, sugerindo que mais estudos seriam necessários para avaliar a eficácia, factibilidade e custo-efetividade de estratégias para avaliação de desfechos cognitivos pós-operatórios.⁸⁶

Hughes et al.³⁵ publicaram recomendações para prevenção de Delirium Pós-Operatório no ano de 2020 (*American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention*). As recomendações deste consenso serão descritas a seguir:³⁵

a. Hospitais e Sistemas de Saúde devem desenvolver processos para reduzir a incidência e as consequências do Delirium Pós-Operatório através de um processo de melhoria de qualidade iterativo e multidisciplinar;

- b. Profissionais de saúde devem identificar pacientes cirúrgicos de alto risco para o desenvolvimento de Delirium Pós-Operatório;
- c. Pacientes, identificados como de alto risco, devem ser informados de seu risco;
- d. Hospitais e Sistemas de Saúde devem desenvolver um processo para avaliar o risco de Delirium Pós-Operatório em pacientes idosos de alto risco;
- e. Intervenção não farmacológica multicomponente devem ser empregadas para prevenção de Delirium Pós-Operatório em pacientes idosos de alto risco;
- f. Deve-se minimizar o uso de medicamentos conhecidamente associados ao aumento do risco de Delirium Pós-Operatório em pacientes cirúrgicos idosos de alto risco;
- g. Não existem evidências suficientes para recomendar o uso de monitorização com eletroencefalograma processado em pacientes idosos de alto risco submetidos à cirurgia para redução de Delirium Pós-Operatório;
- h. Não há evidências suficientes para recomendar um agente anestésico específico ou dose para reduzir o risco de Delirium Pós-Operatório;
- i. Não há evidência suficiente para recomendar anestesia regional como técnica anestésica principal para reduzir o risco de Delirium Pós-Operatório;
- j. O controle da dor pós-operatória deve ser otimizado para reduzir o risco de Delirium Pós-Operatório;
- k. Não existem evidências suficientes para recomendar a administração profilática de medicamentos para reduzir o risco de Delirium Pós-Operatório;
- l. Deve-se utilizar protocolos que incluam dexmedetomidina para sedação de pacientes que necessitem de ventilação mecânica admitidos em Unidades de Terapia Intensiva no pós-operatório

Peden et al.¹² realizaram revisão das mais recentes recomendações para prevenção de Delirium Pós-Operatório, inclusive das duas recomendações citadas anteriormente. O objetivo desta revisão foi encontrar um consenso sobre um número reduzido de recomendações práticas para implementação no perioperatório por anestesistas e demais profissionais de saúde envolvidos. Os autores encontraram 88 recomendações de melhores práticas em oito publicações. Foram selecionadas seis

recomendações baseadas no grau de evidência e no impacto e factibilidade para implementação. As recomendações foram as seguintes:¹²

a. Um time multidisciplinar que inclua anesthesiologistas, cirurgiões, enfermeiras, farmacêuticos e geriatras deve trabalhar junto para produzir programas de treinamento e educação para identificar fatores de risco de Delirium e outros Transtornos Cognitivos Perioperatórios, discutir os riscos de Delirium e implementar técnicas para minimizar o desenvolvimento de delirium com pacientes e suas famílias e atender pacientes com delirium;

b. Pacientes sob risco devem ser rastreados na linha de base para transtornos cognitivos com o uso de ferramentas validadas e adicionalmente fatores de risco pré-operatórios para Transtornos Cognitivos Perioperatórios devem ser pesquisados;

c. Com o uso de uma ferramenta de avaliação validada: pacientes cirúrgicos idosos devem ser monitorados antes de cirurgias de urgência; todos os pacientes devem ser avaliados para delirium antes da alta da sala de recuperação e idealmente duas vezes ao dia até o quinto dia de internação ou a alta hospitalar, o que ocorrer antes;

d. Profissionais de saúde e familiares devem realizar medidas multicomponente não farmacológicas para prevenir delirium. Times interdisciplinares devem estabelecer programas de prevenção durante toda a internação com objetivo de reduzir a ocorrência de delirium na população de alto risco;

e. Equipes que atuam no pós-operatório devem planejar e otimizar a analgesia pós-operatória, preferencialmente com agentes minimamente sedativos e com abordagem multimodal;

f. Evitar antipsicóticos e benzodiazepínicos para tratamento de primeira-linha de delirium, exceto se indicado por outras razões. Deve-se dar preferência pelo envolvimento da família, reorientar o paciente e fornecer os auxílios auditivos e visuais, reduzir a dor e tratar outras fontes de desconforto antes do uso de agentes farmacológicos. Estas medidas devem estar claras para todos os profissionais envolvidos no cuidado.

2.3 FERRAMENTAS PARA DIAGNÓSTICO DE DELIRIUM

Em revisão sistemática recente, Ho et al.⁶⁵ avaliaram os métodos utilizados para diagnóstico de Delirium Pós-operatório e sua incidência. Esta revisão encontrou 19 estudos avaliando o uso de ferramentas para diagnóstico de Delirium Pós-operatório. A ferramenta mais utilizada foi a CAM (13 estudos), seguida pela CAM-ICU (3 estudos), *Nursing Delirium Screening Scale – Nu-DESC* (2 estudos), *Intensive Care Delirium Screening Checklist – ICDSC* (1 estudo) e o Manual Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV (1 estudo).⁶⁵ Desta forma, evidencia-se que a CAM e sua forma validada para pacientes intubados, CAM-ICU, são as ferramentas mais frequentemente empregadas para detecção de Delirium em diversos contextos clínicos e de pesquisa.^{87,88}

Considerando que o método utilizado para a detecção dos casos de Delirium na coorte estudada foi a CAM, proposta pelo Procedimento Operacional Padrão institucional (Apêndice 2), discutirei a seguir esta ferramenta.

2.3.1 Confusion Assessment Method (CAM)

A identificação de pacientes com Delirium pode ser auxiliado por instrumentos de diagnóstico, dos quais a *Confusion Assessment Method (CAM)*⁸⁹ é um dos mais utilizados.⁸⁸ A *Confusion Assessment Method* foi desenvolvida com o objetivo de auxiliar profissionais de saúde não psiquiatras a identificar o Delirium em ambiente clínico e de pesquisa. Esta ferramenta foi desenvolvida em um grupo de pacientes com idades acima de 65 anos, avaliados em unidades geriátricas de duas instituições americanas. A sensibilidade da ferramenta no centro de pesquisa número 1 foi de 100% (IC 95% 66%-100%) e a especificidade foi de 95% (IC95% 73%-100%). No centro de pesquisa 2, a sensibilidade foi de 94% (IC95% 68%-100%) e a especificidade foi de 90% (IC95% 54%-100%). Além disso, a ferramenta apresentou excelente confiabilidade entre observadores com concordância de 100% para presença ou ausência de Delirium.⁸⁹

Wei et al.⁸⁸ avaliaram o uso da CAM para detecção de Delirium em revisão sistemática. Os autores encontraram 239 referências, das quais 4,6% buscaram validar a escala, 6,7% adaptaram a escala para outros cenários, 5% traduziram para outras línguas e 92,9% aplicaram a escala na prática clínica. Os autores avaliaram a qualidade dos estudos para calcular as métricas gerais da escala entre os estudos.

Dos onze estudos de validação, apenas sete possuíam qualidade para cálculo das métricas em um total de 1071 pacientes, cujos resultados foram os seguintes: sensibilidade 94% (IC95% 91%-97%), especificidade 89% (IC95% 85%-94%) e confiabilidade entre avaliadores (0,7-1) moderada. Nos dois estudos de adaptação da CAM para uso na UTI (CAM-ICU), os autores encontraram uma sensibilidade de 95% a 100%, especificidade de 93% a 98% e uma confiabilidade entre avaliadores de 0,79 a 0,95. Quando a CAM-ICU foi comparada com a forma verbal, a sensibilidade da forma não verbal foi de 73% e a especificidade de 100%, com uma confiabilidade entre avaliadores de 0,64. A CAM foi traduzida para dez línguas, inclusive o português, informações sobre as métricas da escala traduzida serão abordadas mais adiante. Duzentos e vinte e dois artigos descreveram a aplicação da CAM em diversos cenários, seja como desfecho clínico investigado (n= 117), fator de risco ou variável preditora (n=35), como referência para desenvolvimento de outro instrumento (n= 24), ou outros cenários mistos (n=46).⁸⁸

Shi, Warren, Saposnik e MacDermid⁸⁷ avaliaram, em revisão sistemática, a acurácia da CAM e CAM-ICU em relação aos critérios do DSM-IV (padrão ouro) para identificação de casos de Delirium em pacientes com capacidade verbalizar ou não. Foram incluídos 22 estudos, dos quais 9 avaliaram a CAM (n=1033 pacientes) e 13 avaliaram a CAM-ICU (n=1409 pacientes). A incidência de Delirium nos estudos variou de 14% a 87%. A poluição de pacientes mais frequentemente incluída foi aquela em ventilação mecânica, geriátrica e no pós-operatório. De modo geral, tanto a CAM quanto a CAM-ICU apresentaram performance similar em pacientes em ventilação mecânica ou não. A sensibilidade da CAM e CAM-ICU foi de 82% (IC95% 69%-91%) e 81% (IC95% 57%-93%), respectivamente. A especificidade da CAM e CAM-ICU foi de 99% (IC95% 87%-100%) e 98% (IC95% 86%-100%), respectivamente. A confiabilidade entre estudos da CAM foi de 86% a 94%, enquanto da CAM-ICU foi de 20% a 96%. Estes dados corroboram os achados de Wei et al,⁸⁸ descritos anteriormente.⁸⁷

A escala foi traduzida para a língua portuguesa e validada por Fabbri² em uma população idosa atendida na emergência do Hospital Santa Casa de São Paulo entre 1996 e 1997 (Figura 3). Os pacientes foram avaliados através da escala traduzida e por um psiquiatra, que utilizou os critérios do DSM-IV para diagnóstico de Delirium.

Foram incluídos 100 pacientes, dos quais dezessete preencheram os critérios para Delirium de acordo com a DSM-IV e dezenove de acordo com a CAM. Dezesseis pacientes foram classificados como Delirium por ambas a CAM e o DSM-IV ($kappa = 0,86$). A sensibilidade foi de 94,1% e especificidade de 96,4%. Vinte e quatro pacientes foram amostrados para avaliar a confiabilidade entre avaliadores ($kappa = 0,7$).²

Uma versão para pacientes admitidos em UTI (CAM-ICU) foi desenvolvida por Ely et al.⁹⁰ (Figura 4). O indivíduo é diagnosticado como possuindo Delirium se possuir resposta positiva para as questões 1 e 2, associada à resposta positiva às questões 3 ou 4. No estudo que desenvolveu a versão CAM-ICU, as avaliações de duas enfermeiras e um intensivista foram comparadas a um especialista em Delirium. A nova ferramenta possuiu sensibilidade de 95% (IC95% 77%-100%), 96% (IC95% 78%-100%) e 100% (IC95% 80% -100%), para os três avaliadores em relação ao expert. A especificidade foi de 93% (IC95% 68%-100%), 93% (IC95% 68%-100%) e 89% (IC95% 51%-100%), para os três avaliadores em relação ao expert. A confiabilidade entre observadores, considerando a primeira avaliação, foi excelente ($kappa$ entre 0,81 e 0,95). A aplicabilidade do teste levou de 2 a 3 minutos e os autores concluíram que tanto enfermeiros quanto médicos treinados podem aplicar a escala com alto grau de confiabilidade.⁹⁰

Table 1. Portuguese version of the confusion assessment method - CAM (Inouye et al.¹⁹,1990).

1) Início agudo	
Há evidência de uma mudança aguda do estado mental de base do paciente?	()
2) Distúrbio da atenção*	
2.A) O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito?	()
- Ausente em todo o momento da entrevista	()
- Presente em algum momento da entrevista, porém de forma leve	()
- Presente em algum momento da entrevista, de forma marcante	()
- Incerto	()
2.B) Se presente ou anormal, este comportamento variou durante a entrevista, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou aumentar e diminuir de gravidade ?	()
- Sim	()
- Não	()
- Incerto	()
- Não aplicável	()
2.C) Se presente ou anormal, descreva o comportamento:	()
3) Pensamento desorganizado	
O pensamento do paciente era desorganizado ou incoerente, com a conversação dispersiva ou irrelevante, fluxo de idéias pouco claro ou ilógico, ou mudança imprevisível de assunto ?	()
4) Alteração do nível de consciência	
Em geral, como você classificaria o nível de consciência do paciente ?	
- Alerta (normal)	()
- Vigilante (hiperalerta, hipersensível a estímulos ambientais, assustando-se facilmente)	()
- Letárgico (sonolento, facilmente acordável)	()
- Estupor (dificuldade para despertar)	()
- Coma	()
- Incerto	()
5) Desorientação	
O paciente ficou desorientado durante a entrevista, por exemplo, pensando que estava em outro lugar que não o hospital, que estava no leito errado, ou tendo noção errada da hora do dia ?	()
6) Distúrbio (prejuízo) da memória	
O paciente apresentou problemas de memória durante a entrevista, tais como incapacidade de se lembrar de eventos do hospital, ou dificuldade para se lembrar de instruções ?	()
7) Distúrbios de percepção	
O paciente apresentou sinais de distúrbios de percepção, como por exemplo alucinações, ilusões ou interpretações errôneas (pensando que algum objeto fixo se movimentava)?	()
8) Agitação psicomotora	
Parte 1 - Durante a entrevista, o paciente apresentou aumento anormal da atividade motora, tais como agitação, beliscar de cobertas, tamborilar com os dedos ou mudança súbita e frequente de posição ?	()
Retardo psicomotor	
Parte 2 - Durante a entrevista, o paciente apresentou diminuição anormal da atividade motora, como letargia, olhar fixo no vazio, permanência na mesma posição por longo tempo, ou lentidão exagerada de movimentos?	()
9) Alteração do ciclo sono-vigília	
O paciente apresentou sinais de alteração do ciclo sono-vigília, como sonolência diurna excessiva e insônia noturna ?	()

*As perguntas listadas abaixo deste tópico foram repetidas para cada item quando aplicáveis.

Figura 3. Versão Portuguesa da Confusion Assessment Method. Para o diagnóstico de Delirium o paciente deve apresentar evidência de início agudo e distúrbio de atenção, associados a pensamento desorganizado ou alteração do nível de consciência.²



Figura 4. Versão em língua portuguesa da ferramenta Confusion Assessment Method – Intensive Care Units (CAM-ICU). (disponível no sítio: <https://www.icudelirium.org/medical-professionals/downloads/resource-language-translations>, acesso em 19/10/2021). RASS: Richmond Agitation Sedation Scale.

A CAM-ICU foi adaptada para a língua portuguesa e validada por Gusmão-Flores em pacientes admitidos em UTIs brasileiras (Figura 4).⁹¹ A avaliação foi realizada por um neurologista e um psiquiatra. Foram incluídos 119 pacientes de quatro UTIs em três cidades (Salvador, Criciúma e Rio de Janeiro). De acordo com os critérios da DSM-IV, 38,6% dos pacientes avaliados apresentaram Delirium. A tradução da escala completa da CAM-ICU detectou 26,8% dos pacientes como desenvolvendo Delirium, sensibilidade de 72,5%, especificidade de 96,2%. Já o fluxograma da CAM-ICU, identificou 25,2% dos pacientes como tendo Delirium, sensibilidade 96%, especificidade de 72,4%. A concordância entre os avaliadores foi de 98,32% (kappa = 0,96) entre a escala completa da CAM-ICU e o fluxograma da CAM-ICU.⁹¹

2.4 APRENDIZADO DE MÁQUINAS: DEFINIÇÃO, CONCEITOS E APLICAÇÃO MÉDICA

Aprendizado de Máquinas (AM), ou em inglês *Machine Learning*, é um ramo da Inteligência Artificial, que integra princípios de computação, otimização e estatística para automaticamente “aprender” programas ou algoritmos a partir do processamento de dados.⁹² Recentemente, esta abordagem tem sido utilizada para a avaliação de dados médicos a partir dos sistemas informatizados de hospitais, que produzem, diariamente, uma quantidade enorme de bits de informação referentes a condições de saúde-doença dos pacientes. Chiavegatto Filho sugere que a próxima grande fronteira da epidemiologia será o estudo destes grandes bancos de dados (Big Data). Define-se Big Data como uma quantidade de dados suficientemente grande que leve a uma mudança nas formas tradicionais de análise de dados.^{46,93}

As informações contidas nestes grandes bancos de dados são armazenadas de forma heterogênea, pois seu registro não é padronizado, o que aumenta a demanda por novas formas de busca de dados complexos e desestruturados, também chamado de *Data Mining*, ou Mineração dos Dados (MD). Uma das aplicações desta abordagem de análise de dados é a medicina de precisão, onde uma conduta médica poderá ser direcionada para o risco específico do paciente, considerando suas variáveis próprias, e não a média de variáveis de estudos produzidos outra população com características semelhantes.⁴⁶ Apesar da semelhança com modelos de regressão para previsão de desfechos baseados em dados clínicos e variáveis interligados por funções estatísticas, a diferença do AM está na enorme capacidade de analisar um número expressivo de preditores, e combiná-los de formas muitas vezes não lineares.⁴⁵ A capacidade de aprendizado destes modelos faz com que sejam ferramentas poderosas de predição, pois podem modelar relações até então desconhecidas e se adaptar dinamicamente em conjuntos de dados grandes.⁹⁴

O AM pode ser realizado de quatro formas básicas: supervisionada, não supervisionada, semi-supervisionado e por reforço.⁹⁵ Tendo em vista, que a explicação dos modelos semi-supervisionados e por reforço estão além do escopo deste estudo, cabe ressaltar as diferenças entre as formas supervisionadas e não supervisionadas. Nestes modelos, as variáveis independentes são também chamadas de preditoras, *inputs* ou *features*; e as variáveis dependentes também são chamados

outputs ou responses. No AM supervisionado, os modelos são treinados em um conjunto de treinamento cujas variáveis dependentes e independentes são conhecidas, e o algoritmo gerado a partir das relações destas variáveis no conjunto de treinamento tenta prever uma resposta a partir de um novo dado até então desconhecido. O aprendizado é chamado de supervisionado, pois necessita que alguém informe ao modelo o *output*, seja este categórico ou contínuo. De outra forma, no aprendizado não supervisionado, os valores das *features* são inseridas sem rótulos, e os modelos empregados tentam chegar a uma conclusão sobre estes dados, quanto ao seu conteúdo ou associações.^{95,96} Esta forma de abordagem é útil para identificar padrões em dados multidimensionais que não são tão facilmente detectáveis pelo ser humano. O resultado desta abordagem pode ser rotulado para, subsequentemente, ser treinado em um modelo supervisionado.⁹⁴

Os modelos empregados para fins de análises biomédicas são geralmente aqueles chamados supervisionados.⁹⁷ Os seguintes modelos são frequentemente encontrados em trabalhos biomédicos: regressão linear, regressão logística, *Naive Bayes*, *k*-vizinhos mais próximos (*k-nearest neighbours*), modelos de árvores de decisão (*decision trees*), floresta aleatória (*random forest*), máquinas de vetores de suporte (*support vector machines*), *boosting* e redes neurais (*neural networks*);^{95,96,98,99} descritos a seguir:

- Regressão linear: estimam a predição de novos valores contínuos a partir de uma função linear, idêntico à estatística tradicional.
- Regressão Logística: é um modelo linear de classificação que utiliza regressão logística, idêntico à estatística tradicional.
- *Naive Bayes*: este modelo calcula a probabilidade de cada *feature* individualmente, calculando a estatística por classe. Para realizar a predição, o novo dado é comparado às estatísticas conhecidas para cada dado do conjunto de treinamento e sua categoria é estimada pela probabilidade mais próxima à do modelo.
- *k*-Vizinhos Mais Próximos: é o algoritmo mais simples das técnicas de aprendizado de máquinas. Para predizer um valor desconhecido, o algoritmo simplesmente encontra valores vizinhos no conjunto de treinamento aos dados novos e prevê sua categoria pelo número de *k* vizinhos da mesma categoria. É um modelo facilmente compreensível, que não necessita ajustamento. Este modelo não processa

adequadamente grandes volumes de *features* (cem ou mais) e os resultados podem ser demorados pela necessidade de tempo para computação.

- Modelos de Árvores: São os modelos mais amplamente utilizados para tarefas de classificação e regressão. As árvores são uma hierarquia de decisão baseadas em questões se/senão (*IF/ELSE*), ramificando-se até uma decisão. Cada questão representa um nó se gerar uma nova pergunta ou uma folha se for um nó terminal.

- Floresta Aleatória: é um modelo de *ensemble*, ou seja, uma coleção de árvores de decisão, na qual cada árvore é diferente da anterior, de forma aleatória, reduzindo o sobre ajustamento de uma árvore de decisão simples;

- Máquinas de Vetores de Suporte: são modelos lineares que estimam uma fronteira de separação entre os dados (vetores de suporte), classificando-os através da distância dos dados a estes vetores de suporte. Podem usar funções *kernel* para classificar os pontos, uma função linear que divide os pontos utilizando hiperplanos e uma função de base radial que utiliza uma função exponencial da distância entre os pontos na classificação;

- *Boosting*: também é uma combinação de múltiplas árvores de decisão na qual a árvore seguinte tenta corrigir erros de predição da árvore anterior, de forma seriada e não randômica como no modelo de floresta aleatória;

- Redes Neurais: é uma modelagem que utiliza neurônios computacionais artificiais (*perceptrons*) inspirados em neurônios biológicos, ativados e conectados com os outros neurônios em camadas. A primeira camada são os dados de entrada (*features*) e a última camada é o resultado (*output*). As conexões entre os neurônios são estabelecidas através que um valor numérico de peso. A rede neural durante o seu processo de treinamento ajusta esses pesos em toda a rede até o modelo ter a performance adequada.

Atualmente, duas linguagens de programação são utilizadas, principalmente, para análises de dados, Python e R. ⁴⁶ Ambas as tecnologias são gratuitas (*open source*) e possuem uma comunidade de programadores e cientistas associados que desenvolvem diariamente novas metodologias, disponibilizadas por meio de pacotes e bibliotecas on-line, como Scikit-Learn (<http://scikit-learn.org>), Matplotlib (<http://matplotlib.org>), Pandas (<http://pandas.pydata.org>).⁹⁶

Os estudos publicados na área biomédica costumam comparar as diversas metodologias de análise de aprendizado de máquinas supervisionado entre si, uma vez que o melhor modelo que gera o algoritmo para predição pode variar dependendo das diferentes *features* empregadas.^{100–102} A utilização destes dados para pesquisa necessita processo de revisão cuidadosa e categorização de forma que seja possível a avaliação por métodos estatísticos. Este cuidado, sob supervisão de profissionais experientes pode reduzir problemas nos métodos, como sobre ajustamento (*overfitting*) e subajustamento (*underfitting*), e o risco de associações espúrias dos modelos.^{46,93} Sobre ajustamento, ou *overfitting*, ocorre quando o modelo é capaz de prever corretamente todas as categorias do conjunto de treinamento, reduzindo sua generalização para fora deste conjunto. Subajustamento, ou *underfitting*, ocorre quando o modelo não é capaz de prever as categorias de seu próprio conjunto de treinamento, limitando sua capacidade preditiva para novos valores.⁹⁹

Para reduzir estes problemas, o modelo deve incluir um procedimento de validação. Esta validação pode ser feita em uma outra parte da mesma amostra reservada para este fim, desta forma, destina-se uma parte da amostra para treinamento e o restante para teste, comumente numa proporção 2:1. Outra forma de melhorar o ajustamento do modelo é a validação cruzada, na qual os dados são divididos em múltiplas partes e é feita uma média comparativa entre as múltiplas comparações treinamento-teste. Ambas as formas podem ser usadas para testar o mesmo grupo de dados.⁹⁴

Saria, Butte e Sheikh⁹² escreveram sobre as aplicações de AM na medicina. Os autores preveem que em breve, algoritmos baseados em AM serão capazes de processar imagens bi ou tridimensionais para identificar sinais clínicos relevantes (tumores ou lesões, por exemplo). Já existem algoritmos que estão em fase de aprovação pelo *Food and Drug Administration (FDA)*, órgão que regula medicamentos e tecnologias em saúde nos Estados Unidos, para avaliação de exames de imagem médica, capazes de avaliar mais de 400 imagens em apenas 1,5 minutos. Outra abordagem para aplicação de AM é na prevenção de risco e triagem de pacientes, na tentativa de identificar pacientes de alto risco para complicações e morte durante a internação hospitalar. Além destas duas abordagens, também é possível utilizar AM para descoberta de novos grupos de doenças e reduzir erros intra-hospitalares,

identificando fatores e sinalizando o risco antes do evento ocorrer. Os autores alertam, todavia, que o aprendizado dos modelos pode gerar considerações erradas, a partir de dados de treinamento incorretos ou associações espúrias e concluem que a validação externa e a presença de clínicos experientes e com bom conhecimento de AM são essenciais para que os modelos possam ser aplicados com segurança.⁹²

Algumas considerações devem ser feitas, especialmente com relação à possibilidade de correlações espúrias, e à qualidade dos dados avaliados. Por esta razão, o desenvolvimento destes algoritmos necessita validação em amostras diferentes para que se obtenha o real desempenho do modelo. Da mesma forma, a capacidade de predição de risco de algumas variáveis, não deve ser considerada como inferência causal do desfecho, uma vez que milhares de variáveis são avaliadas para gerar as correlações.⁴⁵ Recentemente, uma revisão sistemática¹⁰³ avaliou o benefício de utilizar AM sobre Regressão Logística para modelos de predição de risco. Este trabalho avaliou publicações entre os anos de 2016 e 2017 e incluiu 71 estudos com tamanhos médios de amostra de 1250 pacientes. Quando comparados à regressão logística, a diferença da área sob a curva dos modelos de AM foi de 0,00 (IC95% -0,18 a 0,18) para comparações com baixo risco de vieses, e 0,34 (0,2-0,47) para comparações com mais alto risco de vieses. Este trabalho ressalta que muitos dos estudos incluídos na revisão tinham problemas de validação (68%) e apenas sete estudos realizaram algum teste de calibração.¹⁰³ Os autores concluem que os estudos que utilizam AM para modelos de predição devem aderir a protocolos para descrição da metodologia, como o TRIPOD Statement, e devem ser realizadas validação e calibração dos modelos, assim como avaliação de quais tipos de algoritmos apresentam melhor performance para os diferentes tipos de problemas.¹⁰³ Estas considerações são ponderadas no trabalho proposto por Luo et al que estabelece uma diretriz para desenvolvimento e relato de modelos preditivos baseados em AM para pesquisas biomédicas¹⁰⁴, cabe salientar que estas diretrizes foram publicadas no período estudado por Christodoulou et al.

Considerações éticas foram levantadas em artigos sobre a propriedade dos dados e a forma de avaliação dos resultados. Existem riscos de o processo de aprendizagem não considerar aspectos importantes do cuidado do paciente e gerar resultados que possam trazer malefícios aos indivíduos pouco representados nas

amostras ou então, em condições em que ainda não haja uma conduta homogênea na área médica. Por esta razão, é sugerido que o mecanismo de construção de tecnologia de AM seja aberto e compreendido pelos diversos indivíduos envolvidos no cuidado dos pacientes para que sejam identificados e corrigidos estes fatores antes de sua aplicação, aumentando o grau de segurança e informação que esta tecnologia pode apresentar.^{93,105} No Brasil, o uso de dados pessoais para fins de pesquisa na forma proposta por este trabalho científico é protegido pela Lei 13709/2018.¹⁰⁶

2.4.1 Aprendizado de Máquinas Aplicados no Perioperatório

O desenvolvimento de modelos preditivos apresentou crescimento significativo com a introdução do Aprendizado de Máquinas no perioperatório. Diversos modelos foram desenvolvidos para prever riscos específicos de procedimentos e grupos de pacientes. A seguir serão descritos alguns modelos utilizados no perioperatório de uso mais geral, com ênfase nos modelos que utilizaram AM para predição de complicações e morte em grandes coortes e naqueles que se propõem a melhorar o cuidado intraoperatório, em menor extensão. A tabela 4 resume os estudos descritos nos parágrafos seguintes.

Tabela 4. Resumo dos Estudos de Aplicação de Aprendizado de Máquina no Perioperatório.

Autor/ano/referência	População	Modelos	Predição	Principais Resultados
Corey et al./2018/107	66370 pacientes submetidos a procedimentos invasivos	- <i>Lasso penalized regression</i> - <i>Random Forest</i> - <i>Extreme Gradient Boosting</i> <i>Decision Trees</i>	- Qualquer complicação - Complicação Cardíaca - Mortalidade em 30 dias - Complicação endócrina - Complicação Gastrointestinal - Complicação Geniturinária - Complicação Hematológica - Complicações de Tegumento - Complicações Neurológicas	Resultado para Qualquer Complicação: - <i>Lasso Penalized Regression</i> AUC 0,836 (IC95% 0,825-0,846) - <i>Random Forest</i> AUC 0,829 (IC95% 0,819-0,840) - <i>Extreme Gradient Boosting</i> <i>Decision Trees</i> AUC 0,835

			<ul style="list-style-type: none"> - Complicações Renais - Complicações Pulmonares <ul style="list-style-type: none"> - Sepsis - Choque - Complicação Vascular 	(IC95% 0,825-0,846)
Senders et al./2017/108	Revisão sistemática que incluiu 30 estudos em pacientes neurocirúrgicos	- Modelos de Aprendizado de Máquina comparados à Regressão Logística	- Múltiplos Desfechos em pacientes neurocirúrgicos	- Modelos de AM teve melhor acurácia em 15% e maior AUC de 0,06 - Dependendo do tipo de desfecho a acurácia média da AM foi de 94,5% e AUC de 0,84
Bertsimas et al./2018/109	382960 procedimentos de emergência	- <i>Optimal Classification Trees</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Morte em 30 dias - Complicações em 30 dias 	<ul style="list-style-type: none"> - AUC no conjunto de validação para detectar risco de morte >50% foi de 0,9533 - AUC para prever complicação foi de 0,8414
Allyn et al./2017/100	6520 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> - Regressão logística, - <i>Gradient Boosting Machine</i>, - Floresta Aleatória, - Máquina de Vetores de Suporte, - <i>Naive Bayes</i> - Combinação dos modelos (modelo AM) 	- Óbito pós-operatório intra-hospitalar	<ul style="list-style-type: none"> - Modelo AM apresentou maior AUC que o EuroSCORE I e II (p<0,001) - AUC do modelo AM foi de 0,795

Lee et al./2018/110	Desenvolvido em 59985 registros de pacientes submetidos a cirurgia na UCLA Testado em 11997 registros.	<ul style="list-style-type: none"> - Redes Neurais com 87 <i>features</i> - Redes Neurais com 87 <i>features</i> + ASA-PS ou POSPOM - Redes Neurais com 45 <i>features</i> - Redes Neurais com 45 <i>features</i> +ASA-PS ou POSPOM 	-Mortalidade pós-operatória em 30 dias	<p>Maior AUC com o modelo de 45 <i>features</i> associado ao ASA-PS (0,91, IC95% 0,88-0,93)</p> <p>Houve redução de 20% nos falsos positivos quando utilizado Redes Neurais em relação à regressão logística</p>
Fritz et al./2020/111,112	95907 pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Multipath Convolutional Neural Network (MPCNN)</i> -<i>Multipath Convolutional Neural Network-Convolutional Neural Network (MPCNN-CNN)</i> - <i>Multipath Convolutional Neural Network-Long Short-Term Memory (MPCNN-LSTM)</i> - Floresta Aleatória, 	- Mortalidade pós-operatória em 30 dias	<ul style="list-style-type: none"> - A maior AUC foi do modelo MPCNN-LSTM (0,867) - Em validação em amostra subsequente, o modelo MPCNN-LSTM apresentou AUC de 0,91.

		<ul style="list-style-type: none"> - Máquina de Vetor de Suporte - Regressão Logística <ul style="list-style-type: none"> - <i>Deep Neural Network</i> 		
Kendale et al./2018/102	13323 induções anestésicas	<ul style="list-style-type: none"> - Regressão Logística - Máquina de Vetor de Suporte <ul style="list-style-type: none"> - <i>Naive Bayes</i> - <i>K-vizinhos mais próximos</i> - Redes Neurais <ul style="list-style-type: none"> - <i>Linear Discriminant Analysis</i> - Floresta Aleatória - <i>Gradient Boosting Machine</i> 	- Hipotensão após a indução anestésica	- <i>Gradient Boosting Machine</i> apresentou a melhor AUC no conjunto de teste de 0,74
Lee et al./2018/113	231 casos com total de 2038389 pontos de dados	- Aprendizado Profundo	- Valor do índice bispectral durante anestesia geral	- O aprendizado profundo teve coeficiente de correlação de 0,561, superior ao modelo de superfície de resposta 0,265 ($p < 0,001$).
Hatib et al./2018/114	1334 pacientes de terapia intensiva e de procedimentos cirúrgicos com monitorização invasiva da pressão arterial	- Regressão Logística	- Hipotensão arterial em 5, 10 e 15 minutos	<p>AUCs para coorte de validação externa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensão em 5 minutos 0,95 - Hipotensão em 10 minutos 0,92

				- Hipotensão em 15 minutos 0,91
Thottakara et al./2016/115	50318 pacientes submetidos a cirurgia	- <i>Naive Bayes</i> - Modelo Aditivo Generalizado - Regressão Logística - Máquina de Vetores de Suporte	- Lesão renal aguda em 7 dias do pós-operatório - Sepse em qualquer momento do pós-operatório	Lesão renal aguda: - Modelo Aditivo Generalizado AUC 0,827 - Regressão Logística AUC 0,824 - <i>Naive Bayes</i> AUC 0,797 Sepse - Modelo Aditivo Generalizado AUC 0,851 - Regressão Logística 0,852 - <i>Naive Bayes</i> 0,83
Hill et al./2019/116	66294 procedimentos de 52894 pacientes	- Regressão Logística - <i>Elastic Net Logistic Regression</i> - Floresta Aleatória - <i>Gradient Boost Tree</i>	- Morte intrahospitalar.	- Melhor modelo foi Floresta Aleatória - AUC com <i>features</i> pré-operatórios 0,90 - AUC com <i>features</i> pré-operatórios e ASA-PS 0,913
Bonde et al./2021/117	5881881 pacientes atendidos em 722 hospitais de 15 países	-Três modelos de Aprendizado Profundo	- Complicações Pós-Operatórias e Mortalidade	- AUCs médios de desempenho na amostra de teste - Modelo 1 0,860 - Modelo 2 0,862 - Modelo 3 0,872
Bihorac et al./2019/118	51457 pacientes	- Modelo Aditivo	- Mortalidade em 24 meses e	- AUCs para cada desfecho

		Generaliza- do	complicações pós- operatórias: - Delirium - Infecção de Ferida Operatória - Deiscência de sutura - Insuficiência Renal Aguda - Ventilação Mecânica - Admissão em UTI por tempo superior a 48 horas - Complicações Cardiovascula- res - Complicações Neurológicas - Sepsis - Trombose Venosa Profunda	variaram entre 0,82-0,94 - O modelo desenvolvido foi capaz de predizer mortalidade com AUCs entre 0,77-0,83
Xue et al/2021/119	111888 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas	- Máquina de Vetores de Suporte - Regressão Logística - Floresta Aleatória - <i>Gradient Boosting Trees</i> - <i>Deep Neural Networks</i>	- Complicações pós- operatórias: - Insuficiência Renal Aguda - Delirium - Trombose Venosa Profunda - Embolia Pulmonar - Pneumonia	Melhores modelos foram os seguintes: - <i>Gradient Boosting Trees</i> --AUC 0,905 para Pneumonia -- AUC 0,848 para Insuficiência Renal Aguda -- AUC 0,881 para Trombose Venosa Profunda -- AUC 0,762 para Delirium - <i>Deep Neural Networks</i>

-- AUC 0,831
para Embolia
Pulmonar

UCLA: Universidade da Califórnia Los Angeles, POSPOM: Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality, ASA-PS: American Society of Anesthesiology Physical Status,

O uso de tecnologia de aprendizado de máquina para identificar pacientes cirúrgicos de alto risco foi avaliado por Corey et al.¹⁰⁷ Este autor utilizou a ferramenta Pythia, uma ferramenta automatizada, que armazena dados de pacientes cirúrgicos, avaliando 194 características clínicas. Uma coorte de 66370 pacientes que foram submetidos a 99655 procedimentos invasivos foi avaliada para predição de complicações pós-operatórias. A taxa de complicação foi de 16% e mortalidade de 0,51% na amostra. Os autores executaram 42 modelos de análise (*lasso penalized regression*, floresta aleatória, *extreme gradient boosting decision tree*) para os 14 desfechos estudados (qualquer complicação, complicação cardíaca, mortalidade em 30 dias, complicação endócrina, complicação gastrointestinal, complicação geniturinária, complicação hematológica, complicação do tegumento, complicação neurológica, complicação pulmonar, complicação renal, sepse, choque e complicação vascular). De forma geral, os modelos elaborados apresentaram performance boa com AUC entre 0,747 e 0,924 calculados em uma amostra de teste de 5 meses, com 11500 encontros. O modelo de regressão penalizado (lasso), atingiu melhor performance do que o modelo de floresta aleatória para predição de choque pós-operatório (AUC 0,924, IC95% 0,901-0,946) e desfechos geniturinários (AUC 0,780, IC95% 0,752-0,810). Apesar destas diferenças, os três modelos tiveram desempenho semelhante. Os autores determinaram um risco de complicações superior a 15% para identificar pacientes de alto risco e o modelo de AM apresentou sensibilidade de 76% com especificidade de 76%. Quando comparado com outros modelos desenvolvidos para avaliação de pacientes de alto risco (classificados pelo *American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program- ACS- NSQIP*), o modelo baseado em tecnologia de aprendizado de máquina foi superior para estimar o risco pós-operatório.¹⁰⁷

Em revisão sistemática, Senders et al.¹⁰⁸ avaliaram estudos que utilizaram aprendizado de máquinas para prever desfechos em pacientes neurocirúrgicos. Os autores também buscaram estudos que compararam esta abordagem com métodos

tradicionais de regressão logística. Esta revisão incluiu 30 estudos. Os algoritmos de aprendizado de máquina mais utilizados foram o de redes neurais artificiais e máquinas de vetores de suporte. Nos estudos onde foram comparados modelos baseados no aprendizado de máquinas e regressão logística clássica, o modelo baseado em AM teve performance superior, com melhora da acurácia de 15% (IIQ 10-22%, intervalo 7-55%) e AUC de 0,06 (IIQ: 0,04-0,15; intervalo 0,03-0,27). Dependendo do tipo específico de desfecho avaliado, a acurácia média dos modelos baseados em aprendizado de máquinas foi de 94,5% (IIQ 87-95%; intervalo 63-98%) e AUC de 0,84 (IIQ 0,82-0,88; intervalo 0,71-0,96).¹⁰⁸

Bertsimas et al.¹⁰⁹ desenvolveram uma ferramenta para classificar o risco de pacientes submetidos a cirurgias de urgência/emergência utilizando como dados básicos o banco de dados da ACS-NSQIP entre os anos de 2007-2013. O banco de dados do ano de 2014 foi utilizado para testagem e validação do modelo. Foram definidos como desfechos a mortalidade e a incidência de complicações em 30 dias. O algoritmo utilizado foi o Optimal Classification Trees (OCT). Os autores avaliaram a performance do modelo utilizando *c-statistic* (área sob a curva). Também foi comparado o modelo com o ASA-PS, *American College of Surgeons – Surgical Risk Calculator* (ACS-SRC) e *Emergency Surgery Score* (ESS). Um atendimento telefônico que predizia o risco do paciente para determinado desfecho de interesse do cirurgião utilizando perguntas simples, chamado Predictive Optimal Trees in Emergency Surgery Risk (POTTER), foi criado a partir deste estudo. O algoritmo foi desenvolvido a partir de 382960 procedimentos de emergência. A área sob a curva para o modelo OCT foi de 0,9199, enquanto ASA-PS foi de 0,8743, ESS 0,8910 e ACS-SRC 0,8979. Nos dados de validação, a acurácia do OCT em detectar um risco de mortalidade >50% foi de 0,9533 quando o valor do ASA-PS não estava incluído e 0,9535 quando se incluía o valor do ASA-PS no modelo. A capacidade do modelo de prever qualquer complicação foi de 0,8414, enquanto ASA-PS, ESS e ACS-SRC foram de 0,7842, 0,7768 e 0,8063 respectivamente.¹⁰⁹

Em um estudo comparativo com modelo de risco tradicional, Allyn et al.¹⁰⁰ acompanharam uma coorte de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca entre 2005 e 2012. O objetivo deste trabalho foi comparar o desempenho dos escores de risco *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE I e

EuroSCORE II) com um modelo baseado em aprendizado de máquinas para previsão de óbito pós-operatório. Setenta por cento da amostra foi utilizada para treinamento e 30% para teste. Cada modelo foi treinado utilizando-se um processo de validação cruzada repetido dez vezes e a média destas repetições foi utilizada como resultado final. Os autores utilizaram regressão logística, *Gradient Boosting Machine*, Floresta Aleatória, Máquina de Vetores de Suporte, Modelo de *Naive Bayes* para analisar os dados, além disso, foi feita uma combinação dos modelos para fins de comparação (modelo AM) com os escores tradicionais. Foram avaliados 6520 pacientes, dos quais 6,3% faleceram durante a internação. O modelo AM foi o mais acurado do que os modelos tradicionais para predição de morte, área sob a curva 0,795 (IC95% 0,755-0,834). As áreas sob a curva dos modelos EuroSCORE I e II foi significativamente inferior ao modelo AM ($p < 0,0001$). Este trabalho também avaliou a capacidade de melhorar a decisão por não operar pacientes devido ao alto risco de mortalidade pós-operatória e o modelo AM melhorou em 1-6% a análise de curva de decisão.¹⁰⁰

Lee et al.¹¹⁰ avaliaram a utilização de AM para predição de risco de morte perioperatório em 30 dias a partir de dados extraídos dos bancos de dados da Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA). Os autores incluíram 87 *features* da monitorização intraoperatória dos pacientes, obtidas ao final do procedimento, considerados por consenso como significativos para predição de mortalidade pós-operatória. O modelo utilizado foi o *deep neural networks (deep learning)*, para análise. A amostra de treinamento apresentou mortalidade de um por cento. Os autores compararam seis conjuntos de *features*, a primeira considerando os 87 *features* predeterminados, a segunda acrescentando o valor do ASA-PS (88 *features*), a terceira acrescentando o valor do *Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality* (POSPOM) (88 *features*), a quarta com modelo reduzido de 45 *features*, a quinta com modelo reduzido acrescido do ASA-PS (46 *features*) e a sexta com modelo reduzido acrescido de POSPOM (46 *features*). Os autores utilizaram 80% da amostra para treinamento e os 20% restantes para teste. Compararam-se os resultados da análise com modelos tradicionais como ASA-PS, Apgar Cirúrgico, Índice de Quantificação de Risco, Índice de Estratificação de Risco e POSPOM. Foram incluídos 59985 registros de pacientes para treinamento. O modelo final de *Neural Networks* resultou em quatro camadas escondidas com trezentos neurônios em cada camada.

A performance do modelo foi avaliada em 11997 registros de teste. Os modelos que utilizaram regressão logística e *Neural Networks* tiveram maior AUC para predição de mortalidade intra-hospitalar. O modelo com maior área sob a curva foi o modelo com redução de *features* associado ao ASA-PS (AUC 0,91, IC95% 0,88-0,93) quando a análise foi realizada por *Neural Networks*. Na análise com regressão logística, o modelo com *features* reduzidos associados ao ASA-PS apresentou AUC de 0,90 (IC95% 0,87-0,93) e o associado ao POSPOM, AUC 0,90 (IC95% 0,86-0,93). O escore de risco com maior área sob a curva foi o Índice de Estratificação de Risco (AUC 0,97, IC95% 0,94-0,99). Houve redução de 20% de falsos positivos quando foi utilizado análise com *Neural Networks*, quando comparado com regressão logística.¹¹⁰

Fritz et al.¹¹² elaboraram um modelo baseado em *Deep Learning* para predição de mortalidade pós-operatória em 30 dias. Os autores avaliaram 20 *features* contínuos e 36 *features* categóricas que representavam as características dos pacientes submetidos a cirurgias. Cinco *features* de sinais vitais intraoperatórios e seis *features* de parâmetros ventilatórios. Dezesete *features* de medicamentos e fluidos intraoperatórios também foram incluídos. Os autores desenvolveram uma Rede Neural Convolucional (*Multipath Convolutional Neural Network - MPCNN*), que incluiu três diferentes caminhos: mapeamento de *features* numéricos, incorporação de *feature* categórica e mapeamento de série de tempo de *feature*. Este último *feature* possui dois processos paralelos, um *convolutional neural network (MPCNN-CNN)* unidimensional e uma rede *long short-term memory (MPCNN-LSTM)*. Os autores incluíram 95907 pacientes para análise, cuja mortalidade foi de um por cento em 30 dias. Ambas as análises MPCNN-CNN e MPCNN-LSTM tiveram desempenho superior aos outros métodos avaliados: Floresta Aleatória, Máquina de Vetor de Suporte, Regressão Logística e *Deep Neural Network*. MPCNN-LSTM atingiu maior AUC 0,867 (IC95% 0,835-0,899). O *feature* com maior contribuição da predição do modelo foi o ASA-PS. Os autores discutem que este estudo foi capaz de avaliar os sinais vitais ao longo do tempo, que pode ter contribuído para avaliação de eventos intraoperatórios de forma mais sensível do que se tomadas apenas as médias e desvios padrões do intraoperatório. Este modelo difere do desenvolvido por Lee et al. por permitir que a análise seja realizada para guiar o manejo intraoperatório.¹¹¹ Em análise subsequente, os autores demonstraram boa calibração do modelo em amostra

não utilizada para teste, com maior capacidade preditiva do MPCNN-LSTM que apresentou AUC de 0,91 (IC95% 0,897-0,924).¹¹²

Kendale et al.¹⁰² avaliaram um modelo baseado em métodos de classificação de aprendizado por máquinas para definir a ocorrência de hipotensão (Pressão Arterial Média inferior a 55 mmHg) após a indução anestésica. O estudo foi conduzido em um único centro nos Estados Unidos e agregou dados no período de seis meses de observação. Foram avaliados os dados pré-operatórios e os eventos intraoperatórios desde a entrada em sala até dez minutos após a indução anestésica. Foram incluídas 13323 induções, das quais 8,9% apresentaram hipotensão arterial. Após análise de seleção dos modelos para aprendizado de máquinas, o melhor desempenho foi obtido pelo *Gradient Boosting Machines*, cuja AUC foi de 0,76 (IC95% 0,75-0,77). Após afinamento do modelo, a área sob a curva aumentou para 0,77 (IC95% 0,75-0,78) no conjunto de treinamento. Quando aplicado ao conjunto de teste, a área sob a curva foi de 0,74 (IC95% 0,72-0,76), com valor preditivo negativo de 19% (IC95% 16-21%) e valor preditivo positivo de 96% (IC95% 95-97%).¹⁰²

Outra aplicação perioperatória de AM foi proposta por Lee et al.¹¹³ Este autor desenvolveu um modelo de predição do valor do monitor de índice bispectral (monitor de consciência intraoperatória) a partir das concentrações alvo controladas das bombas de infusão da associação de propofol e remifentanil. O modelo de aprendizado profundo foi desenvolvido utilizando-se os valores de idade, sexo, peso e altura, concentração estimada pela bomba, volume infundido em intervalos a cada 10 segundos. Os autores estimaram que precisariam de 1800 segundos de dados para análise, ou seja, 180 pontos de dados e compararam o modelo desenvolvido com o modelo de *Response Surface*. Foram incluídos 231 casos no total, dos quais 101 foram incluídos para treinamento, 30 para validação e 101 para teste. O número total de pontos de dados foi de 2038389. O modelo resultante teve coeficiente de correlação de concordância de 0,561 (IC95% 0,560-0,562), que foi significativamente melhor do que o modelo de *Response Surface* de 0,265 (IC95% 0,263-0,266), $p < 0,001$. Este estudo concluiu que o modelo de AM foi superior ao modelo tradicional de predição do valor da monitorização de consciência intraoperatória do que o modelo tradicional utilizado para descrever as relações entre as taxas de infusão e o efeito.¹¹³

Em outra aplicação intraoperatória e em unidades de terapia intensiva do modelo, Hatib et al.¹¹⁴ avaliaram AM para prever hipotensão (pressão arterial média inferior a 65 mmHg), por pelo menos 1 minuto, utilizando a análise do contorno de curva de pressão arterial invasiva de pacientes adultos (Hypotension Prediction Index - HPI). Os autores consideraram pressão normal valores acima de 75 mmHg, uma vez que não existe consenso com relação a valores entre 65 e 75 para definição de hipotensão. Foram utilizados 1334 pacientes de terapia intensiva e de intraoperatório para treinamento (293), validação (1041) e 350 para teste. A análise de contorno da curva foi processada para extrair diversas *features* relacionadas ao formato, área sob a curva, amplitude, angulação, *features* de algoritmos de monitores de débito cardíaco, *features* relacionadas à complexidade e variabilidade da onda, entre outras. Um total de 3022 *features* e uma combinação de *features* de 2603125 foram extraídas do contorno da curva no conjunto de treinamento. Os autores compararam o algoritmo a valores de variação da pressão arterial média para verificar qual análise foi mais preditiva do evento hipotensão, utilizando-se a área sob a curva ROC. O resultado na coorte de validação externa foram os seguintes, considerando o tempo para o evento: 5 minutos, AUC 0,95 (IC95% 0,933-0,961); 10 minutos, AUC 0,92 (IC95% 0,896-0,943); 15 minutos, AUC 0,91 (IC95% 0,885-0,944).¹¹⁴

Thottakkara et al.¹¹⁵ desenvolveram um modelo baseado em AM para prever lesão renal aguda em sete dias, no pós-operatório, e sepse em qualquer momento no pós-operatório de cirurgias de grande porte. O estudo incluiu 50318 pacientes entre janeiro de 2000 e novembro de 2010. Este estudo utilizou 285 variáveis pré-operatórias, como dados demográficos, doenças prévias, exames laboratoriais, dados de prescrição e dados administrativos. Os autores utilizaram quatro modelos para abordagem: *Naive Bayes*, Modelo Generalizado Aditivo (do inglês, GAM), regressão logística e máquinas de vetores de suporte (MVS). Setenta por cento dos dados foram utilizados para treinamento e 30% para validação cruzada. A performance dos modelos foi avaliada pela área sob a curva ROC. A prevalência de lesão renal aguda e sepse grave foram de 36% e 5% respectivamente. Tanto o modelo generalizado aditivo quanto a regressão logística foram superiores ao *Naive Bayes* para prever lesão renal aguda e sepse grave, com áreas sob a curva para lesão renal aguda de 0,827, (IC 95% 0,821-0,832); 0,824 (IC95% 0,818-0,828); e 0,797 (IC95% 0,791-

0,803), respectivamente; e para sepse grave de 0,851 (IC95% 0,840-0,856); 0,852 (IC95% 0,840-0,863); e 0,83 (IC95% 0,819-0,841). Após extração de apenas os *features* mais importantes, que resultaram em cinco *features* no modelo final, houve melhora da área sob a curva em todos os modelos.¹¹⁵

Em estudo proposto por Hill et al.¹¹⁶ foi desenvolvido um modelo de predição de risco de morte intra-hospitalar baseado nos dados disponíveis no prontuário eletrônico de pacientes cirúrgicos, no pré-operatório. Os autores incluíram 58 variáveis prontamente disponíveis no pré-operatório, como resultados de exames laboratoriais, sinais vitais, dados demográficos, ASA-PS, código do procedimento proposto. A taxa de mortalidade na amostra foi de 2,01%. Os autores avaliaram quatro modelos diferente de AM para classificação: regressão logística, *Elastic Net logistic regression*, floresta aleatória e *gradiente boosted trees*. Os hiperparâmetros do modelo foram ajustados através de validação cruzada na amostra de teste. O banco de dados continha 66294 procedimentos de 52894 pacientes. O melhor modelo foi a floresta aleatória, cujas AUCs foram as seguintes: somente *features* pré-operatórias (0,90, IC95% 0,863-0,931), *features* pré-operatórios + ASA-PS (0,913, IC95% 0,88-0,94). Não houve diferença estatística entre os modelos. Além dos dados laboratoriais que foram importantes preditores, o ASA-PS foi a *feature* mais importante nos modelos.¹¹⁶

Bonde et al.¹¹⁷ desenvolveram um modelo de aprendizado profundo para predição de complicações utilizando os dados estruturados do ACS-NSQIP. Este modelo utilizou mais de 150 variáveis preditivas num conjunto de 5 881 881 pacientes atendidos em 722 hospitais de 15 países. Os autores separaram uma amostra para teste de 13771 pacientes e dividiram o restante da amostra em treinamento e validação. A mortalidade da amostra em 30 dias foi de 0,99% e a taxa de complicações foi de 6,7%. Os autores desenvolveram três modelos, com número crescente de variáveis. Na amostra de validação o escore médio de AUC foi 0,864 (DP 0,053) para o modelo 1, 0,871 (DP 0,055) para o modelo 2 e 0,882 (DP 0,053) para o modelo 3. Na amostra de teste, o escore médio de AUC foi de 0,859 (DP 0,063) para o modelo 1, 0,863 (DP 0,064) para o modelo 2 e 0,874 (DP 0,061) para o modelo 3. Os modelos baseados em aprendizado profundo foram melhores em predizer as complicações do que o modelo da ACS-SRC, exceto na predição de infecção urinária e trombose venosa profunda. Quando comparado ao modelo POTTER, descrito anteriormente, os

modelos de aprendizado profundo tiveram maior AUC (0,844, DP 0,059 *versus* 0,830, DP 0,0714).¹¹⁷

Bihorac et al.¹¹⁸ desenvolveu um algoritmo de AM para predição de mortalidade em até 24 meses e oito complicações pós-operatórias (delirium, infecção de ferida operatória, deiscência de ferida operatória, insuficiência renal aguda, ventilação mecânica e admissão em UTI superior a 48h, complicações cardiovasculares, complicações neurológicas, sepse, trombose venosa profunda). Este modelo foi desenvolvido para ser automatizado com dados exclusivamente do pré-operatório disponíveis nos sistemas de prontuários eletrônicos. Além dos dados clínicos, os autores também incluíram no modelo características sociodemográficas dos locais de origem dos pacientes com base nos *Zip Codes* e dados públicos. Foram incluídas no modelo 285 variáveis preditivas. Os autores incluíram 51457 pacientes, dos quais 10291 foram separados em uma coorte de validação. A mortalidade da amostra foi de 3,4% em 30 dias e 17% em dois anos. O escore AUC para cada desfecho variou entre 0,82 e 0,94 (IC99% 0,81-0,94). O modelo foi capaz de prever a mortalidade em 1, 3, 6, 12 e 24 meses com escores AUC variando entre 0,77 e 0,83 (IC99% 0,76-0,85).¹¹⁸

Em outro estudo que utilizou AM para prever complicações pós-operatórias, Xue et al.¹¹⁹ desenvolveram um modelo para predição de cinco complicações pós-operatórias (insuficiência renal aguda, delirium, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e pneumonia). Os autores utilizaram dados do pré-operatório e intraoperatório para desenvolvimento do modelo. Foram desenvolvidos modelos lineares (Máquinas de Vetores de Suporte, Regressão Logística) e não lineares (Floresta Aleatória, *Gradient Boosting Tree*, Redes Neurais Profundas). Os autores realizaram o treinamento e validação com validação cruzada devido à baixa taxa de alguns eventos de interesse. Foram incluídos 111888 pacientes no estudo. Os melhores modelos foram o *Gradient Boosting Tree* para a predição de pneumonia, insuficiência renal aguda, trombose venosa profunda e delirium e Redes Neurais Profundas para predição de embolia pulmonar. Os modelos com dados pré-operatórios tiveram performance semelhante àqueles com dados do pré e intraoperatório. As AUCs para os modelos foram as seguintes: 0,905 (IC95% 0,903-0,907) para pneumonia, 0,848 (IC95% 0,846-0,851) para insuficiência renal aguda,

0,881 (IC95% 0,878-0,884) para trombose venosa profunda, 0,831 (IC95% 0,824 – 0,839) para embolia pulmonar e 0,762 (IC95% 0,759-0,765) para delirium. ¹¹⁹

2.4.2 Modelos de Predição de Delirium Pós- Operatório

Além dos modelos descritos anteriormente, que utilizaram Aprendizado de Máquina para predição de Delirium e outras complicações, serão descritos abaixo, estudos que procuraram desenvolver e validar ferramentas de predição especificamente para Delirium Pós-operatório em diferentes contextos. Um resumo está apresentado na Tabela 5. A descrição dos estudos individualmente é feita nos parágrafos subsequentes.

Tabela 5. Resumo dos Estudos que Desenvolveram Modelos de Predição de Delirium Pós-Operatório.

Autor/an o/ Referênc ia	População	Método de Detecção de Delirium Pós- Operatóri o	Modelo Desenvolvi do	Resultado do Modelo Preditivo	Variáveis utilizadas no modelo
Varga- Martínez et al. /2021/ 38	689 pacientes de cirurgia cardíaca	CAM-ICU	Regressão logística	- AUC de 0,83 (IC95% 0,76-0,89) na amostra de treinamento - AUC de 0,79 (IC95% 0,73-0,85) na amostra de validação	- Escore do MEEM indicando possibilidade de função cognitiva alterada (OR 9,91) - Escore do MEEM indicando função cognitiva alterada (OR 5,19) - Baixa atividade física (OR 2,75) - Idade superior a 65 anos (OR 3,03)

					- Insônia em tratamento (OR 3,03)
Visser et al./2015/40	463 pacientes idosos submetidos à cirurgia vascular	<i>Delirium Observation Screening Scale</i> Casos foram confirmados pelo DSM-IV	Regressão logística e construção de escala com base nos betas da regressão	AUC de 0,93(IC95% 0,9-1)	- Disfunção Cognitiva (OR 16,4) - Procedimento aberto de aorta abdominal ou amputação (OR 14) - Tabagismo ativo (OR 10,5) - Hipertensão (OR 7,6) - Idade >= 80 anos (OR 7,3)
Boogaard et al./2012/36	1613 pacientes admitidos em UTI, inclusive pacientes em pós-operatório	CAM-ICU	Regressão logística	- AUC de 0,87 (IC95% 0,85-0,89) na coorte de desenvolvimento - AUC de 0,89 (IC95% 0,86-0,92) na coorte de validação	- Idade (OR 1,04) - Escore APACHE II por ponto (OR 1,06) - Coma induzido por drogas (OR 1,8) - Coma por múltiplas causas (OR 18,5) - Coma induzido e por múltiplas causas (OR 21,3) - Motivo da admissão (cirurgia, referência)

					<ul style="list-style-type: none"> - Condição médica (OR 1,4) - Trauma (OR 3,4) - Neurologia/ Neurocirurgia (OR 4,5) - Presença de infecção (OR 3,1) - Acidose metabólica (OR 1,4) - Uso de morfina: <ul style="list-style-type: none"> - 0,01-7,1mg/dia (OR 1,6) - 7,2-18,6mg/dia (OR 1,2) - >18,6mg/dia (OR 1,8) - Sedação (OR 4,5) - Concentração de ureia (OR 1,03) - Admissão de urgência (OR 1,5)
Hayashi et al. /2019/ 39	570 pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de câncer de pulmão	DSM-IV ou V se internado na ala cirúrgica e CAM-ICU se internado na UTI	Regressão logística	AUC de 0,738	<ul style="list-style-type: none"> - Idade <75 versus >=75 anos (coeficiente exponencial de regressão 0,419) - Outras estruturas histológicas versus carcinoma de células escamosas

					(coeficiente exponencial de regressão 0,329) - Doença cerebrovascular presente versus ausente (coeficiente exponencial de regressão 0,262)
Zhang et al./2019/44	825 pacientes submetidos à cirurgia do colo do fêmur	DSM-V	Regressão logística	O índice c foi 0,67 (IC95% 0,62-0,72)	- Presença de disfunção cognitiva pré-operatória (OR 4,132) - Número de comorbidades médicas ≥ 2 (OR 1,452) - ASA-PS III-IV (OR 1,655) - Transfusão de mais de 2 unidades de concentrados de hemácias (OR 1,599) - Admissão em UTI (OR 1,817)
Zhan et al./2020/43	229 pacientes com idade > 50 anos submetidos à cirurgia para implante de estimulador cerebral	CAM-ICU	Regressão logística	AUC foi de 0,769 (IC95% 0,694-0,844),	- Idade (OR 1,074) - Sexo feminino (OR 0,406) - Isquemia cerebral pré-operatória (OR 2,127)

	profundo para tratamento de Doença de Parkinson				<ul style="list-style-type: none"> - Inflamação pulmonar pré-operatória (OR 2,295) - Escala de Sono da Doença de Parkinson (OR 0,984) - Duração da internação antes do procedimento (OR 1,162)
Wang/2020/42	912 pacientes submetidos a cirurgia de descompressão vascular	DSM-V	<p>Aprendizado de Máquina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regressão logística - Árvore de decisão - Floresta aleatória - <i>Gradient Boosting</i> - <i>Gradient Boosting Machines</i> 	<p>AUC no conjunto de teste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regressão logística (AUC 0,920) - Árvore de decisão (AUC 0,888) - Floresta aleatória (AUC 0,963) - Gradient Boosting (AUC 0,962) - Gradient Boosting Machines (AUC 0,956). 	<p>Principais <i>features</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duração de uso de carbamazepina - Hemoglobina - Níveis séricos de carbamazepina aferidos 24h antes do procedimento - Dose pré-operatória de carbamazepina - Ureia
Choi/2017/37	341 pacientes submetidos a cirurgia de reconstrução com retalho de neoplasia de cabeça e pescoço	DSM-IV	Regressão logística	<p>No conjunto de treinamento o modelo apresentou AUC de 0,7407</p> <p>Na validação cruzada 10-fold apresentou AUC de 0,6898</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idade (OR 1,03) - Presença de doença psiquiátrica (OR 11,7) - Estado conjugal (casado OR 0,01, separado, OR 0,07)

					- Escala numérica de dor (OR 1,20) - ASA-PS (OR 1,77) - Permanência na UTI (OR 1,01)
Wang/2020/41	310 pacientes admitidos em UTI após realizarem um procedimento neurocirúrgico	CAM-ICU	Regressão logística	AUC na amostra de validação 0,800 (IC95% 0,674-0,932, p<0,01)	- Escore MEEM <27 (OR 3,811) - Febre (OR 2,425) - Hipoalbuminemia (OR 3,316) - Disfunção hepática (OR 2,234) - Uso de sedativo por quatro ou mais vezes (OR 2,794) - Contenção física (OR 14,206)

CAM-ICU: Confusion Assessment Method for Intensive Care Units, AUC: Area Under the Receiver Operating Curve, IC: Intervalo de Confiança, MEEM: Miniexame do Estado Mental, OR: Odds Ratio, DSM: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Varga-Martínez et al.³⁸ desenvolveram um modelo de predição de risco de delirium para o pós-operatório de cirurgia cardíaca em pacientes adultos admitidos em unidades de terapia intensiva. A avaliação de delirium foi realizada diariamente com a ferramenta CAM-ICU. Os autores desenvolveram um modelo de regressão logística. Foram incluídos 689 pacientes na amostra, alocados aleatoriamente para o conjunto de desenvolvimento (n=345) e validação (n=344) do modelo. A incidência de delirium foi de 17,1% no grupo de desenvolvimento e 16,9% no grupo validação. O modelo incluiu quatro variáveis pré-operatórias após análise multivariada: um escore do Mini-Exame do Estado Mental indicando possibilidade de função cognitiva alterada (OR 9,91, IC95% 4,49-21,85, p<0,001) ou função cognitiva alterada (OR 5,19, IC95% 2,05-

13,19, $p=0,001$), baixa atividade física (OR 2,75, IC95% 1,31-5,77, $p=0,008$), idade acima de 65 anos (OR 3,03, IC95% 1,16-7,89, $p=0,023$) e presença de insônia que necessitasse de tratamento médico (OR 3,03, IC95% 1,44-6,38, $p=0,004$). A AUC no conjunto de treinamento foi de 0,83 (IC95% 0,76-0,89) e no conjunto de validação foi de 0,79 (IC95% 0,73-0,85).³⁸

Visser et al.⁴⁰ desenvolveram um modelo de predição de Delirium Pós-Operatório para pacientes submetidos a cirurgias vasculares. Os autores avaliaram uma coorte de 463 pacientes idosos (com idade ≥ 60 anos). Para detecção de Delirium os autores utilizaram a escala *Delirium Observation Screening Scale*. Pacientes que apresentavam avaliação positiva para Delirium realizavam consulta com psiquiatra que confirmava os casos de Delirium, baseado nos critérios do DSM-IV. A incidência de Delirium foi de 4,8% na população, sendo que pacientes submetidos a cirurgia de aorta aberta e amputação apresentaram maior incidência, 15,1% e 16,7%, respectivamente. Os autores encontraram cinco preditores independentes de Delirium Pós-Operatório: presença de disfunção cognitiva (OR 16,4, IC95% 4,7-57, $p<0,001$), procedimento aberto de aorta abdominal ou amputação *versus* outros (OR 14, IC95% 3,9-49,8, $p<0,001$), tabagista ativo (OR 10,5, IC95% 2,8-40,2, $p=0,001$), hipertensão (OR 7,6, IC95% 1,9-30,5, $p=0,004$), idade ≥ 80 anos (OR 7,3, IC 1,8-30,1, $p=0,006$). Uma escala foi elaborada, baseada nos coeficientes beta de cada variável. O modelo final apresentou uma AUC de 0,93 (IC95% 0,9-1). Os autores calcularam as métricas do modelo para uma nota 6 na escala, definido como ponto de corte para o alto risco, que mostrou sensibilidade de 86% e especificidade de 92%.⁴⁰

Boogaard et al.³⁶ desenvolveram e validaram um modelo preditivo de Delirium em coorte prospectiva de pacientes admitidos em UTI, inclusive no pós-operatório. Os autores utilizaram a CAM-ICU para identificação dos casos. Foram considerados casos de Delirium pacientes que apresentavam pelo menos uma avaliação positiva da CAM-ICU durante a internação. Um modelo de regressão logística foi desenvolvido em 1613 pacientes, dos quais 25,5% apresentaram delirium. O modelo final consistiu de 10 fatores de risco: idade (OR 1,04, IC95% 1,03-1,06), escore APACHE II por ponto (OR 1,06, IC95% 1,03-2), coma (induzido por drogas, OR 1,8, IC95% 1,1-3,1; miscelânea OR 18,5, IC95% 4,6-73,8; combinação das duas anteriores, OR 21,3,

IC95% 5,9-77,1), motivo da admissão (cirurgia, referência; condição médica, OR 1,4, IC95% 0,9-2,2; trauma, OR 3,4, IC95% 1,7-6,8; neurologia/neurocirurgia, OR 4,5, IC95% 2,6-7,5), presença de infecção (OR 3,1, IC95% 2-4,8), acidose metabólica (OR 1,4, IC95% 1-2), uso de morfina (0,01-7,1mg/dia, OR 1,6, IC95% 0,8-3,1; 7,2-18,6mg/dia, OR 1,2, IC95% 0,8-1,8; >18,6mg/dia, OR 1,8, IC95% 1,1-2,7), sedação (OR 4,5, IC95% 2,8-7,4), concentração de ureia (OR 1,03, IC1-1,1), admissão de urgência (OR 1,5, IC95% 1,1-2,3). O modelo apresentou AUC de 0,87 (IC95% 0,85-0,89) e 0,89 (IC95% 0,86-0,92) na coorte de desenvolvimento e validação respectivamente. Os autores também realizaram uma validação externa em quatro hospitais holandeses, e encontraram uma AUC de 0,84 (IC95% 0,82-0,87). Cabe ressaltar que neste modelo, os pacientes cirúrgicos serviram de referência para o coeficiente que indicava a causa de admissão, desta forma apresentavam coeficiente zero no modelo de regressão.³⁶

Hayashi et al.³⁹ desenvolveu um sistema de escore para predição do risco de Delirium Pós-Operatório em uma coorte prospectiva de 570 pacientes submetidos a cirurgias torácicas para tratamento de câncer de pulmão. O diagnóstico de Delirium no pós-operatório foi realizado com os critérios da DSM-IV ou V se os pacientes estivessem internados na ala cirúrgica, e com a CAM-ICU se estivessem internados na UTI. A incidência de delirium foi de 6,7% nesta coorte. Pacientes com delirium apresentaram maior número de complicações pós-operatórias ($p=0,03$) e mortalidade ($p<0,001$). Um modelo de regressão logística com os fatores associados independentemente ao desenvolvimento de delirium foi desenvolvido: idade <75 *versus* ≥ 75 anos (coeficiente exponencial de regressão 0,419, IC95% 0,210-0,833, $p=0,013$), outras estruturas histológicas *versus* carcinoma de células escamosas (coeficiente exponencial de regressão 0,329, IC95% 0,165-0,653, $p=0,002$), doença cerebrovascular presente *versus* ausente (coeficiente exponencial de regressão 0,262, IC95% 0,079-0,513, $p=0,001$). Este modelo apresentou uma AUC de 0,738.³⁹

Zhang et al.⁴⁴ desenvolveram um modelo de risco de Delirium Pós-Operatório em pacientes idosos submetidos a cirurgia do colo do fêmur. Os autores utilizaram os critérios do DSM-V para identificação dos pacientes com Delirium. A coorte incluiu 825 pacientes, dos quais 14,3% desenvolveram delirium. Foi utilizada regressão logística para elaboração do modelo preditivo. O modelo incluiu cinco fatores: presença de

disfunção cognitiva pré-operatória (OR 4,132, IC95% 1,831-9,324, $p < 0,001$), número de comorbidades médicas ≥ 2 (OR 1,452, IC95% 0,958-2,202, $p = 0,079$), ASA-PS III-IV (OR 1,655, IC95% 1,073-2,553, $p = 0,023$), transfusão de mais de 2 unidades de concentrados de hemácias (OR 1,599, IC95% 1,043-2,451, $p = 0,035$), admissão em UTI (OR 1,817, IC95% 1,127-2,930). O índice c do modelo foi 0,67 (IC95% 0,62-0,72).⁴⁴

Zhan, Wang e Zhang⁴³ desenvolveram um modelo preditivo de delirium pós-operatórios em pacientes com idade superior a 50 anos submetidos a implante de estimulador cerebral profundo para tratamento de Doença de Parkinson. Os autores utilizaram a CAM-ICU para avaliar a presença de Delirium no pós-operatório. Foram incluídos 229 pacientes no estudo. A incidência de Delirium Pós-operatório foi de 20,52%. Os autores criaram um modelo de regressão logística para predição de Delirium. Este modelo foi desenvolvido e selecionado utilizando-se o critério de informação de Akaike, nos quais um valor baixo deste critério indica um modelo de melhor ajuste. Os fatores incluídos no modelo final e seus respectivos Odds Ratios são descritos a seguir: idade (OR 1,074, IC95% 1,012-1,140, $p = 0,018$), sexo feminino (OR 0,406, IC95% 0,195-0,844, $p = 0,016$), isquemia cerebral pré-operatória (OR 2,127, IC95% 1,056-4,281, $p = 0,035$), inflamação pulmonar pré-operatória (OR 2,295, IC95% 1,037-5,075, $p = 0,04$), Escala de Sono da Doença de Parkinson (OR 0,984, IC95% 0,970-0,999) e duração da internação antes do procedimento (OR 1,162, IC95% 1,002-1,349, $p = 0,048$) foram fatores de risco independentes utilizados para o modelo de delirium pós-operatório. A AUC do modelo foi de 0,769 (IC95% 0,694-0,844), com especificidade de 0,731 e sensibilidade de 0,745.⁴³

Wang et al.⁴² desenvolveram um modelo de Aprendizado de Máquina para prever delirium em pacientes submetidos a cirurgia de descompressão microvascular. Os autores utilizaram avaliações seriadas baseadas nos critérios do DSM-V para identificação dos casos de Delirium. Foram utilizados dados do pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório dos pacientes para desenvolvimento do modelo. Foram incluídos 912 pacientes, dos quais 24,2% apresentaram Delirium Pós-operatório. As principais *features* para classificação do modelo foram as seguintes: duração de uso de carbamazepina, hemoglobina, níveis séricos de carbamazepina aferidos 24h antes do procedimento, dose pré-operatória de carbamazepina e ureia.

Os autores desenvolveram cinco algoritmos para predição de delirium, os resultados da predição no conjunto de teste são descritos a seguir: algoritmo de regressão logística (AUC 0,920), árvore de decisão (AUC 0,888), floresta aleatória (AUC 0,963), *Gradient Boosting* (AUC 0,962), *Gradient Boosting Machines* (AUC 0,956).⁴²

Choi et al.³⁷ desenvolveram um modelo de predição de Delirium pós-operatório em pacientes submetidos a reconstrução com retalho livre de cirurgias de câncer de cabeça e pescoço. Uma coorte de 341 pacientes foi acompanhada para o desenvolvimento do modelo. O diagnóstico de Delirium foi realizado por um psiquiatra, utilizando-se os critérios do DSM-IV, quando os pacientes apresentavam sintomas sugestivos desta doença. O modelo foi desenvolvido utilizando-se regressão logística multivariada. A incidência de Delirium foi de 26%. Os fatores de risco independentes identificados por regressão logística multivariada e incluídos no modelo foram os seguintes: idade (OR 1,03, IC95% 1-1,05, p=0,01), presença de doença psiquiátrica (OR 11,7, IC95% 1,14-120,33, p=0,03), estado conjugal (casado OR 0,01, IC95% 0,002-0,10, p<0,0001; separado, OR 0,07, IC95% 0,01-0,3, p= 0,0004), escala numérica de dor (OR 1,20, IC95% 1,07-1,35, p=0,001), ASA-PS (OR 1,77, IC95% 1,08-2,89, p= 0,02), permanência na UTI (OR 1,01, IC95% 1-1,02, p=0,0005). No conjunto de treinamento o modelo apresentou AUC de 0,7407, com sensibilidade de 61,8% e especificidade de 75,4%. Foi realizada validação cruzada 10-*fold*, e nesta validação o modelo apresentou AUC 0,6898, com sensibilidade de 44,9% e especificidade de 84,1%.³⁷

Wang et al.⁴¹ desenvolveram um modelo de predição de Delirium em pacientes submetidos a neurocirurgia admitidos subsequentemente à UTI. Os autores utilizaram a CAM-ICU para identificação dos casos de Delirium Pós-Operatório. Um modelo de regressão logística foi desenvolvido numa coorte prospectiva de 310 pacientes admitidos à UTI após realizarem um procedimento neurocirúrgico. A incidência de Delirium foi de 42,2%. Em análise multivariada, os fatores associados à ocorrência de Delirium foram os seguintes: escore Miniexame do Estado Mental <27 (OR 3,811, IC95% 1,625-8,936), febre (OR 2,425, IC95% 1,093-5,379), hipoalbuminemia (OR 3,316, IC95% 1,539-7,143), disfunção hepática (OR 2,234, IC95% 1,013-4,928), uso de sedativo por quatro ou mais vezes (OR 2,794, IC95% 1,248-6,252) e contenção física (OR 14,206, IC95% 6,202-32,539). O modelo foi

validado em 60 pacientes e apresentou uma AUC média de 0,800 (IC95% 0,674-0,932, $p < 0,01$), com sensibilidade de 68% e especificidade de 83%.⁴¹

3 MARCO CONCEITUAL

MODELO DE PREDIÇÃO DE DELIRIUM PÓS OPERATÓRIO

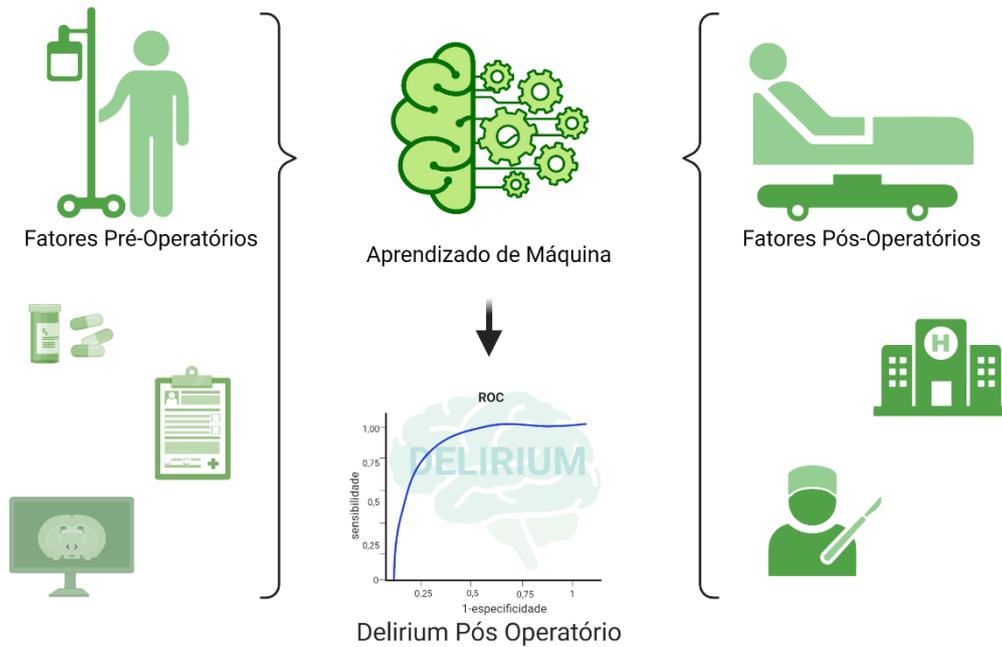


Figura 5. Marco Conceitual. Criado com Biorender.com

O algoritmo de Aprendizado de Máquina irá analisar um banco de dados composto de variáveis predisponentes (fatores pré-operatórios) como dados clínicos e demográficos, porte da cirurgia proposta, resultados de exames laboratoriais; e fatores precipitantes (fatores pós-operatórios) como complicações, tempo de permanência, reintervenções, admissão em UTI, para a predição de Delirium Pós-Operatório. O desempenho do modelo será avaliado pela Área Sob a Curva *Receiver Operating Characteristics*.

4 JUSTIFICATIVA

Delirium é uma complicação prevalente no pós-operatório de pacientes idosos submetidos a cirurgias de alto risco. O delirium pós-operatório está associado a desfechos negativos cujo impacto pode se prolongar além da internação. A identificação e adoção de medidas preventivas é eficaz em reduzir sua incidência significativamente. Todavia, identificar pacientes que se beneficiam destas medidas é uma tarefa difícil. Diferentes modelos preditivos foram desenvolvidos em grupos específicos de pacientes, especialmente aqueles admitidos em Unidades de Terapia Intensiva. Estes modelos utilizaram principalmente fatores pré-operatórios para predição, embora alguns modelos tenham utilizado dados do intraoperatório e pós-operatório mais raramente. Todavia, não existe modelo desenvolvido para populações cirúrgicas de alto risco. Esta população é sabidamente mais sujeita também a complicações, além da própria mortalidade. Além disso, não existe modelo para predição de Delirium, desenvolvido para a população brasileira, atendida no âmbito do sistema público de saúde. As intrincadas relações entre os fatores predisponentes e precipitantes do Delirium, tornam difíceis a caracterização e identificação de pacientes de risco para o desenvolvimento desta complicação no perioperatório. Desta forma, o emprego de técnicas de Aprendizado de Máquina pode ser útil na identificação destas relações e na classificação de risco destes pacientes. Além disso, estas técnicas podem permitir a identificação automática destes pacientes através de softwares incluídos nos sistemas informatizados dos hospitais, que poderão notificar o risco aos cuidadores, em tempo real, através da análise dos dados do prontuário eletrônico. Também é possível construir aplicativos para dispositivos móveis que podem ser usados à beira do leito com esse objetivo. Estas ferramentas podem permitir a instalação de medidas preventivas centradas nos pacientes de maior risco, na tentativa de reduzir a ocorrência desta comorbidade e de suas complicações.

5 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo dividem-se em objetivo primário e objetivos secundários.

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Desenvolver e validar um modelo de aprendizado de máquina para predição de delirium pós-operatório em coorte pacientes de alto risco (Apêndice I) submetidos a cirurgia não cardíaca no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Descrever a incidência de delirium pós-operatório em coorte de pacientes de alto risco submetidos a cirurgia não cardíaca.

Avaliar os fatores associados à ocorrência de delirium pós-operatório em coorte de pacientes de alto risco submetidos cirurgia não cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet*. 2014;383(9920):911-922. doi:10.1016/S0140-6736(13)60688-1
2. 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(2A):175-179. doi:10.1590/S0004-282X2001000200004
3. Senders JT, Arnaut O, Karhade AV, et al. Natural and Artificial Intelligence in Neurosurgery: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 2018;83(2):181-192. doi:10.1093/neuros/nyx384
4. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(3):201-209F. doi:10.2471/BLT.15.159293
5. *TABNET - DATASUS.GOV*. www.datasus.gov.br
6. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;380(9847):1075-1081. doi:10.1016/S0140-6736(12)60990-8
7. Pearse RM, Harrison DA, James P, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care*. 2006;10(3): R81. doi:10.1186/cc4928
8. Ahmad T, Bouwman RA, Grigoras I, et al. Use of failure-to-rescue to identify international variation in postoperative care in low-, middle- and high-income countries: a 7-day cohort study of elective surgery. *Br J Anaesth*. 2017;119(2):258-266. doi:10.1093/bja/aex185
9. Stefani LC, Gutierrez CDS, Castro SM de J, et al. Derivation and validation of a preoperative risk model for postoperative mortality (SAMPE model): An approach to care stratification. Sherman JH, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(10):e0187122. doi:10.1371/journal.pone.0187122
10. Gutierrez CS, Passos SC, Castro SMJ, et al. Few and feasible preoperative variables can identify high-risk surgical patients: derivation and validation of the Ex-Care risk model. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):525-532. doi:10.1016/j.bja.2020.09.036
11. Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018. *Br J Anaesth*. 2018;121(5):1005-1012. doi:10.1016/j.bja.2017.11.087
12. Peden CJ, Miller TR, Deiner SG, Eckenhoff RG, Fleisher LA, Members of the Perioperative Brain Health Expert Panel. Improving perioperative brain health: an expert consensus review of key actions for the perioperative care team. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):423-432. doi:10.1016/j.bja.2020.10.037
13. López-Torres II, Sanz-Ruiz P, Montero-Fernández N, et al. Surgical treatment of hip fracture in centenarians: Complications and independent risk factors of death. *Injury*. 2020;51 Suppl 1:S25-S29. doi:10.1016/j.injury.2020.03.053
14. Maldonado JR. Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1190-1222. doi:10.1016/j.jagp.2013.09.005

15. Malik AT, Quatman CE, Phieffer LS, Ly TV, Khan SN. Incidence, risk factors and clinical impact of postoperative delirium following open reduction and internal fixation (ORIF) for hip fractures: an analysis of 7859 patients from the ACS-NSQIP hip fracture procedure targeted database. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol*. 2019;29(2):435-446. doi:10.1007/s00590-018-2308-6
16. Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth*. 2017;119(2):316-323. doi:10.1093/bja/aex130
17. Brown CH, Max L, LaFlam A, et al. The Association Between Preoperative Frailty and Postoperative Delirium After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2016;123(2):430-435. doi:10.1213/ANE.0000000000001271
18. Honda S, Furukawa K, Nishiwaki N, et al. Risk Factors for Postoperative Delirium After Gastrectomy in Gastric Cancer Patients. *World J Surg*. 2018;42(11):3669-3675. doi:10.1007/s00268-018-4682-y
19. Fuchita M, Khan SH, Perkins AJ, et al. Perioperative Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients Undergoing Esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(1):190-195. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.01.040
20. Saravana-Bawan B, Warkentin LM, Rucker D, Carr F, Churchill TA, Khadaroo RG. Incidence and predictors of postoperative delirium in the older acute care surgery population: a prospective study. *Can J Surg J Can Chir*. 2019;62(1):33-38. doi:10.1503/cjs.016817
21. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg*. 2010;97(2):273-280. doi:10.1002/bjs.6843
22. Hindiskere S, Kim HS, Han I. Postoperative delirium in patients undergoing surgery for bone metastases. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(20):e20159. doi:10.1097/MD.00000000000020159
23. Chen J, Zheng C, Zhong J, et al. Preoperative prognostic nutritional index is useful factor for predicting postoperative delirium after primary total joint arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):778. doi:10.1186/s12891-021-04626-6
24. Dworsky JQ, Childers CP, Copeland T, et al. Geriatric Events Among Older Adults Undergoing Nonelective Surgery Are Associated with Poor Outcomes. *Am Surg*. 2019;85(10):1089-1093.
25. Hecht G, Slee CA, Goodell PB, Taylor SL, Wolinsky PR. Predictive Modeling for Geriatric Hip Fracture Patients: Early Surgery and Delirium Have the Largest Influence on Length of Stay. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(6):e293-e300. doi:10.5435/JAAOS-D-17-00447
26. Huded CP, Huded JM, Sweis RN, et al. The impact of delirium on healthcare utilization and survival after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2017;89(7):1286-1291. doi:10.1002/ccd.26776
27. Abelha FJ, Luís C, Veiga D, et al. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(5):R257. doi:10.1186/cc13084
28. 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. doi:10.1001/archinternmed.2007.4

29. Hshieh TT, Saczynski J, Gou RY, et al. Trajectory of Functional Recovery After Postoperative Delirium in Elective Surgery. *Ann Surg.* 2017;265(4):647-653. doi:10.1097/SLA.0000000000001952
30. Moskowitz EE, Overbey DM, Jones TS, et al. Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality. *Am J Surg.* 2017;214(6):1036-1038. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.08.034
31. Prasitlumkum N, Mekritthikrai R, Kewcharoen J, Kanitsoraphan C, Mao MA, Cheungpasitporn W. Delirium is associated with higher mortality in transcatheter aortic valve replacement: systemic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020;35(2):168-176. doi:10.1007/s12928-019-00592-y
32. Burton JK, Craig LE, Yong SQ, et al. Non-pharmacological interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7:CD013307. doi:10.1002/14651858.CD013307.pub2
33. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A Multicomponent Intervention to Prevent Delirium in Hospitalized Older Patients. *N Engl J Med.* 1999;340(9):669-676. doi:10.1056/NEJM199903043400901
34. Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Age Ageing.* 2015;44(2):196-204. doi:10.1093/ageing/afu173
35. Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention: *Anesth Analg.* 2020;130(6):1572-1590. doi:10.1213/ANE.0000000000004641
36. Boogaard M v. d., Pickkers P, Slooter AJC, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ.* 2012;344(feb09 3):e420-e420. doi:10.1136/bmj.e420
37. Choi NY, Kim EH, Baek CH, Sohn I, Yeon S, Chung MK. Development of a nomogram for predicting the probability of postoperative delirium in patients undergoing free flap reconstruction for head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2017;43(4):683-688. doi:10.1016/j.ejso.2016.09.018
38. de la Varga-Martínez O, Gómez-Pesquera E, Muñoz-Moreno MF, et al. Development and validation of a delirium risk prediction preoperative model for cardiac surgery patients (DELIPRE-CAS): An observational multicentre study. *J Clin Anesth.* 2021;69:110158. doi:10.1016/j.jclinane.2020.110158
39. Hayashi K, Motoishi M, Sawai S, Horimoto K, Hanaoka J. Postoperative delirium after lung resection for primary lung cancer: Risk factors, risk scoring system, and prognosis. *PLOS ONE.* 2019;14(11):e0223917. doi:10.1371/journal.pone.0223917
40. Visser L, Prent A, van der Laan MJ, et al. Predicting postoperative delirium after vascular surgical procedures. *J Vasc Surg.* 2015;62(1):183-189. doi:10.1016/j.jvs.2015.01.041
41. Wang J, Ji Y, Wang N, et al. Establishment and validation of a delirium prediction model for neurosurgery patients in intensive care. *Int J Nurs Pract.* 2020;26(4):e12818. doi:10.1111/ijn.12818

42. Wang Y, Lei L, Ji M, Tong J, Zhou CM, Yang JJ. Predicting postoperative delirium after microvascular decompression surgery with machine learning. *J Clin Anesth*. 2020;66:109896. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109896
43. Zhan L, Wang XQ, Zhang LX. Nomogram Model for Predicting Risk of Postoperative Delirium After Deep Brain Stimulation Surgery in Patients Older Than 50 Years with Parkinson Disease. *World Neurosurg*. 2020;139:e127-e135. doi:10.1016/j.wneu.2020.03.160
44. Zhang X, Tong DK, Ji F, et al. Predictive nomogram for postoperative delirium in elderly patients with a hip fracture. *Injury*. 2019;50(2):392-397. doi:10.1016/j.injury.2018.10.034
45. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1216-1219. doi:10.1056/NEJMp1606181
46. Chiavegatto Filho ADP. Uso de big data em saúde no Brasil: perspectivas para um futuro próximo. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2015;24(2):325-332. doi:10.5123/S1679-49742015000200015
47. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):601-609. doi:10.1093/bja/aew316
48. Surgery NI for HRGHRU on G. Prioritizing research for patients requiring surgery in low- and middle-income countries. *BJS Br J Surg*. 2019;106(2):e113-e120. doi:10.1002/bjs.11037
49. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, eds. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
50. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010;119(6):737-754. doi:10.1007/s00401-010-0674-1
51. 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, ix. doi:10.1016/j.ccc.2008.06.004
52. Juraska JM, Lowry NC. Neuroanatomical changes associated with cognitive aging. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;10:137-162. doi:10.1007/7854_2011_137
53. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(4):221-227. doi:10.1159/000091022
54. Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877-882. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.009
55. Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *BioFactors Oxf Engl*. 2000;13(1-4):205-209. doi:10.1002/biof.5520130132
56. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764-772. doi:10.1093/gerona/63.7.764

57. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):132-148. doi:10.153/SCNP00500132
58. MacPherson A, Dinkel K, Sapolsky R. Glucocorticoids worsen excitotoxin-induced expression of pro-inflammatory cytokines in hippocampal cultures. *Exp Neurol*. 2005;194(2):376-383. doi:10.1016/j.expneurol.2005.02.021
59. Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):345-349. doi:10.1159/000017168
60. BaHammam A. Sleep in acute care units. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2006;10(1):6-15. doi:10.1007/s11325-005-0044-8
61. Brzezinski A. Melatonin in Humans. Epstein FH, ed. *N Engl J Med*. 1997;336(3):186-195. doi:10.1056/NEJM199701163360306
62. Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep in the Critically ill Patient. *Sleep*. 2006;29(5):707-716. doi:10.1093/sleep/29.5.707
63. Ross CA. CNS arousal systems: possible role in delirium. *Int Psychogeriatr*. 1991;3(2):353-371. doi:10.1017/s1041610291000819
64. Sanders RD. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med Hypotheses*. 2011;77(1):140-143. doi:10.1016/j.mehy.2011.03.048
65. Ho MH, Nealon J, Igwe E, et al. Postoperative Delirium in Older Patients: A Systematic Review of Assessment and Incidence of Postoperative Delirium. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2021;18(5):290-301. doi:10.1111/wvn.12536
66. Harris MJ, Brovman EY, Urman RD. Clinical predictors of postoperative delirium, functional status, and mortality in geriatric patients undergoing non-elective surgery for hip fracture. *J Clin Anesth*. 2019;58:61-71. doi:10.1016/j.jclinane.2019.05.010
67. Miao S, Shen P, Zhang Q, et al. Neopterin and mini-mental state examination scores, two independent risk factors for postoperative delirium in elderly patients with open abdominal surgery. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(6):1234-1238. doi:10.4103/0973-1482.192764
68. Afonso A, Scurlock C, Reich D, et al. Predictive Model for Postoperative Delirium in Cardiac Surgical Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;14(3):212-217. doi:10.1177/1089253210374650
69. Roijers JP, Hopmans CJ, Janssen TL, et al. The Role of Delirium and Other Risk Factors on Mortality in Elderly Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Major Lower Limb Amputation. *Ann Vasc Surg*. 2019;60:270-278.e2. doi:10.1016/j.avsg.2019.02.014
70. Inouye SK. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157-1165. doi:10.1056/NEJMra052321
71. Viramontes O, Luan Erfe BM, Erfe JM, et al. Cognitive impairment and postoperative outcomes in patients undergoing primary total hip arthroplasty: A systematic review. *J Clin Anesth*. 2019;56:65-76. doi:10.1016/j.jclinane.2019.01.024
72. de Jong L, van Rijckevorsel VAJIM, Raats JW, Klem TMAL, Kuijper TM, Roukema GR. Delirium after hip hemiarthroplasty for proximal femoral fractures in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Clin Interv Aging*. 2019;14:427-435. doi:10.2147/CIA.S189760

73. Gregory SH, King CR, Ben Abdallah A, Kronzer A, Wildes TS. Abnormal preoperative cognitive screening in aged surgical patients: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):230-237. doi:10.1016/j.bja.2020.08.026
74. Amado LA, Perrie H, Scribante J, Ben-Israel KA. Preoperative cognitive dysfunction in older elective noncardiac surgical patients in South Africa. *Br J Anaesth*. 2020;125(3):275-281. doi:10.1016/j.bja.2020.04.072
75. Xue QL. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1-15. doi:10.1016/j.cger.2010.08.009
76. Susano MJ, Grasfield RH, Friese M, et al. Brief Preoperative Screening for Frailty and Cognitive Impairment Predicts Delirium after Spine Surgery. *Anesthesiology*. 2020;133(6):1184-1191. doi:10.1097/ALN.0000000000003523
77. Gracie TJ, Caufield-Noll C, Wang NY, Sieber FE. The Association of Preoperative Frailty and Postoperative Delirium: A Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021;133(2):314-323. doi:10.1213/ANE.0000000000005609
78. Kubota K, Suzuki A, Ohde S, et al. Age is the Most Significantly Associated Risk Factor With the Development of Delirium in Patients Hospitalized for More Than Five Days in Surgical Wards: Retrospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2018;267(5):874-877. doi:10.1097/SLA.0000000000002347
79. Haynes MS, Alder KD, Toombs C, Amakiri IC, Rubin LE, Grauer JN. Predictors and Sequelae of Postoperative Delirium in a Geriatric Patient Population With Hip Fracture. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2021;5(5). doi:10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00221
80. Yang Y, Zhao X, Gao L, Wang Y, Wang J. Incidence and associated factors of delirium after orthopedic surgery in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(6):1493-1506. doi:10.1007/s40520-020-01674-1
81. Fowler AJ, Abbott TEF, Prowle J, Pearse RM. Age of patients undergoing surgery. *Br J Surg*. 2019;106(8):1012-1018. doi:10.1002/bjs.11148
82. Falk A, Kåhlin J, Nymark C, Hultgren R, Stenman M. Depression as a predictor of postoperative delirium after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;32(3):371-379. doi:10.1093/icvts/ivaa277
83. Noah AM, Almghairbi D, Evley R, Moppett IK. Preoperative inflammatory mediators and postoperative delirium: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021;127(3):424-434. doi:10.1016/j.bja.2021.04.033
84. Rong X, Ding Z chuan, Yu H da, Yao SY, Zhou ZK. Risk factors of postoperative delirium in the knee and hip replacement patients: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg*. 2021;16:76. doi:10.1186/s13018-020-02127-1
85. Raats JW, Steunenbergh SL, de Lange DC, van der Laan L. Risk factors of post-operative delirium after elective vascular surgery in the elderly: A systematic review. *Int J Surg*. 2016;35:1-6. doi:10.1016/j.ijsu.2016.09.001
86. Berger M, Schenning KJ, Brown CH, et al. Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth Analg*. 2018;127(6):1406-1413. doi:10.1213/ANE.0000000000003841
87. Shi Q, Warren, Saposnik, MacDermid. Confusion assessment method: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Published online September 2013:1359. doi:10.2147/NDT.S49520

88. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method (CAM): A Systematic Review of Current Usage. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):823-830. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01674.x
89. 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):941-948. doi:10.7326/0003-4819-113-12-941
90. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-1379. doi:10.1097/00003246-200107000-00012
91. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Dal-Pizzol F, et al. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clin Sao Paulo Braz*. 2011;66(11):1917-1922. doi:10.1590/s1807-59322011001100011
92. Saria S, Butte A, Sheikh A. Better medicine through machine learning: What's real, and what's artificial? *PLoS Med*. 2018;15(12):e1002721. doi:10.1371/journal.pmed.1002721
93. Cios KJ, Moore GW. Uniqueness of medical data mining. *Artif Intell Med*. 2002;26(1-2):1-24.
94. Senders JT, Zaki MM, Karhade AV, et al. An introduction and overview of machine learning in neurosurgical care. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(1):29-38. doi:10.1007/s00701-017-3385-8
95. Géron A. *Mãos à Obra Aprendizado de Máquina com Scikit-Learn e TensorFlow*. Alta Books; 2019. Accessed September 11, 2021. <https://learning.oreilly.com/library/view/~/9788550803814/?ar?orpq&email=^u>
96. Müller AC, Guido S. *Introduction to Machine Learning with Python: A Guide for Data Scientists*. First edition. O'Reilly Media, Inc; 2016.
97. Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. Springer; 2009.
98. Bruce PC, Bruce A. *Practical Statistics for Data Scientists: 50 Essential Concepts*. First edition. O'Reilly; 2017.
99. Connor CW. Artificial Intelligence and Machine Learning in Anesthesiology. *Anesthesiology*. 2019;131(6):1346-1359. doi:10.1097/ALN.0000000000002694
100. Allyn J, Allou N, Augustin P, et al. A Comparison of a Machine Learning Model with EuroSCORE II in Predicting Mortality after Elective Cardiac Surgery: A Decision Curve Analysis. *PloS One*. 2017;12(1):e0169772. doi:10.1371/journal.pone.0169772
101. Awan SE, Bennamoun M, Sohel F, Sanfilippo FM, Dwivedi G. Machine learning-based prediction of heart failure readmission or death: implications of choosing the right model and the right metrics. *ESC Heart Fail*. 2019;6(2):428-435. doi:10.1002/ehf2.12419
102. Kendale S, Kulkarni P, Rosenberg AD, Wang J. Supervised Machine-learning Predictive Analytics for Prediction of Postinduction Hypotension. *Anesthesiology*. 2018;129(4):675-688. doi:10.1097/ALN.0000000000002374
103. Christodoulou E, Ma J, Collins GS, Steyerberg EW, Verbakel JY, Van Calster B. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *J Clin Epidemiol*. 2019;110:12-22. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.02.004

104. Luo W, Phung D, Tran T, et al. Guidelines for Developing and Reporting Machine Learning Predictive Models in Biomedical Research: A Multidisciplinary View. *J Med Internet Res*. 2016;18(12):e323. doi:10.2196/jmir.5870
105. Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care - Addressing Ethical Challenges. *N Engl J Med*. 2018;378(11):981-983. doi:10.1056/NEJMp1714229
106. *LEI GERAL DE PROTEÇÃO DE DADOS PESSOAIS (LGPD)*.; 2018. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/l13709.htm
107. Corey KM, Kashyap S, Lorenzi E, et al. Development and validation of machine learning models to identify high-risk surgical patients using automatically curated electronic health record data (Pythia): A retrospective, single-site study. Brohi K, ed. *PLOS Med*. 2018;15(11):e1002701. doi:10.1371/journal.pmed.1002701
108. Senders JT, Staples PC, Karhade AV, et al. Machine Learning and Neurosurgical Outcome Prediction: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2018;109:476-486.e1. doi:10.1016/j.wneu.2017.09.149
109. Bertsimas D, Dunn J, Velmahos GC, Kaafarani HMA. Surgical Risk Is Not Linear: Derivation and Validation of a Novel, User-friendly, and Machine-learning-based Predictive OpTimal Trees in Emergency Surgery Risk (POTTER) Calculator. *Ann Surg*. 2018;268(4):574-583. doi:10.1097/SLA.0000000000002956
110. Lee CK, Hofer I, Gabel E, Baldi P, Cannesson M. Development and Validation of a Deep Neural Network Model for Prediction of Postoperative In-hospital Mortality. *Anesthesiology*. 2018;129(4):649-662. doi:10.1097/ALN.0000000000002186
111. Fritz BA, Cui Z, Zhang M, et al. Deep-learning model for predicting 30-day postoperative mortality. *Br J Anaesth*. Published online September 23, 2019. doi:10.1016/j.bja.2019.07.025
112. Fritz BA, Abdelhack M, King CR, Chen Y, Avidan MS. Update to “Deep-learning model for predicting 30-day postoperative mortality” (*Br J Anaesth* 2019; 123: 688-95). *Br J Anaesth*. 2020;125(2):e230-e231. doi:10.1016/j.bja.2020.04.010
113. Lee HC, Ryu HG, Chung EJ, Jung CW. Prediction of Bispectral Index during Target-controlled Infusion of Propofol and Remifentanyl: A Deep Learning Approach. *Anesthesiology*. 2018;128(3):492-501. doi:10.1097/ALN.0000000000001892
114. Hatib F, Jian Z, Buddi S, et al. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2018;129(4):663-674. doi:10.1097/ALN.0000000000002300
115. Thottakkara P, Ozrazgat-Baslanti T, Hupf BB, et al. Application of Machine Learning Techniques to High-Dimensional Clinical Data to Forecast Postoperative Complications. Xie Z, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(5):e0155705. doi:10.1371/journal.pone.0155705
116. Hill BL, Brown R, Gabel E, et al. An automated machine learning-based model predicts postoperative mortality using readily-extractable preoperative electronic health record data. *Br J Anaesth*. 2019;123(6):877-886. doi:10.1016/j.bja.2019.07.030
117. Bonde A, Varadarajan KM, Bonde N, et al. Assessing the utility of deep neural networks in predicting postoperative surgical complications: a retrospective study. *Lancet Digit Health*. 2021;3(8):e471-e485. doi:10.1016/S2589-7500(21)00084-4
118. Bihorac A, Ozrazgat-Baslanti T, Ebadi A, et al. MySurgeryRisk: Development and Validation of a Machine-learning Risk Algorithm for Major Complications and

Death After Surgery. *Ann Surg*. 2019;269(4):652-662.

doi:10.1097/SLA.0000000000002706

119. Xue B, Li D, Lu C, et al. Use of Machine Learning to Develop and Evaluate Models Using Preoperative and Intraoperative Data to Identify Risks of Postoperative Complications. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e212240.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.2240

120. Wiens J, Saria S, Sendak M, et al. Do no harm: a roadmap for responsible machine learning for health care. *Nat Med*. 2019;25(9):1337-1340.

doi:10.1038/s41591-019-0548-6

121. Sandhu S, Lin AL, Brajer N, et al. Integrating a Machine Learning System Into Clinical Workflows: Qualitative Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(11):e22421.

doi:10.2196/22421

6 ARTIGO

Dados protegidos por acordo com o editor para evitar violação de *Copyright*.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elaboração de modelos estatísticos para auxiliar na tomada de decisão é uma tarefa extremamente complexa. Modelos de Aprendizado de Máquina podem integrar muitas variáveis e realizar previsões em dados desconhecidos utilizando cálculos complexos e muitas vezes difíceis de serem explicados e compreendidos. Desta forma, sua utilização como ferramenta auxiliar na tomada de decisão deve ser cautelosa. No presente estudo, muitos fatores predisponentes e precipitantes foram registrados para uma população de alto risco submetidas a cirurgia não cardíaca. Além disso, a implementação de um protocolo de detecção rotineira de delirium com uma ferramenta validada e a revisão de prontuários permitiu identificar objetivamente os pacientes que desenvolveram a comorbidade.

Acreditava-se que ao incorporar estes fatores precipitantes e predisponentes num modelo capaz de avaliar integralmente estes dados, observar-se-ia um grande número de preditores para a ocorrência de Delirium. Todavia, ao realizar avaliação de correlação entre os fatores e o desfecho, utilizando-se uma abordagem gráfica de seleção de variáveis (Partial Dependence Plots), apenas 29 variáveis das 72 disponíveis foram consideradas relevantes. Após o desenvolvimento dos modelos, com números e cenários diferentes de variáveis, observou-se que apenas três variáveis, conhecidamente fatores de risco pelos estudos prévios, eram capazes de prever a ocorrência de Delirium na amostra com desempenho moderado.

Como o presente trabalho apresentou um número pequeno de pacientes com o evento de interesse, optou-se por realizar o desenvolvimento e validação de um comitê de classificadores para controlar os possíveis problemas de um classificador único. Além disso, decidiu-se pelo uso dos resultados obtidos na validação cruzada, uma vez que separar um conjunto de teste reduziria ainda mais o número de casos para treinamento dos modelos. Embora esta decisão não invalide o desenvolvimento do modelo, sua aplicação na prática ainda necessita de validação externa e análise de calibração.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

A implementação de modelos de Aprendizado de Máquina na prática clínica é um processo complexo e deve envolver experts no campo, tomadores de decisões e usuários.¹²⁰ Além disso, a receptividade dos profissionais que utilizarão o modelo pode variar por diversos fatores, desde o desconhecimento da metodologia aplicada até a falta de tempo para analisar os resultados ou inserir os dados necessários para cálculo no modelo.¹²¹ Desta forma, o modelo desenvolvido nesta pesquisa ainda tem um longo caminho até que possa ser integrado na prática clínica e cumprir seu objetivo principal que é beneficiar pacientes de alto risco com uma identificação precoce do risco de Delirium.

Inicialmente, planeja-se construir um software para calcular o risco dos pacientes através do modelo. Após a construção deste software, o modelo deverá ser submetido a uma validação externa, em outra coorte de pacientes de alto risco submetidos a cirurgia não cardíaca, preferencialmente prospectiva. Desta forma, será possível avaliar seu desempenho em um conjunto de pacientes novos para predição de Delirium. Se houver boa calibração do modelo, o mesmo poderá ser integrado a um aplicativo para celulares ou alguma rotina do prontuário eletrônico para que possa ser utilizado no pré-operatório e nos primeiros sete dias do pós-operatório. Além disso, o modelo pode ser incorporado a um conjunto de ações institucionais de medidas multicomponentes, possibilitando a oferta destas medidas a pacientes de alto risco, melhorando, desta forma, o cuidado centrado no paciente.

Por fim, a presente dissertação representou para o grupo de pesquisa, ao qual o autor pertence, a oportunidade de conhecer e iniciar estudos com técnicas de aprendizado de máquina. A pesquisa de qualidade no perioperatório pode modificar a maneira como cuidamos dos nossos pacientes e técnicas robustas podem auxiliar nesse caminho e no estudo de diferentes desfechos.

ANEXOS

Anexo 1. Estratégia de busca utilizada para revisão da literatura completa.

O termo Delirium foi utilizado como fator de estudo.

1. "Anesthesia"[MeSH], Anestesia[DeCS], "Anaesthesia"
2. "Artificial Intelligence"[MeSH], "Inteligência Artificial"[DeCS], "Inteligencia Artificial"[DeCS]
3. "Cognitive Dysfunction"[MeSH], "Disfunção Cognitiva"[DeCS], "Disfunción Cognitiva"[DeCS]
4. "Deep Learning"[MeSH], "Aprendizado Profundo"[DeCS], "Aprendizaje Profundo"[DeCS]
5. "Delirium"[MeSH], "Delírio"[DeCS], "Delirio"[DeCS]
6. "Enhanced Recovery After Surgery"[MeSH], "Recuperação Pós-Cirúrgica Melhorada"[DeCS], "Recuperación Mejorada Después de la Cirugía"[DeCS]
7. "Failure to Rescue, Health Care"[MeSH], "Falha da Terapia de Resgate"[DeCS], "Fracaso de Rescate en Atención a la Salud"[DeCS]
8. "Hospital Administration"[MeSH], "Administração Hospitalar"[DeCS], "Administración Hospitalaria"[DeCS]
9. "Machine Learning"[MeSH], "Aprendizado de Máquina"[DeCS], "Aprendizaje Automático"[DeCS]
10. "Models, Statistical"[MeSH], "Modelos Estatísticos"[DeCS], "Modelos Estadísticos"[DeCS]
11. "Mortality"[MeSH], "Mortalidade"[DeCS], "Mortalidad"[DeCS]
12. "mortality"[Subheading], "/mortalidade"[DeCS], "/mortalidad"[DeCS]
13. "Neurocognitive Disorders"[MeSH], "Transtornos Neurocognitivos"[DeCS]
14. "organization and administration"[Subheading], "/organização & administração"[DeCS], "/organización & administración"[DeCS]
15. "Organization and Administration"[MeSH], "Organização e Administração"[DeCS], "Organización y Administración"[DeCS]
16. "Perioperative Care"[MeSH], "Assistência Perioperatória"[DeCS], "Atención Perioperativa"[DeCS]

17. "Perioperative Medicine"[MeSH], "Medicina Perioperatória"[DeCS], "Medicina Perioperatoria"[DeCS]
18. "Perioperative Period"[MeSH], "Período Perioperatório"[DeCS], "Periodo Perioperatorio"[DeCS]
19. "Postoperative Care"[MeSH], "Cuidados Pós-Operatórios"[DeCS], "Cuidados Posoperatorios"[DeCS]
20. "Postoperative Cognitive Complications"[MeSH], "Complicações Cognitivas Pós-Operatórias"[DeCS], "Complicaciones Cognitivas Postoperatorias"[DeCS]
21. "Postoperative Complications"[MeSH], "Complicações Pós-Operatórias"[DeCS], "Complicaciones Posoperatorias"[DeCS]
22. "Postoperative Period"[MeSH], "Período Pós-Operatório"[DeCS], "Periodo Posoperatorio"[DeCS]
23. "Precision Medicine"[MeSH], "Medicina de Precisão"[DeCS], "Medicina de Precisión"[DeCS]
24. "Predictive Model", "Modelo Preditivo"
25. "Preoperative Care"[MeSH], "Cuidados Pré-Operatórios"[DeCS], "Cuidados Preoperatorios"[DeCS]
26. "Preoperative Period"[MeSH], "Período Pré-Operatório"[DeCS], "Periodo Preoperatorio"[DeCS]
27. "Supervised Machine Learning"[MeSH], "Aprendizado de Máquina Supervisionado"[DeCS], "Aprendizaje Automático Supervisado"[DeCS]
28. "surgery"[Subheading], "/cirurgia"[DeCS], "/cirugía"[DeCS]
29. "Surgical Procedures, Operative"[MeSH], "Procedimentos Cirúrgicos Operatórios"[DeCS], "Procedimientos Quirúrgicos Operativos"[DeCS]

Termo	MEDLINE	SciELO	LILACS	CAPES	Selecionados
1	268444	4536	11739	3181	
2	125372	502	213	4267	
3	25584	197	371	171	
4	7466	78	6	422	
5	10826	327	988	355	
6	843	28	10	3	
7	158	1	1	0	
8	272753	264	1192	58	

9	33843	340	27	2094	
10	433873	39	384	1000	
11	407942	23967	51244	21410	
12	614763	23967	11223	21410	
13	277833	46	164	23	
14	1986231	380	13418	80	
15	1575318	380	2162	122	
16	155689	175	342	61	
17	79	8	1	64	
18	98358	218	161	133	
19	60413	254	1658	80	
20	270	0	2	0	
21	578544	1432	6582	612	
22	59558	1291	1865	893	
23	24654	44	47	9	
24	12077	334	0	447	
25	71717	164	1863	36	
26	8956	333	265	447	
27	9200	15	2	60	
28	2171965	24064	85592	24044	
29	3327657	189	3556	48	

Atualizado até dia 17/10/2021

Resultado da busca por termos associados.

Termos	MEDLINE	SciELO	LILACS	CAPES	Selecionados
((1 OR 28 OR 29)) AND ((5 OR 3 OR 13))	12578	54	7342	6935	42
((5 OR 3 OR 13)) AND (16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 25 OR 26))	5286	17	4202	21	37
((5 OR 3 OR 13)) AND (2 OR 4 OR 9 OR 10 OR 23 OR 24) AND	397	0	0	0	17

((1 OR 28 OR 29))					
((5 OR 3 OR 13) AND (11 OR 12))	5653	63	119	21	15
((5 OR 3 OR 13) AND (6 OR 7))	4	1	0	21	0
((5 OR 3 OR 13) AND (1 OR 28 OR 29) AND (8 OR 14 OR 15))	1275	0	0	0	11

Busca Textual em inglês:

((("Anesthesia"[MeSH] OR "Anaesthesia" OR "Anestesia") OR ("Surgical Procedures, Operative"[MeSH] OR "surgery"[Subheading])) AND (("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH])))

((("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Perioperative Care"[MeSH] OR "Perioperative Medicine"[MeSH] OR "Perioperative Period"[MeSH] OR "Postoperative Care"[MeSH] OR "Postoperative Cognitive Complications"[MeSH] OR "Postoperative Complications"[MeSH] OR "Postoperative Period"[MeSH] OR "Preoperative Care"[MeSH] OR "Preoperative Period"[MeSH]))

((("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Artificial Intelligence"[MeSH] OR "Deep Learning"[MeSH] OR "Machine Learning"[MeSH] OR "Models, Statistical"[MeSH] OR "Precision Medicine"[MeSH] OR "Predictive model" OR "Supervised Machine Learning"[MeSH]) AND (((("Anesthesia"[MeSH] OR "Anaesthesia" OR "Anestesia") OR ("Surgical Procedures, Operative"[MeSH] OR "surgery"[Subheading]))

((("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Mortality"[MeSH] OR "mortality"[Subheading])))

("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Enhanced Recovery After Surgery"[MeSH] OR "Failure to Rescue, Health Care"[MeSH])

("Delirium"[MeSH] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH] OR "Neurocognitive Disorders"[MeSH]) AND ("Hospital Administration"[MeSH] OR "organization and administration"[Subheading] OR "Organization and Administration"[MeSH]) AND ("Anesthesia"[MeSH] OR "Anaesthesia" OR "Anestesia") OR ("Surgical Procedures, Operative"[MeSH] OR "surgery"[Subheading])

APÊNDICE

Apêndice I. Origem da coorte de pacientes

Em 2018, deu-se início a uma linha de cuidado de pacientes cirúrgicos de alto risco, chamada CEPAR (Cuidados Estendidos ao Paciente Cirúrgico de Alto Risco). Estudo registrado e aprovado pela comissão de ética médica em pesquisa (CAAE 4448018800005327). Neste projeto, realizado pela aluna Adriene Stahlschmidt e orientado pela Professora Dra. Luciana Paula Cadore Stefani, foram realizadas duas coortes prospectivas de pacientes adultos de alto risco, identificados pelo Modelo de Risco Ex-Care no pré-operatório.

Uma das coortes foi realizada antes da implementação dos Cuidados Estendidos, recebendo o cuidado padrão já oferecido a todos pacientes, a outra coorte recebeu cuidados adicionais descritas a seguir: identificação por cores dos pacientes de alto risco, prescrição de cuidados de alto risco, transferência registrada pela equipe de enfermagem para a unidade de internação com sinalização do risco, assistência customizada conforme protocolo (checagem do balanço hídrico, débito urinário e sangramento, verificação de exames laboratoriais, evolução médica completa inclusive sobre evolução na sala de recuperação, conferência da prescrição, recepção por enfermeiro na unidade de internação em até 30 minutos, verificação dos sinais vitais de 3/3h na unidade de internação), acompanhamento de equipe anestésica e cirúrgica com médico mais graduado. Além dos critérios tradicionais de acionamento do Time de Resposta Rápida, foram criados outros critérios para inclusão de equipe clínica de consultoria. Caso os pacientes apresentassem alterações de troponinas, uma equipe de cardiologia era incluída no cuidado.

Os desfechos avaliados foram mortalidade hospitalar em 30 dias, complicações pulmonares, infecciosas, renais, gastrintestinais, cardiovasculares, neurológicas, hematológicas e de ferida operatória em até sete dias pós-operatórios, definidas pelo PostOperative Morbidity Survey. Os autores calcularam um tamanho da amostra de 1290 pacientes para observar 20% de redução dos desfechos combinados de morte e complicações, considerando uma relação caso:controle de 1:3. Por necessidade dos pesquisadores do estudo principal, o tamanho da amostra foi ampliado.

A avaliação dos desfechos se deu por revisão de prontuários e busca ativa durante a internação dos pacientes. Para o desfecho Delirium, existe um protocolo de realização da escala CAM a cada 72h em pacientes internados (Apêndice 2). Esta escala é realizada pelas enfermeiras e registrada em prontuário. Para os pacientes com alteração, foram solicitadas avaliações da psiquiatria e o diagnóstico foi confirmado por médico especialista e registrado em prontuário.

Foi criado um banco de dados utilizado para análise dos desfechos de interesse do estudo principal do projeto. A partir deste banco, com anuência dos pesquisadores responsáveis, foi elaborado o presente projeto. O banco de dados final contou com a informação completa de 1453 pacientes, dos quais 117 apresentaram delirium em até 7 dias no pós-operatório. Por se tratar de estudo que incluiu muitos fatores precipitantes e predisponentes do delirium pós-operatório, decidiu-se avaliar a possibilidade do desenvolvimento de um modelo de Aprendizado de Máquina para esta enfermidade em pacientes de alto risco.

Apêndice II. POP de Aplicação da Escala CAM (POP-4964)



POP de Aplicação da Escala CAM

Página

1/5

POP-4964

Local de execução

Unidades de internação clínico/cirúrgica e emergência adulto.

Resultados esperados

Aplicação segura da escala CAM-CONFUSION ASSESSMENT METHOD – Método de avaliação do estado confusional agudo

Executor

Enfermeiro.

Material

-Escala CAM;

-Sistema AGHUse

Atividades

- Aplicar a escala:

Na Unidade de Internação: na admissão, a cada 72 horas (nas unidades de internação ficaram estabelecidos dias fixos durante a semana - terça e sexta) ou sempre que suspeitar de *Delirium*;

Na Emergência: na admissão ou sempre que suspeitar de *Delirium*;

- público alvo: aplicado para pacientes com 75 anos ou mais

- higienizar as mãos;

- apresentar-se ao paciente (diga seu nome e função);

- conferir os dados da pulseira de identificação do paciente.

- Aplicação da escala CAM

- Antes de aplicar a escala CAM:

- verificar o estado de consciência do paciente:

- Se estiver agitado, com inquietude excessiva ou agressivo, considere HIPERATIVO.
- Se estiver sonolento, tente acordá-lo.
- Se não conseguir abertura ocular após estímulo verbal e/ou tátil, considere como HIPOATIVO;
- Se houver abertura ocular, mas não conseguir mantê-la por mais de 10 segundos e voltar a dormir, considere HIPOATIVO;
- Se acordar, ficar sonolento, mas depois de 10 segundos permanecer alerta e for capaz de manter diálogo, considere NORMAL.

- fazer as seguintes perguntas:

Qual seu nome completo?

Qual sua idade?

Qual sua data de nascimento?

Que ano estamos?

Que lugar é esse que o(a) senhor(a) está?

1º parte- INÍCIO AGUDO E CURSO FLUTUANTE: Esta primeira parte é composta por duas perguntas: "A" e "B". A pontuação da primeira parte decorrerá da interpretação das duas perguntas conjuntamente, de acordo com o que segue:

A) Há evidência de uma mudança aguda do estado mental inicial do paciente?

B) O comportamento (anormal) flutuou durante o dia, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou a aumentar e diminuir de gravidade?

Se resposta para ambas for SIM, marcar SIM;

Se resposta para ambas for NÃO, marcar NÃO;

Se para uma for NÃO e outra INCERTO, marcar NÃO;

Se resposta para ambas for INCERTO, marcar INCERTO;

Se para uma for SIM e outra INCERTO, marcar INCERTO.

2º parte- DESATENÇÃO: utilize-se das avaliações sugeridas acima para responder.

O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito? Ou houve necessidade de chamar atenção do paciente para conversa repetidamente?

Se a resposta for positiva: RESPONDER SIM

Se a resposta for negativa: RESPONDER NÃO

Se houver dúvida: RESPONDER INCERTO

Na ausência de acompanhante e dúvida: RESPONDER INCERTO

3º parte- 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?

Se a resposta for positiva: RESPONDER SIM

Se a resposta for negativa: RESPONDER NÃO

Se houver dúvida: RESPONDER INCERTO

Na ausência de acompanhante: RESPONDER INCERTO

4º parte - ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA: utilize-se das avaliações sugeridas acima para responder

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



Se a resposta for diferente de ALERTA: RESPONDER SIM

Se a resposta for ALERTA: RESPONDER NÃO

Se houver dúvida: RESPONDER INCERTO

Observações:

- se suspeitar que o paciente não está com nível de consciência normal ou que pode estar desatento, peça a ele que liste os meses do ano de trás para frente, começando por dezembro;

- se tiver dificuldade para começar ou parecer não entender, repita o comando dizendo: "diga os meses de trás para frente desta maneira: dezembro, novembro, outubro... Consegue dizer os meses de trás para frente agora começando por dezembro?"

Acertou 7 meses ou mais corretamente, considere ATENTO;

Inicia tarefa, mas menos de 7 meses certos ou se recusa a iniciar, DESATENTO;

Não aplicável (sonolento ou desatento ou clinicamente incapaz); DESATENTO

PONTUAÇÃO FINAL: CAM negativa: escore de 0 a 6; CAM positiva: escore \geq 7 indicando paciente com estado confusional agudo.

Na presença de Delirium (CAM Positivo):

- comunicar médico assistente e/ou bipar o plantão;

- estabelecer o Diagnóstico de Enfermagem de Risco de Síndrome do Idoso Frágil ou Síndrome do Idoso Frágil e demais Diagnósticos de Enfermagem de acordo com os fatores ou as características definidoras;

- realizar prescrição de enfermagem conforme os diagnósticos de enfermagem elencados e cuidados necessários ao idoso.

Referências

BRASIL.Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS) Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). **Caderno 2 - Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Dispõe sobre Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde . Brasília: 2017. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/cadern-o-2-criterios-diagnosticos-de-infeccao-relacionada-a-assistencia-a-saude>. Acesso em: 18 dez.2020

BRASIL.Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS) Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). **Caderno 6 - Implantação do Núcleo de Segurança do Paciente em Serviços de Saúde**. Dispõe sobre Implantação do

**POP de Aplicação da Escala CAM**

Página

4/5

POP-4964

Núcleo de Segurança do Paciente em Serviços de Saúde. Brasília: 2016. Disponível em:
<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/cadern-o-6-implantacao-do-nucleo-de-seguranca-do-paciente>. Acesso em: 18 dez 2020

FREITAS EV, PY, L, editores. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Ed. 4, 2016.

INOUE SK1, VAN DYCK CH, ALESSI CA, BALKIN S, SIEGAL AP, HORWITZ RI. C. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. **Ann Intern Med.** v. 15, n.113(12), p. 941-8, Dec1990

Elaborado por: **CNR, Programa Institucional de Cuidados ao Paciente Idoso**



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

POP de Aplicação da Escala CAM

Página

5/5

POP-4964

Título: POP de Aplicação da Escala CAM			Código do documento POP-4964
Relator: MICHELLE BATISTA FERREIRA			
Aprovado pelo Responsável Técnico ou Comissão: MARISE MARCIA THESE BRAHM			Data: 18/12/2020
Aprovado por: FERNANDA ROSA INDRUNAS PERDOMINI			Data: 18/12/2020
Data de emissão: 18/12/2020	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: 18/12/2021

Documentos Associados

Código	Nome
PROT-0088	Protocolo Assistencial do Idoso Hospitalizado

Cópia não controlada: documento com caráter apenas de estudo, orientação e treinamento. Esta cópia deve ser utilizada para consulta local, não sendo arquivada e após a sua utilização, deve ser destruída. O HCPA não se responsabiliza se a versão desta cópia estiver obsoleta.