

Ritmo circadiano em óbitos hospitalares: comparação entre unidade de tratamento intensivo e unidade de tratamento não intensivo

ANTÔNIO SÉRGIO CORDEIRO DA ROCHA¹, MÔNICA PERES DE ARAÚJO², AUGUSTA CAMPOS³, RUBENS COSTA FILHO⁴, EVANDRO TINOCO MESQUITA⁵, MARCUS VINICIUS SANTOS⁶

¹ Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo (USP); Coordenador da Unidade Clínica do Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ

² Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF); Médica do Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ

³ Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Médica do Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ

⁴ Coordenador da Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ

⁵ Doutor em Cardiologia pela USP; Diretor-Médico do Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ

⁶ Diretor-Geral do Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Objetivo: A demonstração de que a mortalidade cardiovascular segue um ritmo circadiano fez com que fosse verificado se pacientes que falecem em unidade de tratamento intensivo (UTI) e unidade clínica (UC) obedecem a este ritmo. **Métodos:** Foram analisados todos os óbitos hospitalares ocorridos entre 1º de janeiro de 2006 e 31 de julho de 2010. O padrão circadiano dos óbitos foi analisado dividindo-se as 24 horas do dia em períodos de 2 horas. Utilizou-se o teste do qui-quadrado para comparação de variáveis categóricas e o teste *t* de Student ou a análise da variância fator único para comparação de variáveis contínuas. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** No período estudado, foram registrados 700 óbitos, 211 (30,1%) na UTI e 88 (12,6%) na UC. Houve mais óbitos nas primeiras horas do dia, entre 6 e 12 h, na UC, em comparação à UTI (38% vs. 21%; $p = 0,004$). Na UTI, 21% dos óbitos ocorreram entre 6 e 12 h, 30% entre 12 e 18 h, 26% entre 18 e 24 h e 24% entre 24 e 6 h ($p = 0,13$). Enquanto, na UC, 38% ocorreram entre 6 e 12 h, 18% entre 12 e 18h, 19% entre 18 e 24 h e 25% entre 24 e 6 h ($p = 0,005$). **Conclusão:** Na UC, os óbitos ocorrem com maior frequência no período da manhã e seguem um padrão circadiano, enquanto na UTI esse fenômeno não ocorre.

Unitermos: Mortalidade hospitalar; ritmo circadiano; transtornos cronobiológicos.

SUMMARY

Circadian rhythm of hospital deaths: comparison between intensive care unit and non-intensive care unit

Objective: The demonstration that cardiovascular mortality follows a circadian rhythm led us to verify whether patients dying at the intensive unit care (ICU) and at the non-intensive unit care (non-ICU) follow that rhythm. **Methods:** All hospital's deaths occurring between January 1, 2006 and July 31, 2010 were analyzed. The circadian pattern of the time of death was analyzed in twelve 2 hour intervals. The Chi-square test was used to compare proportions, and Student's *t* test or ANOVA single factor to compare continuous variables. A p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant. **Results:** During the study period 700 deaths occurred in the hospital, 211 (30.1%) at the ICU and 88 (12.6%) at the non-ICU. There were more deaths in the first hours of the day, between 6 am and 12 am, at the non-ICU in comparison to the ICU (38% vs. 21%; $p = 0.004$). In the ICU, we observed that 21% of the deaths occurred between 6 am and 12 pm, 30% between 12 pm and 6 pm, 26% between 6 pm and 12 am and 24% between 12 am and 6 am ($p = 0.13$), whereas, at the non-ICU, 38% of the deaths occurred between 6 am and 12 pm, 18% between 12 pm and 6 pm, 19% between 6 pm and 12 am and 25% between 12 am and 6 am ($p = 0.005$). **Conclusion:** At the non-ICU, deaths occur more often in the morning period and follow a circadian rhythm, which does not occur at the ICU.

Keywords: Hospital mortality; circadian rhythm; chronobiological disorders.

Trabalho realizado no Núcleo Técnico de Qualidade Assistencial, Comissão de Avaliação de Óbitos Hospitalares do Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ

Artigo recebido: 21/02/2011
Aceito para publicação: 11/07/2011

Correspondência para:
Antônio Sérgio Cordeiro da Rocha
R. General Polidoro, 192, 2º andar
Rio de Janeiro – RJ
CEP: 22280-000
ascrbr@centroin.com.br

Conflito de interesse: Não há.

©2011 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Com a rotação da Terra, todas as espécies de vida na superfície do planeta estão expostas ao padrão de 24 horas de luz e escuridão. Em resposta a essa variação regular do ciclo claro/escuro, os seres vivos desenvolveram um ritmo circadiano endógeno que se repete a cada 24 h. Com o conhecimento adquirido ao longo dos tempos, sabe-se que esse ritmo tem importância na manutenção da vida dos organismos vivos em resposta às mudanças ambientais. No entanto, modificações no comportamento humano ao longo dos séculos, promovidas pela modernização dos hábitos e costumes, trouxeram uma ameaça do rompimento desse ritmo¹⁻⁵.

Na verdade, ao se constatar que a mortalidade cardiovascular obedece a um ritmo que acompanha alterações neuroendócrinas e metabólicas, entende-se a importância desse processo biológico sobre a natureza humana^{6,7}. Dentro desse contexto, vários autores têm estudado as diferenças nos desfechos de pacientes admitidos durante o dia, comparados com os admitidos nos plantões em unidades de tratamento intensivo (UTI), mas não há estudos que tenham se dedicado a comparar a hora de ocorrência dos óbitos em UTI e em unidade clínica (UC)⁸⁻¹².

O objetivo deste estudo é verificar se há diferença no horário dos óbitos em UTI em comparação a UC e se há um padrão circadiano de ocorrência desses óbitos nessas duas unidades hospitalares.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de uma série de casos, retrospectivo, no qual foram incluídos todos os óbitos ocorridos em hospital privado, de corpo clínico aberto, entre 1º de janeiro de 2006 e 31 de julho de 2010. A partir de um protocolo desenvolvido pela Comissão de Investigação de Óbitos Hospitalares, um banco de dados foi criado com as informações mínimas necessárias para traçar o perfil clínico dos pacientes que falecem, bem como o horário de ocorrência desses óbitos na instituição. Foram coletados os dados dos óbitos ocorridos na unidade de tratamento intensivo (UTI) e na unidade clínica (UC). Desse modo, foram excluídos dessa análise os óbitos ocorridos na unidade coronária, unidades de pós-operatório adulto e infantil e unidade de emergência da instituição.

Os seguintes dados foram coligidos: características demográficas, diagnóstico da(s) doença(s) básica(s), causa direta dos óbitos e hora de ocorrência dos óbitos.

Neste estudo, considera-se como doença cardiovascular a presença de qualquer uma das seguintes patologias: doença arterial coronária; doença cerebrovascular; doença vascular periférica; ou doença de aorta torácica ou abdominal, documentadas por quadro clínico, laboratorial ou angiográfico compatíveis com os diagnósticos. Como doença infecciosa, a presença de quadro clínico e laboratorial compatível com a presença de agente infeccioso de qualquer etiologia e acometendo qualquer sistema orgânico.

Como neoplasia, a presença de neoplasia maligna documentada acometendo qualquer órgão ou sistema. As neoplasias foram consideradas causas diretas dos óbitos toda vez que havia caquexia ou metástases de múltiplos órgãos. Como tromboembolismo pulmonar (TEP), a comprovação angiográfica de trombo acometendo a circulação arterial pulmonar. Como demência, a associação de deficiência de memória e alguma deficiência cognitiva. Como insuficiência renal, a presença de níveis séricos de creatinina acima de 2 mg/dL ou necessidade de processo dialítico. Infarto agudo do miocárdio (IAM) foi considerado quando atendia aos critérios da ACC/ESC¹³. Acidente vascular encefálico (AVE) era considerado na vigência de evidência clínica associada a exame de imagem compatível com o diagnóstico. Avaliou-se também o percentual de pacientes que estavam recebendo medidas de conforto nas duas unidades.

O padrão circadiano de ocorrência dos óbitos foi obtido dividindo-se as 24 horas do dia em períodos de 2 horas.

Os dados são apresentados por seus números absolutos ou proporções. Para comparação entre variáveis contínuas foi utilizado o teste *t* de Student ou análise da variância (ANOVA) fator único e para comparação entre variáveis categóricas o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. O nível de significância aceito foi de 5% e todos os cálculos foram bicaudais.

RESULTADOS

Entre 1º de janeiro de 2006 e 31 de julho de 2010 ocorreram 700 óbitos em toda a instituição, correspondendo a uma taxa de mortalidade hospitalar de 3,6%. Dos 700 óbitos, 211 (30,1%) ocorreram na UTI e 88 (12,6%) na UC.

Não foi observada diferença na idade dos pacientes falecidos na UTI (80 ± 12 anos) em comparação aos da UC (78 ± 14 anos) (*p* = 0,13), assim como não houve diferença na proporção de mulheres entre a UTI e UC (44% vs. 49%, respectivamente, *p* = 0,56).

Como causa direta de óbito (Tabela 1), as neoplasias foram mais prevalentes na UC do que na UTI (45,5% vs. 7,0%, respectivamente, *p* = 0,0001), enquanto a sepse foi mais prevalente na UTI, mas sem significância estatística

Tabela 1 – Causas diretas dos óbitos

Causas	UTI (n = 211)	UC (n = 88)	P
Sepse (%)	64,9	23,1	0,0001
Neoplasias (%)	6,8	42,3	0,0001
AVE (%)	5,2	5,8	0,74
IAM (%)	2,8	0	0,61
TEP (%)	1,0	0	1,0
Outras (%)	20,4	28,8	0,19

UTI, unidade de tratamento intensivo; UC, unidade clínica; AVE, acidente vascular encefálico; IAM, infarto agudo do miocárdio; TEP, tromboembolismo pulmonar.

(65% vs. 23,7%, $p = 0,07$). Todos os pacientes falecidos por sepse na UC estavam recebendo medidas de conforto. A prevalência de IAM como causa direta dos óbitos foi semelhante entre a UTI e a UC (2,8% vs. 1,0%, $p = 0,61$); o mesmo foi observado com relação ao AVE (5,2% vs. 5,7%, $p = 1,0$) e tromboembolismo pulmonar (1,0% vs. 1,1%, $p = 1,0$).

Quanto à doença básica (Tabela 2), as doenças cardiovasculares foram mais prevalentes nos pacientes falecidos na UTI do que na UC (46,0% vs. 17,0%, $p = 0,0001$), enquanto as neoplasias foram mais prevalentes na UC (65,9% vs. 17,0%, $p = 0,0001$). Doença infecciosa como causa básica foi mais prevalente na UTI do que na UC (30,8% vs. 11,4%, $p = 0,001$). Por outro lado, não foi encontrada diferença significativa na prevalência de demência (2,4% e 4,5%, $p = 0,45$), insuficiência renal (10,4% vs. 4,5%, $p = 0,11$) e outras doenças em conjunto (28,0% vs. 36,4%; $p = 0,16$) entre UTI e UC, respectivamente. Mais pacientes internados nas UTI apresentavam mais de uma causa básica do que os internados na UC (62% vs. 44%, respectivamente; $p = 0,02$).

Tabela 2 – Distribuição das doenças básicas nas duas unidades de tratamento

Doença básica	UTI (n = 211)	UC (n = 88)	P
DCV (%)	46,0	15,4	0,0001
Neoplasias (%)	16,6	65,4	0,0001
S. infecciosas (%)	30,8	11,5	0,004
Outras (%)	28,0	40,4	0,09
> 1 causa básica (%)	62	44	0,02

UTI, unidade de tratamento intensivo; UC, unidade clínica; DCV, doença cardiovascular; S. infecciosas, síndromes infecciosas.

Dos pacientes falecidos na UC, 68 (77,3%) recebiam medidas de conforto, comparados com 30 (14,2%) da UTI ($p = 0,0001$).

Comparando o horário de ocorrência dos óbitos da UC com o da UTI, foi verificado que houve significativamente mais óbitos nas primeiras horas do dia, entre 6 h e 12 h, na primeira em relação à segunda (38% vs. 21%; $p = 0,004$).

Analisando o período de ocorrência dos óbitos na UTI, verifica-se que 21% dos óbitos ocorreram entre 6 h e 12 h, 30% entre 12 h e 18 h, 26% entre 18 h e 24 h e 24% entre 24 h e 6 h ($p = 0,13$). Enquanto na UC, 38% dos óbitos ocorreram entre 6 h e 12 h, 18% entre 12 h e 18 h, 19% entre 18 h e 24 h e 25% entre 24 h e 6 h ($p = 0,005$).

Analisando a ocorrência dos óbitos a cada duas horas, verifica-se que na UC há uma acentuação dos óbitos a partir das 4 h da manhã, chegando ao máximo em torno das 8h da manhã e um pequeno incremento entre 12 h e 18 h, ou seja, esses óbitos seguem uma periodicidade (Figura 1), enquanto na UTI não se observa esse padrão (Figura 2).

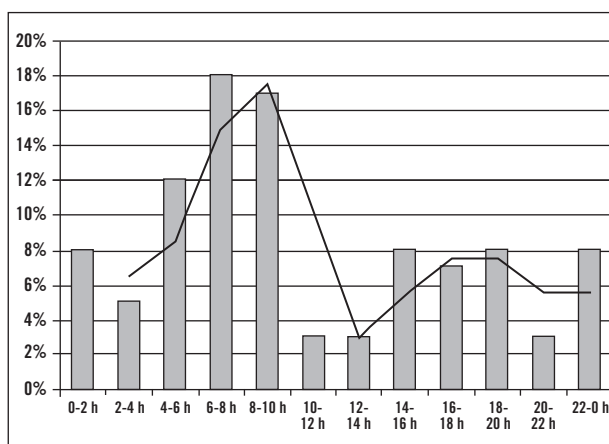


Figura 1 – Variação dos horários dos óbitos ao longo das 24 horas do dia, a cada duas horas, na unidade de tratamento não intensivo (UTNI) ($p < 0,0001$).

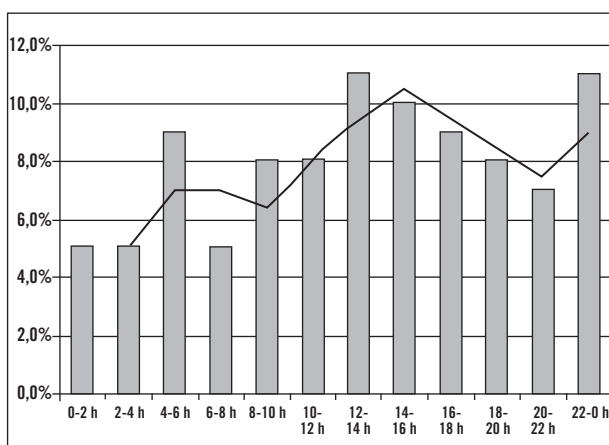


Figura 2 – Variação dos horários dos óbitos ocorridos ao longo das 24 horas do dia, a cada duas horas, na unidade de tratamento intensivo ($p = 0,49$).

DISCUSSÃO

Este estudo revela que, ao analisar a ocorrência dos óbitos com relação ao padrão circadiano, não houve nenhum período do dia de maior mortalidade na UTI, ou seja, nesta unidade o ritmo circadiano de mortalidade foi, por algum motivo, rompido (Figura 2). Não foi encontrada também diferença na ocorrência dos óbitos entre os horários de rotina (6 h às 18 h) e os plantões na UTI (18 h às 6 h), ou seja, 51% versus 49% ($p = 1,0$). Por outro lado, verificou-se que na UC houve maior mortalidade no horário da manhã em comparação aos outros períodos do dia, o que configura a manutenção do padrão circadiano de mortalidade nesta unidade (Figura 2). Diante desses resultados, presumiu-se que os pacientes internados na UC preservassem a periodicidade circadiana, independente da doença básica que os acometia. Na UTI, por outro lado, a atuação de vários fatores poderia modificar aquela periodicidade, seja pelo confinamento, o uso de iluminação ininterrupta durante todo o dia, uso de drogas vasoativas, sedação, intubação etc.

Até onde se sabe, essa observação da manutenção do padrão circadiano nos óbitos ocorridos na UC ainda não havia sido publicada anteriormente. Todavia, ela coincide com a descrição por outros autores da ocorrência do infarto agudo do miocárdio e da morte súbita na população geral^{6,7}.

Além disso, Meynaar *et al.*⁸, analisando a influência da admissão fora do horário da rotina (plantões) sobre a mortalidade em UTI, mostraram que a admissão nesses horários não estava associada ao aumento da mortalidade. No presente estudo, apesar de não ter sido analisado o horário de admissão com a mortalidade, verifica-se que não houve diferença na mortalidade entre os quatro períodos do dia analisados na UTI.

Como seria esperado, o número de óbitos na UTI foi em maior proporção do que na UC, o que está em consonância ao observado em outros serviços¹⁴⁻¹⁶. Este estudo também demonstra que 77,3% dos pacientes falecidos na UC estavam recebendo medidas de conforto em comparação a 14% na UTI. Esses dados estão de acordo com os relatados na literatura^{15,17}. Analisando nossos dados dentro do contexto da terminalidade de vida, fica evidente que as neoplasias tiveram um peso significativo para a diferença observada entre as duas unidades. Além disso, todos os pacientes falecidos em consequência direta de sepse na UC estavam recebendo medidas de conforto. É importante relatar que o fato da proporção de pacientes recebendo medidas de conforto na UTI ter sido inferior à da UC, muitos dos óbitos da UTI ocorreram por falência de múltiplos órgãos, configurando, portanto, um processo de fim de vida e a inutilidade da continuação de medidas terapêuticas que estendessem o estado vital dos pacientes.

Quanto ao sexo, nosso estudo mostra que houve prevalência do sexo masculino em ambas as unidades, ou seja, 56% na UTI e 51% na UC, mas sem significância estatística. Estes dados são diferentes dos relatados por Toscani *et al.*¹⁸, que, em análise de óbitos ocorridos em diferentes serviços na Itália, mostraram predominância de sexo feminino nos óbitos ocorridos nas enfermarias daquelas instituições. Moritz *et al.*¹⁵, observaram uma equivalência entre os sexos nos óbitos que ocorreram em hospital universitário de Santa Catarina, apesar do predomínio do sexo masculino nos óbitos ocorridos em UTI daquela instituição.

Um aspecto inusitado dos resultados deste estudo foi a prevalência de mais de uma doença básica e doenças cardiovasculares nos pacientes falecidos na UTI em comparação com os falecidos na UC, especialmente quando se verifica que não houve diferença na idade ou sexo entre os pacientes das duas unidades analisadas. Admitindo que 77% dos pacientes falecidos na UC estavam recebendo medidas de conforto em consequência de estágios terminais de suas enfermidades, presumiu-se que a presença de mais de uma doença básica nesses pacientes fosse tão prevalente quanto dos pacientes falecidos na UTI.

Este fato ganha ainda relevância quando se sabe que as neoplasias e as doenças cardiovasculares têm fatores de risco comuns, sujeitando, pelo menos teoricamente, seus portadores às mesmas possibilidades de doenças concomitantes¹⁹. Outra possibilidade seria a falta de informação a respeito de doenças concomitantes nas fichas das declarações de óbitos advindas da UTNI. De acordo com Marins *et al.*²⁰, em 52,8% dos óbitos ocorridos no município de Ribeirão Preto não havia referência a diagnósticos secundários nas investigações dos óbitos.

Na análise do relato de Toscani *et al.*¹⁸ com relação aos óbitos ocorridos em enfermarias de vários hospitais na Itália verificamos que, de modo semelhante a este estudo, houve predominância de neoplasias como doença básica nos pacientes que faleceram naquelas instituições.

LIMITAÇÕES

O presente estudo tem várias limitações. Como os prontuários não foram analisados em sua integralidade, é possível que outros fatores não avaliados possam, de alguma forma, modificar os resultados obtidos. Em razão dessa limitação, não foi possível avaliar o tipo de medicação que os pacientes usavam nas respectivas unidades nas horas, dias ou semanas que antecederam os óbitos. Também não foi avaliado o impacto das medidas terapêuticas utilizadas, especialmente na UTI, sobre a variação circadiana da ocorrência dos óbitos. Ressalta-se que como esta análise se restringiu aos óbitos, o perfil clínico descrito não retrata de maneira fiel os pacientes internados nas unidades avaliadas.

CONCLUSÃO

Na UC os óbitos ocorrem com maior frequência no período da manhã e seguem um padrão circadiano, enquanto na UTI este fenômeno não ocorre.

REFERÊNCIAS

1. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature* 2002;417:329-35.
2. Brandstätter R. Encoding time of day and time of year by the avian circadian system. *J Neuroendocrinol* 2003;15:398-404.
3. Markus RP, Afeche SC, Barbosa Jr EM, Lotufo CMC, Ferreira ZS, Cipola-Neto J. Glândula pineal e melatonina. In: Marques N, Menna-Barreto L. *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp; 2003. pp.191-222.
4. Menna-Barreto L. O tempo na biologia. In: Marques N, Menna-Barreto L. *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp; 2003. pp.26-9.
5. Paranjpe DA, Sharma VK. Evolution of temporal order in living organisms. *J Circadian Rhythms* 2005;3:7-19.
6. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C *et al.* Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
7. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512-6.
8. Meynaar IA, Spoel JI, Rommes JH, Spreuwel-Verheijen M, Bosman RJ, Spronk PE. Off hour admission to an intensivist-led ICU is not associated with increased mortality. *Critical Care* 2009;13:1-7.

9. Arabi Y, Alshimemeri A, Taher S. Weekend and weeknight admissions have the same outcome of weekday admissions to an intensive care unit with onsite intensivist coverage. *Crit Care Med* 2006;34:605-11.
10. Barnett MJ, Kaboli PJ, Sirio CA, Rosenthal GE. Day of the week of intensive care admission and patient outcomes: a multisite regional evaluation. *Med Care* 2002;40:530-9.
11. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Stelfox HT. Hospital mortality among adults admitted to and discharged from intensive care on weekends and evenings. *J Crit Care* 2008;23:317-24.
12. Luyt CE, Combes A, Aegerter P, Guidet B, Trouillet JL, Gibert C *et al.* Mortality among patients admitted to intensive care units during weekday day shifts compared with "off" hours. *Crit Care Med* 2007;35:3-11.
13. Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Sendon JLL, Rydén L *et al.* Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
14. Travassos C, Noronha JC, Martins M. Mortalidade hospitalar como indicador de qualidade. *Ciênc Saúde Coletiva* 1999;4:367-81.
15. Moritz RD, Beduschi G, Machado FO. Avaliação dos óbitos ocorridos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54:390-5.
16. Ferrand E, Jabre P, Genod CV, Aubry R, Badet M, Badia P *et al.* For the French Mort-a-l'Hôpital Group. Circumstances of death in hospitalized patients and nurses' perceptions. French Multicenter Mort-a-l'Hôpital Survey. *Arch Intern Med* 2008;168:867-75.
17. Goodlin SJ, Winzelberg GS, Teno JM, Whedon M, Lynn J. Death in the hospital. *Arch Intern Med* 1998;158:1570-2.
18. Toscani F, Di Giulio P, Brunelli C, Miccinesi G, Laquintana D. How people die in hospital general wards: a descriptive study. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:33-40.
19. 2008-2013 - Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. [citado 14 fev 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>.
20. Martins M, Blais R, Leite IC. Mortalidade hospitalar e tempo de permanência: comparação entre hospitais públicos e privados na região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2004;20 (Supl 2):S268-S82.