



**Universidade Federal do Maranhão**  
**Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,**  
**Pós-Graduação e Internacionalização**  
**Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto**  
**Mestrado Acadêmico**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS DE**  
**PACIENTES COM IDADE  $\geq$  90 ANOS INTERNADOS EM**  
**TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL E**  
**RETROSPECTIVO**

**Filipe Sousa Amado**

**São Luís-MA**  
**2024**

FILIPE SOUSA AMADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS DE  
PACIENTES COM IDADE  $\geq$  90 ANOS INTERNADOS EM  
TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL E  
RETROSPECTIVO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto

**Área de concentração:** Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

**Orientador:** Prof. Dr. Plínio da Cunha Leal

**Co-orientador:** Prof. Dr. Ed Carlos Rey Moura

**São Luís-MA  
2024**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

SOUSA AMADO, FILIPE.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS DE PACIENTES COM  
IDADE &#8805; 90 ANOS INTERNADOS EM TERAPIA INTENSIVA: UM  
ESTUDO OBSERVACIONAL E RETROSPECTIVO / FILIPE SOUSA AMADO.  
- 2024.

60 f.

Orientador(a): PLÍNIO DA CUNHA LEAL.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em  
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,  
SÃO LUÍS, 2024.

1. FRAGILIDADE. 2. IDOSOS. 3. MUITO IDOSOS. 4.  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA. I. DA CUNHA LEAL, PLÍNIO.  
II. Título.

# **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS DE PACIENTES COM IDADE $\geq$ 90 ANOS INTERNADOS EM TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL E RETROSPECTIVO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato \_\_\_\_\_ em 16 de abril de 2024.

---

**Prof. Dr. Plínio da Cunha Leal** (orientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Ed Carlos Rey Moura** (co-orientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Caio Márcio Barros de Oliveira** (examinador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade** (examinador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Elias Amorim** (examinador)  
Universidade Federal do Maranhão

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à Deus por guiar minha vida.

Agradeço também à minha família, especialmente minha esposa, minha filha e meus pais, pelo amor incondicional, compreensão e incentivo constante, que foram essenciais para superar os desafios enfrentados durante esta jornada.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos aqueles que tornaram possível a realização desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Plínio da Cunha Leal pela orientação precisa, paciência e apoio inestimável ao longo deste percurso. Sua sabedoria e dedicação foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

À Universidade Federal do Maranhão e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, pela oportunidade de desenvolvimento acadêmico e profissional.

Aos meus colegas de curso, pela amizade, apoio mútuo e momentos compartilhados, que enriqueceram significativamente esta experiência.

Ao time de médicos residentes em Medicina Intensiva, Dr. Paulo Henrique Bezerra, Dra. Maria Eduarda Koser, Dr. Luís Carlos Silva e Dr. Gabriel Henrique Barreto, pelo apoio na organização, coleta e tabulação dos dados. O trabalho desse time tornou possível a análise dos resultados dessa dissertação.

Um agradecimento especial ao Dr. José Raimundo Azevedo, fundador e coordenador do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital São Domingos durante o período do estudo, que desenvolveu em mim o apreço pela pesquisa e vida acadêmica.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo, meu sincero agradecimento.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A transição demográfica tem resultado em um aumento progressivo da proporção de pacientes idosos e muito idosos. Essa mudança populacional implica em uma demanda crescente por recursos de saúde, incluindo cuidados intensivos, apesar das altas taxas de mortalidade associadas a essa faixa etária em UTIs. **OBJETIVOS:** Determinar as características clínicas e desfechos de uma população de pacientes muito idosos ( $\geq 90$  anos) internados em UTI, assim como fatores preditores associados à mortalidade. **METODOLOGIA:** Este estudo observacional retrospectivo analisou dados de pacientes com idade  $\geq 90$  anos admitidos no Serviço de Medicina Intensiva de um hospital terciário em São Luís - MA, entre 2021 e 2022. Foram coletados dados demográficos, clínicos, de tratamento e desfechos, utilizando análise estatística para determinar fatores preditores independentes de mortalidade. **RESULTADOS:** Dos 3551 pacientes admitidos, 269 ( $\geq 90$  anos) foram incluídos. A maioria era feminina (69,5%), com uma alta prevalência de comorbidades. A emergência foi a principal origem de admissão dos pacientes (87%). A categoria diagnóstica mais frequente à admissão à UTI foi infecção/sepse. A duração de internação em UTI apresentou mediana de 7 dias e no hospital, mediana de 15 dias. A mortalidade hospitalar foi de 27,5%, e a mortalidade na UTI, de 17,8%. O uso de ventilação mecânica e diálise no primeiro dia de UTI foi associado de forma independente a maior mortalidade. **CONCLUSÃO:** Pacientes muito idosos apresentam alta prevalência de comorbidades, e intervenções específicas, como ventilação mecânica e diálise no primeiro dia de UTI, são preditores de mortalidade. A mortalidade observada não foi elevada em comparação a outras casuísticas, sugerindo que a idade cronológica sozinha não deve ser um critério para limitação ao acesso de cuidados intensivos. Decisões sobre triagem e limitação de tratamento são cruciais nessa população.

**PALAVRAS-CHAVE:** Muito idosos, idosos, Fragilidade, Unidades de Terapia Intensiva, Comorbidades, Cuidados intensivos.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Demographic transition has led to a progressive increase in the proportion of elderly and very elderly patients. This population shift implies a growing demand for health resources, including intensive care, despite the high mortality rates associated with this age group in ICUs. **OBJECTIVES:** To determine the clinical characteristics and outcomes of a population of very elderly patients ( $\geq 90$  years old) admitted to the ICU, as well as predictive factors associated with mortality. **METHODOLOGY:** This retrospective observational study analyzed data from patients aged  $\geq 90$  years admitted to the Intensive Medicine Service of a tertiary hospital in São Luís - MA, between 2021 and 2022. Demographic, clinical, treatment, and outcome data were collected, using statistical analysis to determine independent predictors of mortality. **RESULTS:** Of the 3551 patients admitted, 269 ( $\geq 90$  years old) were included. The majority were female (69.5%), with a high prevalence of comorbidities. The emergency department was the main origin of patient admission (87%). The most frequent diagnostic category upon ICU admission was infection/sepsis. The median duration of ICU stay was 7 days, and the median hospital stay was 15 days. Hospital mortality was 27.5%, and ICU mortality was 17.8%. The use of mechanical ventilation and dialysis on the first day of ICU was independently associated with higher mortality. **CONCLUSION:** Very elderly patients have a high prevalence of comorbidities, and specific interventions, such as mechanical ventilation and dialysis on the first day of ICU, are predictors of mortality. The observed mortality was not high compared to other case series, suggesting that chronological age alone should not be a criterion for limiting access to intensive care. Decisions on screening and treatment limitation are crucial in this population.

**KEYWORDS:** Very elderly, elderly, frailty, Intensive Care Units, comorbidities, intensive care.

## LISTA DE FIGURAS

**Tabela 1.** Caracterização dos pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva, no período de 2021 a 2022. São Luís-MA. N:269..... 23

**Tabela 2.** Caracterização gravidade da doença dos pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva, no período de 2021 a 2022. São Luís-MA. N:269..... 26

**Tabela 3.** Desfechos dos pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva, no período de 2021 a 2022. São Luís-MA. N:269..... 27

**Tabela 4 -** Análise de associação entre a mortalidade na UTI e as variáveis sociais e clínicas de pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva no período de 2021 a 2022. N:269..... 28

**Tabela 5 -** Análise de associação entre a mortalidade hospitalar e as variáveis sociais e clínicas de pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva no período de 2021 a 2022. N:269..... 29



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**EAPC:** European Association for Palliative Care

**ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group performance status

**EUGMS:** European Union Geriatric Medicine Society

**ICC:** Índice de Comorbidades de Charlson

**mFI:** índice Modificado de Fragilidade

**SAPS3:** Simplified Acute Physiology Score 3

**SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment

**TTL:** Tratamento com Tempo Limitado

**UTI:** Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>14</b>
2.1. ENVELHECIMENTO POPULACIONAL .....	14
2.2. O PACIENTE IDOSO NA UTI .....	14
2.3. FRAGILIDADE NO PACIENTE IDOSO .....	16
2.4. CUIDADOS PALIATIVOS E LIMITAÇÃO DE TRATAMENTO.....	16
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>18</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
4.1. GERAL .....	19
4.2. ESPECÍFICOS .....	19
<b>5. MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
5.1. DESENHO DO ESTUDO.....	20
5.2. ASPECTOS ÉTICOS.....	20
5.3. LOCAL DO ESTUDO.....	20
5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	20
5.5. VARIÁVEIS ESTUDADAS .....	20
5.6. DESFECHOS .....	21
<b>6. ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>22</b>
<b>7. RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
7.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	23
7.2. GRAVIDADE .....	25
7.3. DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS .....	26
<b>8. DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>9. CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>40</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Como um resultado da transição demográfica, a proporção de pacientes idosos e muito idosos está aumentando de forma progressiva (BECKER; MÜLLER; DE HEER; BRAUNE *et al.*, 2015). A população global está envelhecendo a uma taxa sem precedentes, com projeções indicando que, até 2050, haverá cerca de 2 bilhões de pessoas com mais de 65 anos em todo o mundo (MITCHELL; WALKER, 2020).

Houve aumento na demanda dos pacientes muito idosos em terapia intensiva nos últimos 15 a 20 anos (COBERT; JEON; BOSCARDIN; CHAPMAN *et al.*, 2022). Essas tendências populacionais levarão a uma demanda crescente por recursos de saúde (tanto em termos de número de leitos quanto de profissionais de saúde), incluindo cuidados intensivos. O progresso médico permite cada vez mais que pacientes idosos passem por procedimentos e operações que há apenas algumas décadas não eram viáveis devido à idade. Como resultado, mais pacientes muito idosos são admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) (IHRA; LEHBERGER; HOCHRIESER; BAUER *et al.*, 2012). Diante desse cenário, as unidades de terapia intensiva (UTIs) são confrontadas com uma demanda crescente, com pacientes idosos representando agora de 20 a 30% de todas as internações (BAGSHAW; WEBB; DELANEY; GEORGE *et al.*, 2009).

O aumento percentual dessa população nas UTIs leva vários desafios aos intensivistas. Com taxas de mortalidade de um ano de 80% ou 90%, parece razoável que uma parte dos pacientes idosos possa não ser melhor atendida pela UTI. A dificuldade está em determinar quais pacientes não devem ser admitidos na UTI (BOUMENDIL; ANGUS; GUITONNEAU; MENN *et al.*, 2012). Uma decisão de admitir um paciente idoso na UTI com tratamento inicial completo (sem restrição) não impede uma decisão secundária de retirar ou limitar o tratamento. Na verdade, uma política de admissão liberal é sustentável apenas se a condição do paciente for reavaliada alguns dias após a admissão. Nesse momento, a avaliação da resposta ao tratamento está disponível, juntamente com informações que geralmente estão ausentes no momento da

admissão (desejos do paciente e da família, histórico médico, informações do médico de família, etc.) (FLAATTEN; DE LANGE; ARTIGAS; BIN *et al.*, 2017).

Questões relacionadas ao fim da vida são críticas nessa população. Diretivas ambíguas tornam o manejo desses pacientes complexo, destacando a importância de abordar de forma proativa os objetivos (PHILIPPART; VESIN; BRUEL; KPODJI *et al.*, 2013). A internação de pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) "apenas para monitoramento" pode resultar em deterioração clínica antes da determinação da direção dos cuidados futuros (RANZANI; BESEN; HERRIDGE, 2020). Nesse cenário, um teste de tratamento com tempo limitado (TTL) pode ser interessante. Os princípios do TTL foram resumidos em uma revisão recente que também destaca os desafios de avaliar a adequação e a ética dessa abordagem (VINK; AZOULAY; CAPLAN; KOMPANJE *et al.*, 2018).

Quase 70% dos pacientes com idade  $\geq 90$  anos foram liberados com vida do hospital após o tratamento na UTI e mais de um terço ainda estavam vivos um ano após a alta (BECKER; MÜLLER; DE HEER; BRAUNE *et al.*, 2015). A recuperação de longo prazo do estado funcional parece baixa, apenas um quarto retorna aos níveis basais após 12 meses (HEYLAND; GARLAND; BAGSHAW; COOK *et al.*, 2015).

Estudos focando em pacientes muito idosos ( $\geq 90$  anos) admitidos em UTI são escassos (LE BORGNE; MAESTRAGGI; COURAUD; LEFEBVRE *et al.*, 2018). Quase todos os países estão enfrentando populações cada vez mais idosas, sendo importante o preenchimento das lacunas de conhecimento ainda presentes. Estudos epidemiológicos com dados sobre pacientes muito idosos em UTIs são limitados a algumas regiões geográficas. Na Europa, a maioria dos estudos vêm da França, dos Países Baixos e dos países nórdicos, enquanto os estudos do leste europeu são escassos. No resto do mundo, os estudos mais frequentes vêm do Canadá, dos Estados Unidos e da Austrália/Nova Zelândia. Tal aspecto é considerado importante para agenda de futuras pesquisas no tema. (FLAATTEN; DE LANGE; ARTIGAS; BIN *et al.*, 2017).

Dessa forma, o principal objetivo deste estudo é determinar as características clínicas e desfechos de uma população de pacientes muito idosos ( $\geq 90$  anos), internados no período de 2021 a 2022, em um Serviço de Medicina Intensiva (63 leitos) de um hospital terciário. Além disso, o estudo objetiva determinar fatores preditores independentes para mortalidade na UTI nessa população.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. ENVELHECIMENTO POPULACIONAL**

O envelhecimento populacional é um fenômeno global que desafia as estruturas sociais e de saúde em todo o mundo. Aumentos significativos no número de idosos, especialmente aqueles com mais de 65 anos, colocam pressão sobre os sistemas de saúde e assistência social para adaptar-se a uma demografia em mudança (MITCHELL; WALKER, 2020). Este rápido envelhecimento populacional tem implicações críticas para o planejamento e a prestação de cuidados de saúde e sociais, destacando a condição de fragilidade como uma expressão problemática do envelhecimento.

Além disso, a estrutura etária global está passando por uma mudança ascendente devido à diminuição das taxas de fertilidade e ao aumento da expectativa de vida. Essa transformação demográfica requer que os profissionais de saúde gerenciem um número crescente de distúrbios específicos ao envelhecimento, tais como doenças da coluna vertebral. Os desafios únicos apresentados por pacientes idosos incluem um maior número de comorbidades, densidade óssea reduzida e degeneração espinhal mais severa, o que exige uma consciência aumentada sobre distúrbios relacionados à idade (BRIVIO; PALADINI; RACAGNI; RIVA *et al.*, 2019).

Atualmente, estima-se que 566 milhões de pessoas no mundo tenham 65 anos ou mais, com projeções apontando para quase 1,5 bilhão de idosos até 2050, especialmente em países em desenvolvimento. O envelhecimento da população não só aumenta a prevalência de infecções, como também eleva o risco de infecções nosocomiais, independentemente do tempo passado em instalações de saúde. O sistema imunológico envelhecido está mais suscetível a infecções, tornando as infecções bacterianas um problema crescente entre essa população. (FEHLINGS; TETREULT; NATER; CHOMA *et al.*, 2015).

### **2.2. O PACIENTE IDOSO NA UTI**

O cuidado de pacientes idosos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) tem se tornado cada vez mais relevante, dada a crescente população idosa global. Estes pacientes, muitas vezes com 80 anos ou mais, não são novidade nas UTIs, mas seu número vem crescendo significativamente nas últimas décadas. Eles representam um dos maiores subgrupos dentro das UTIs, podendo chegar a 30 a 40% de todas as admissões em um futuro próximo. (FLAATTEN; BEIL; GUIDET, 2021). As peculiaridades desse grupo incluem não apenas a idade avançada, mas também a presença de síndromes geriátricas comuns como fragilidade, declínio cognitivo, redução da atividade da vida diária e várias comorbidades, tornando o grupo particularmente desafiador, com alta taxa de mortalidade (VINCENT; CRETEUR, 2022)

Questões éticas relacionadas à adequação dos cuidados intensivos e/ou intervenções que sustentam a vida, a retirada e a limitação do suporte vital e a sedação terminal são mais frequentes nesses pacientes. Tais decisões devem ser personalizadas, levando em consideração as crenças e desejos pessoais. Este enfoque requer uma avaliação cuidadosa das condições pré-UTI, da fisiologia e dos tratamentos na UTI, e dos fatores estruturais e de sistema, assim como das trajetórias pós-UTI para informar a tomada de decisão centrada no paciente (FLAATTEN; BEIL; GUIDET, 2021).

A mortalidade dos pacientes idosos na UTI varia consideravelmente, com a mortalidade na UTI variando de 1% a 51%, e a mortalidade hospitalar de 10% a 76% (VALLET; SCHWARZ; FLAATTEN; DE LANGE *et al.*, 2021). Fatores como o escore de gravidade, o diagnóstico na admissão e o uso de ventilação mecânica foram frequentemente associados à mortalidade na UTI, enquanto idade, comorbidades, estado funcional e escore de gravidade na admissão estavam frequentemente associados à mortalidade em 3 a 12 meses. Este vasto leque de mortalidade e fatores prognósticos reflete a necessidade de dados consistentes e de alta qualidade sobre as condições pré-UTI e as trajetórias pós-UTI para desenvolver pacotes de cuidados geriátricos e um conjunto de dados centrais de fatores prognósticos para apoiar a tomada de decisão centrada no paciente (VINCENT; CRETEUR, 2022).

### **2.3. FRAGILIDADE NO PACIENTE IDOSO**

Fragilidade é uma síndrome geriátrica caracterizada pela diminuição da reserva e resistência aos estressores, resultando de um declínio acumulativo em vários sistemas fisiológicos, levando a um aumento da vulnerabilidade a desfechos adversos, como queda, *delirium*, e dependência funcional. A prevalência de fragilidade aumenta com a idade e é mais elevada entre indivíduos com mais de 75 anos, sendo mais comum em mulheres e naqueles vivendo sem companheiro. Condições como epilepsia, isquemia e insuficiência cardíaca estão fortemente associadas à fragilidade, evidenciando a importância de um olhar integral sobre o paciente idoso (FARÍAS-ANTÚNEZ; FASSA, 2019).

Além disso, a instabilidade postural tem sido identificada como um marcador associado à fragilidade física em idosos, sendo avaliada pela Escala de Equilíbrio de Berg. A presença de instabilidade postural aumenta significativamente a probabilidade de um idoso ser classificado como frágil ou pré-frágil, sublinhando a importância de abordagens de cuidado gerontológico que integrem a avaliação e manejo da mobilidade e equilíbrio (MORAES; LENARDT; SEIMA; MELLO *et al.*, 2019).

### **2.4. CUIDADOS PALIATIVOS E LIMITAÇÃO DE TRATAMENTO**

O envelhecimento da população global representa um desafio significativo para a provisão de cuidados paliativos adequados, especialmente considerando o aumento da prevalência de doenças crônicas e demência entre os idosos. A integração de cuidados paliativos nas unidades terapia intensiva (UTIs) é defendida como uma estratégia para mitigar os encargos físicos e psicológicos para pacientes e suas famílias, melhorando o atendimento no fim da vida. No entanto, a tomada de decisões sobre limitações de tratamento e a transição para cuidados paliativos na população idosa é complexa, enfrentando desafios significativos (METAXA; ANAGNOSTOU; VLACHOS; ARULKUMARAN *et al.*, 2021).



Um estudo destacou a importância da conscientização e educação em cuidados paliativos entre os idosos, sugerindo a necessidade de promoção direcionada para entender suas percepções e necessidades. Descobriu-se que há uma falta de consciência sobre o conceito de cuidados paliativos, com alguns confundindo-o com eutanásia, e uma expressa motivação para aceitar cuidados paliativos tanto do ponto de vista pessoal quanto familiar (LEI; LU; GAN; HU *et al.*, 2022).

Além disso, a medicina paliativa é reconhecida como cuidado médico especializado para pessoas com doenças graves, focando na melhoria da gestão de sintomas e no atendimento às necessidades dos pacientes e famílias, o que resulta em uma qualidade de vida aprimorada para pacientes e cuidadores, além de reduzir a carga de sintomas e a utilização dos serviços de saúde. O *hospice* é uma forma de cuidado paliativo para pacientes com um prognóstico de 6 meses ou menos, sendo apropriado quando os objetivos são evitar a hospitalização e maximizar o tempo em casa para pacientes em fase terminal (TATUM; MILLS, 2020).

A necessidade de cuidados paliativos entre a população idosa é urgente, com a previsão de que 26% da população terá 80 anos ou mais até 2050. A European Association for Palliative Care (EAPC) e a European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) fizeram um apelo conjunto para que todo cidadão idoso com doença crônica receba a melhor abordagem possível em cuidados paliativos, independentemente de onde estejam sendo cuidados (O'BRIEN, 2013).

### **3. JUSTIFICATIVA**

Tendo em vista o maior aumento da população de pacientes idosos a nível mundial, associado ao maior consumo de recursos hospitalares e, conseqüentemente, internação em Unidades de Terapia Intensiva, é de fundamental importância o conhecimento das características dessa população.

Existem dados insuficientes na literatura sobre a população de pacientes muito idosos ( $\geq 90$  anos) internados em UTIs. A partir da sua caracterização, é possível traçar estratégias quanto ao manejo desse perfil de pacientes, decisões de triagem e políticas públicas.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. GERAL**

- Determinar as características clínicas e desfechos de uma população de pacientes muito idosos ( $\geq 90$  anos) internados em um Serviço de Medicina Intensiva.

### **4.2. ESPECÍFICOS**

- Caracterizar o perfil de comorbidades e status prévio à admissão em UTI da população estudada;

- Descrever a gravidade inicial e recursos utilizados à admissão em UTI;

- Determinar a origem de internação e diagnósticos em UTI;

- Analisar a incidência de reinternações em UTI desta população;

- Descrever a taxa de decisão para limitação de suporte/cuidados paliativos;

- Avaliar fatores preditores independentes para mortalidade na UTI e no hospital nessa população.

## **5. MÉTODOS**

### **5.1. DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional de pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital São Domingos, no período de 2021 a 2022.

### **5.2. ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital e Maternidade São Domingos sob o número do parecer 6.202.436 e número CAAE 70535623.5.0000.5085 (Anexo A).

### **5.3. LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi realizado no Serviço de Medicina Intensiva de um hospital terciário, privado e de alta complexidade, localizado em São Luís – MA, com um total de 63 leitos.

### **5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Todos os pacientes  $\geq 90$  anos admitidos no referido serviço entre 1º de janeiro de 2021 e 31 de dezembro de 2022 foram elegíveis para inclusão no estudo. Se um paciente foi admitido na UTI várias vezes, apenas os dados da primeira admissão na UTI foram analisados. Foram excluídos os pacientes com idade abaixo de 90 anos internados no mesmo período.

### **5.5. VARIÁVEIS ESTUDADAS**

Os seguintes dados foram extraídos do sistema eletrônico de gerenciamento de pacientes utilizado no hospital: idade, gênero, local de residência, presença de diretriz antecipada, principal motivo de admissão, comorbidades, Índice de Comorbidades de Charlson, índice modificado de fragilidade, capacidade funcional prévia à admissão em UTI, tempo de

permanência na UTI e no hospital, modalidades de tratamento e suporte de órgãos (ventilação mecânica, uso de catecolaminas, terapia de substituição renal, transfusões de sangue), informações de alta, mortalidade na UTI e no hospital, bem como a ocorrência de limitação do tratamento. A mortalidade na UTI e no hospital também foi analisada.

A gravidade da doença foi avaliada usando o Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3). Tal escore é utilizado com função prognóstica, com o objetivo de prever desfechos (mortalidade) de uma determinada população em UTI, a partir de dados admissionais (diagnóstico, presença de comorbidades, uso de suporte na admissão, exames laboratoriais, entre outros) (METNITZ; MORENO; ALMEIDA; JORDAN *et al.*, 2005). A análise individual do escore precisa ser levada em consideração conforme cada contexto.

## **5.6. DESFECHOS**

A medida de desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. As medidas de desfecho secundárias incluíram 1) mortalidade na UTI; 2) utilização de recursos avaliada como tempo de permanência na UTI e no hospital; 3) a proporção de pacientes que tiveram uma ou mais reinternações na UTI durante a mesma hospitalização; e 4) destino após a alta dos sobreviventes (casa/reabilitação/cuidados prolongados/casas de repouso).

## 6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva das variáveis qualitativas forneceu a frequência de absoluta e relativa, enquanto a das variáveis quantitativas descreveu os parâmetros de localização (média e mediana) e os parâmetros de dispersão (desvio padrão). A normalidade das distribuições foi avaliada utilizando o teste de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov.

As associações entre variáveis qualitativas foram feitas utilizando o teste qui-quadrado com correção de Yates. As comparações entre variáveis quantitativas e qualitativas foram feitas utilizando o teste U de Mann Whitney. Para as variáveis significativas, estimar os preditores independentes de mortalidade na UTI e no hospital, foram realizadas regressões logísticas com intervalos de confiança com nível de 95%. O nível de significância foi determinado em 5%. As análises foram realizadas através do software SPSS Statistics 26.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Durante o período do estudo, foram admitidos 3551 pacientes de forma consecutiva no Serviço de Medicina Intensiva. Desses pacientes, foram incluídos para análise 269 pacientes que apresentavam idade  $\geq 90$  anos, representando 7,5% da população geral admitida no período. A idade média da população estudada foi de 93,12 anos (IC 95% 92,77 - 93,46). A faixa etária predominante foi de 90 a 95 anos (82,5%), seguida pela faixa de 95 a 100 anos (14,5%). Apenas 8 pacientes (3%) estavam na faixa  $\geq 100$  anos. O sexo predominante foi o feminino (69,5%), conforme Tabela 1.

**Tabela 1.** Caracterização dos pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva, no período de 2021 a 2022. São Luís-MA. N:269.

Variáveis	N (%)
<b>Idade, média (DP)</b>	93,12 (2,91)
90 - 95 anos	222 (82,5%)
95 - 100 anos	39 (14,5%)
101 anos ou mais	8 (3%)
<b>Feminino</b>	187 (69,5%)
<b>Presença de qualquer comorbidade</b>	253 (97,7%)
<b><math>\geq 2</math> comorbidades</b>	208 (80,3%)
Cardiovascular Crônico	230 (88,8%)
Respiratório Crônico	34 (13,1%)
Renal Crônico	21 (8,1%)
<b>Índice de Comorbidades de Charlson (ICC), média (DP)</b>	2,98 (2,42)
<b>Fragilidade</b>	76 (28,3%)
<b>Status Funcional Prévio à Admissão Hospitalar</b>	
Independente	46 (17,2%)
Necessidade de assistência	131 (49,1%)
Restrito/Acamado	90 (33,7%)
<b>Origem de Admissão à UTI</b>	
Emergência	234 (87%)
Enfermaria	12 (4,5%)
Centro Cirúrgico/Hemodinâmica	23 (8,5%)
<b>Tipo de Admissão à UTI</b>	
Clínico	244 (90,7%)
Cirurgia Eletiva	12 (4,5%)

Cirurgia de urgência/emergência	13 (4,8%)
<b>Categoria Diagnóstica à Admissão em UTI</b>	
Infecção/sepsse	149 (55,4%)
Cardiovascular	35 (13%)
Neurológico	25 (9,3%)
Respiratório	9 (3,3%)
Endócrino/Metabólico	6 (2,2%)
Outros	45 (16,7%)

Todas variáveis são expressas em n (%). DP: desvio padrão. ICC: Índice de Comorbidades de Charlson foi mensurado em todos os pacientes.

Quanto às comorbidades, 208 pacientes apresentavam duas ou mais comorbidades, correspondendo a 80,3% da amostra. As doenças crônicas do grupo cardiovascular foram as principais (88,8%), seguidas pelo grupo de doenças respiratórias crônicas (13,3%).

Nesta população, a prevalência de fragilidade, mensurada pelo Índice Modificado de Fragilidade (mFI), foi de 28,3%, correspondendo a 76 pacientes. A mFI é um instrumento para avaliação da gravidade da síndrome de fragilidade e é composto por 11 itens. Cada variável da mFI é atribuída 1 ponto; portanto, o mFI varia de zero a um máximo de 11 pontos. Uma pontuação de 0 é a menor pontuação possível (0 itens positivos dos 11 itens totais) e significa ausência de fragilidade, enquanto uma pontuação de 11 é a pontuação mais alta possível (11 itens positivos dos 11 itens totais) equivalente à fragilidade máxima. Em geral, um doente com uma pontuação mFI  $\geq 0,27$  ou  $\geq 3$  pontos é considerado gravemente frágil. (MOGAL; VERMILION; DODSON; HSU *et al.*, 2017)

O status funcional prévio à admissão em UTI (semana anterior) também foi avaliado com base na escala ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (ZAMPIERI; BOZZA; MORALES; MAZZA *et al.*, 2017). De acordo com o grau de dependência, o escore varia de 0 a 5, sendo a menor pontuação para o paciente totalmente ativo e a máxima pontuação para o paciente completamente limitado e restrito. Foram classificados como independentes os pacientes com pontuação de 0 a 1. Com necessidade de assistência, os que pontuaram dois, e, restrito/acamado para aqueles que pontuaram acima de 3. No estudo atual, cerca de metade dos pacientes



necessitava de algum grau de assistência e 33,7% foram considerados como restritos/acamados.

Em relação ao setor de origem da admissão à UTI, 234 pacientes (87%) foram provenientes da emergência, 23 pacientes (8,5%) provenientes do Centro Cirúrgico/Hemodinâmica e 12 pacientes (4,5%) provenientes da enfermaria. As internações foram predominantemente do tipo clínicas, com 244 pacientes (90,7%). As outras internações foram cirúrgicas, sendo 12 (4,5%) do tipo eletiva e 13 (4,8%) de urgência/emergência. A categoria diagnóstica majoritária à admissão na UTI foi infecção/sepse, com 149 pacientes (55,4%), seguido da categoria cardiovascular (13%), neurológica (9,3%), respiratório (3,3%), entre outros, conforme Tabela 1. Apenas 23 pacientes tiveram Covid-19 como diagnóstico de admissão à UTI, correspondendo a 8,6% da casuística total. Além da baixa prevalência na população estudada, o diagnóstico Covid-19 não esteve associado à maior mortalidade hospitalar (conforme Tabela 5).

## **7.2. GRAVIDADE**

A gravidade da população estudada está representada na Tabela 2. Conforme demonstrado, o valor médio do escore de gravidade SAPS-3 foi de 58,04 (IC 95% 56,61-59,47) e a probabilidade percentual de óbito nessa população, derivada a partir do escore SAPS-3, de 33,54% (média, com DP de 19,48). A taxa de uso de ventilação mecânica no primeiro dia de UTI (D1) foi de 25,7%. 24 pacientes apresentaram parada cardíaca no D1, correspondendo a 9,1% da amostra, conforme evidenciado na Tabela 2. O uso de ventilação não-invasiva (VNI) foi evidenciado em 67 pacientes (25,3%). 60 pacientes (22,6%) utilizaram vasopressores no D1 de UTI.

**Tabela 2.** Caracterização da gravidade da doença dos pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva, no período de 2021 a 2022. São Luís-MA. N:269.

<b>Variáveis</b>	
SAPS3, média (DP)	58,04 (11,92)
Probabilidade de Óbito, média (DP)	33,64% (19,48)
Uso de Ventilação Mecânica	85 (31,8%)
Ventilação Mecânica no D1 de UTI	68 (25,7%)
Ventilação Não-Invasiva no D1 de UTI	67 (25,3%)
Parada Cardíaca no D1 de UTI	24 (9,1%)
Uso de Vasopressores no D1 de UTI	60 (22,6%)

Todas variáveis são expressas em n (%). DP: desvio padrão. SAPS3: Simplified Acute Physiology Score 3.

### 7.3. DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Em relação ao desfecho primário, a mortalidade hospitalar foi de 27,5%, correspondendo a 74 pacientes. Em relação aos desfechos secundários, a mortalidade na UTI apresentou taxa de 17,8%, correspondendo a 48 pacientes. A duração média de internação na UTI foi de 12,01 dias (IC 95% 9,87-14,15), com mediana de 7 dias. No hospital, a duração de internação média foi de 24,84 (IC 95% 21,26-28,42), com mediana de 15 dias. O percentual de readmissões na UTI durante o período do estudo foi de 18,6%, com 50 episódios, conforme evidenciado na Tabela 3. A decisão por limitação de tratamento durante a internação foi realizada apenas em 10 pacientes (3,8%). A mortalidade na UTI foi maior nos pacientes clínicos (17%) em relação aos cirúrgicos (0,7%). Tal tendência também foi observada na mortalidade hospitalar.

**Tabela 3.** Desfechos dos pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva, no período de 2021 a 2022. São Luís-MA. N:269.

<b>Variáveis</b>	
<b>Desfecho Primário</b>	
Mortalidade hospitalar, n (%)	74 (27,5%)
<b>Desfechos Secundários</b>	
Mortalidade na UTI, n (%)	48 (17,8%)
<b>Uso de Recursos</b>	
Duração de internação UTI, média (DP), dias	12,01 (17,83)
Duração de Internação UTI, mediana, dias	7
Duração de internação Hospital, média (DP), dias	24,84 (29,82)
Duração de Internação Hospital, mediana, dias	15
Readmissões em UTI, n (%)	50 (18,6%)
Limitação de Tratamento durante a internação, n (%)	10 (3,8%)
<b>Destino após alta da UTI (sobreviventes)</b>	
Enfermaria/Unidade de Internação	182 (67,6%)
Outra UTI do Hospital	12 (4,5%)
Outro Hospital	4 (1,5%)
Home Care	15 (5,6%)
<b>Destino após alta hospitalar (sobreviventes)</b>	
Residência	181 (67%)
Home Care	7 (2,6%)
Outro Hospital	8 (3%)

Todas variáveis são expressas em n (%). DP: desvio padrão. SAPS3: Simplified Acute Physiology Score 3.

O uso de ventilação mecânica no D1 de UTI esteve associado de forma independente à maior mortalidade na UTI (OR 17,34, IC95% 8,16 - 36,84,  $p < 0,001$ ) e no hospital (OR 9,57, IC95% 5,11-17,93,  $p < 0,001$ ). O uso de diálise à admissão na UTI também esteve associado à maior mortalidade na UTI (OR 28,48, IC95% 6,38-12,97,  $p < 0,001$ ), não sendo observado o mesmo efeito na mortalidade hospitalar, conforme exposto nas Tabelas 4 e 5. A decisão de limitação de tratamento esteve associada à maior mortalidade hospitalar ( $p = 0,002$ ), assim como a idade ( $p = 0,017$ ).

**Tabela 4** - Análise de associação entre a mortalidade na UTI e as variáveis sociais e clínicas de pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva no período de 2021 a 2022. N:269.

Variáveis	Sobreviventes à UTI		Não sobreviventes à UTI		P-valor	OR-95%
	N(%)	Média±Dp	N(%)	Média±Dp		
<b>Sexo</b>					0,636	
Masculino	66(29,9)		16(33,3)			
Feminino	155(70,1)		32(66,7)			
<b>Idade</b>		93,13±2,83		93,04±3,31	0,534	
<b>Paciente Frágil?</b>					0,116	
Não	163(73,8)		30(62,5)			
Sim	58(26,2)		18(37,5)			
<b>Índice de Comorbidades de Charlson (ICC)</b>		2,79±2,27		3,88±2,89	0,658	
<b>Status Funcional Prévio à Admissão UTI</b>					0,084	
Independente	43(19,6)		3(6,3)			
Necessidade de assistência	104(47,5)		27(56,3)			
Restrito / acamado	72(32,9)		18(37,5)			
<b>Setor de Origem na Admissão UTI</b>					0,483	
Centro cirúrgico	18(8,1)		2(4,2)			
Emergência	187(84,6)		41(85,4)			
Enfermaria/Quarto	8(3,6)		4(8,3)			
Home-care	5(2,3)		1(2,1)			
Sala de hemodinâmica	3(1,4)		0(0,0)			
<b>Tipo de Admissão UTI</b>					0,402	
Cirurgia eletiva	11(5,0)		1(2,1)			
Cirurgias de urgência / emergência	12(5,4)		1(2,1)			
Clínico	198(89,6)		46(95,8)			
<b>Escore SAPS 3</b>		56,38±11,39		65,69±11,41	0,780	
<b>Ventilação Mecânica D1</b>					<0,001	
Falso	185(85,3)		12(25,0)			b
Verdadeiro	32(14,7)		36(75,0)			17,344(8,165-36,842)
<b>Parada Cardíaca 1h</b>					0,095	
Falso	215(99,1)		46(95,8)			
Verdadeiro	2(0,9)		2(4,2)			
<b>Uso de Diálise</b>					<0,001	
Falso	213(97,3)		35(72,9)			b
Verdadeiro	6(2,7)		13(27,1)			13,186(4,701-36,981)
<b>Limitação de Tratamento</b>					0,267	
Não	212(96,8)		42(93,3)			
Sim	7(3,2)		3(6,7)			

<sup>1</sup>Teste qui-quadrado, com correção de Yates, ao nível de 95%.

<sup>2</sup>Teste U de Mann de Whitney, ao nível de 95%.

<sup>3</sup>Regressão Logística, por meio da razão de chance, ao nível de 95%.

O destino dos sobreviventes após alta da UTI foi em sua maioria (182 pacientes – 67,6%) com alta para enfermaria. Uma proporção de 5,6% (15 pacientes) recebeu alta da UTI direto para internação domiciliar (“home care”). Outros destinos pós-alta da UTI são detalhados na Tabela 3. O destino dos sobreviventes após alta hospitalar em sua maioria consistiu em altas para residência, contabilizando 181 pacientes (67% dos sobreviventes). 7 pacientes receberam alta para internação domiciliar (2,6%).

**Tabela 5** - Análise de associação entre a mortalidade hospitalar e as variáveis sociais e clínicas de pacientes adultos internados no Serviço de Medicina Intensiva no período de 2021 a 2022. N:269.

VARIÁVEIS	Sobreviventes		Não-sobreviventes		P-valor	OR-95%
	N(%)	Média±Dp	N(%)	Média±Dp		
<b>Sexo</b>					0,188	
Masculino	55(28,2)		27(36,5)			
Feminino	140(71,8)		47(63,5)			
<b>Idade</b>		93,07±2,66		93,24±3,52	<b>0,017</b>	
<b>Paciente Frágil?</b>					0,526	
Não	142(72,8)		51(68,9)			
Sim	53(27,2)		23(31,1)			
<b>Índice de Comorbidades de Charlson (ICC)</b>		2,67±2,24		3,81±2,70	<b>0,001</b>	
<b>Status Funcional Prévio à Admissão UTI</b>					0,090	
Independente	39(20,2)		7(9,5)			
Necessidade de assistência	89(46,1)		42(56,8)			
Restrito / acamado	65(33,7)		25(33,8)			
<b>Setor de Origem na Admissão UTI</b>					0,189	
Centro cirúrgico	17(8,7)		3(4,1)			
Emergência	164(84,1)		64(86,5)			
Enfermaria/Quarto	6(3,1)		6(8,1)			
Home-care	5(2,6)		1(1,4)			
Sala de hemodinâmica	3(1,5)		0(0,0)			
<b>Tipo de Admissão UTI</b>					0,176	
Cirurgia eletiva	11(5,6)		1(1,4)			
Cirurgias de urgência / emergência	11(5,6)		2(2,7)			
Clínico	173(88,7)		71(95,9)			
<b>Covid-19</b>					0,073	
Falso	182(93,3)		64(86,5)			
Verdadeiro	13(6,7)		10(13,5)			
<b>Escore SAPS 3</b>		55,82±11,30		63,89±11,60	0,481	
<b>Ventilação Mecânica D1</b>					<b>&lt;0,001</b>	
Falso	167(87,0)		30(41,1)			b
Verdadeiro	25(13,0)		43(58,9)			9,575(5,111-17,937)
<b>Parada Cardíaca 1h</b>					0,311	
Falso	190(99,0)		71(97,3)			
Verdadeiro	2(1,0)		2(2,7)			
<b>Uso de Diálise</b>					<b>&lt;0,001</b>	
Falso	191(99,0)		57(77,0)			b
Verdadeiro	2(1,0)		17(23,0)			28,482(6,389-12,978)
<b>Limitação de Tratamento</b>					<b>0,002</b>	
Não	190(98,4)		64(90,1)			b
Sim	3(1,6)		7(9,9)			6,927(1,739-27,585)

<sup>1</sup>Teste qui-quadrado, com correção de Yates, ao nível de 95%.

<sup>2</sup>Teste U de Mann de Whitney, ao nível de 95%.

<sup>3</sup>Regressão Logística, por meio da razão de chance, ao nível de 95%.

## 8. DISCUSSÃO

Muitas UTIs no mundo enfrentam o desafio cada vez maior de admitir pacientes com idade avançada, os chamados pacientes muito idosos (em inglês, VIPs “*very old intensive care patients*”, considerados na literatura internacional sobre o tema como  $\geq 80$  anos) (LE BORGNE; MAESTRAGGI; COURAUD; LEFEBVRE *et al.*, 2018). Como representado neste estudo, cerca de 7,5% dos pacientes graves admitidos em um serviço de Medicina Intensiva geral estava na faixa etária acima de 90 anos, em um período de dois anos consecutivos. Escolhemos tal faixa etária tendo em vista a escassez de estudos envolvendo tal faixa etária na literatura.

A idade cronológica por si só não deve ser um critério de limitação para a admissão na UTI. Em vez disso, a idade biológica, um objetivo terapêutico alcançável e a vontade do paciente devem desempenhar um papel importante no processo de tomada de decisão (BECKER; MÜLLER; DE HEER; BRAUNE *et al.*, 2015). A idade biológica não necessariamente se equipara à idade cronológica e é mais difícil de estimar. Portanto, o foco está gradualmente mudando das medidas tradicionais de comorbidade para o conceito de fragilidade como um importante marcador de idade biológica e um preditor de resultado (LÓPEZ CUENCA; OTEIZA LÓPEZ; LÁZARO MARTÍN; IRAZABAL JAIMES *et al.*, 2019). Como conceito, a fragilidade é relativamente nova na terapia intensiva e é frequentemente definida como um estado clínico de aumento da suscetibilidade ao declínio associado à idade na reserva e função em uma ampla gama de sistemas fisiológicos (XUE, 2011).

Conforme evidenciado pelo estudo VIP (FLAATTEN; DE LANGE; MORANDI; ANDERSEN *et al.*, 2017), que incluiu 5021 pacientes com faixa etária  $\geq 80$  anos na Europa, a presença de fragilidade esteve associada de forma independente à maior mortalidade em 30 dias nessa população. Ou seja, a idade cronológica não necessariamente deve ser um determinante exclusivo para admissão em UTI.

Em nosso estudo, a presença de fragilidade, calculada através do Índice Modificado de Fragilidade, foi de 28,3%. Tal condição não esteve associada à maior mortalidade na UTI ou no hospital, conforme demonstrado no estudo VIP.

Isto pode ser refletido pelo tamanho amostral menor do nosso estudo. Por sua vez, o Índice de Comorbidades de Charlson (ICC) (CHARLSON; POMPEI; ALES; MACKENZIE, 1987) esteve associado à maior mortalidade hospitalar e maior índice de readmissões na UTI ( $p < 0,001$ ). No entanto, precisamos levar em consideração que a presença de  $\geq 2$  comorbidades simultâneas foi expressiva, representando 80% da amostra do estudo. As comorbidades cardiológicas crônicas foram as principais. Resultado similar foi observado em coorte realizada na Europa, com 94% de comorbidades cardiológicas (LE BORGNE; MAESTRAGGI; COURAUD; LEFEBVRE *et al.*, 2018). Além disso, cerca de 83% dos pacientes no nosso estudo apresentavam algum grau de dependência funcional antes da admissão hospitalar, obtida através da escala ECOG PS.

A mortalidade hospitalar observada neste estudo foi de 27,5% e a mortalidade na UTI de 17,8%. Estudo francês descreveu mortalidade hospitalar de 42,6% e na UTI de 35,7% em uma população de pacientes  $\geq 90$  anos (LE BORGNE; MAESTRAGGI; COURAUD; LEFEBVRE *et al.*, 2018). Já o estudo VIP, que incluiu pacientes  $\geq 80$  anos, apresentou mortalidade na UTI de 22,1%, com mortalidade em 30 dias de 35%. Uma coorte prospectiva canadense apresentou mortalidade na UTI e em 30 dias em torno de 21,8% e 35%, respectivamente (BALL; BAGSHAW; BURNS; COOK *et al.*, 2016). Em uma coorte retrospectiva alemã que incluiu pacientes  $\geq 90$  anos (em sua maioria admitidos por questões clínicas e vindos da emergência), a mortalidade no hospital e na UTI foram de 30,9% e 18,3%, respectivamente (BECKER; MÜLLER; DE HEER; BRAUNE *et al.*, 2015). A mortalidade observada em nosso estudo esteve muito similar à observada em países europeus e no Canadá. No entanto, vale ressaltar que a comparabilidade entre todos esses estudos é limitada pelo fato de que o resultado depende do perfil do paciente (médico ou cirúrgico, admissão planejada ou não planejada).

Por se tratar de um serviço de medicina intensiva geral, observamos a maioria das internações vindo do setor de emergência (87%), dando o entendimento de causas agudas. A maioria dos pacientes foi admitida por motivos clínicos (90,7%). A categoria de infecção/sepsis foi o principal motivo diagnóstico à admissão em UTI. Em um estudo alemão envolvendo 372

pacientes  $\geq 90$  anos admitidos em UTI, aproximadamente 67% dos pacientes tiveram a emergência como setor de origem, no entanto trauma foi a principal característica diagnóstica (BECKER; MÜLLER; DE HEER; BRAUNE *et al.*, 2015).

A despeito da baixa proporção de pacientes cirúrgicos (urgência ou eletiva), contabilizando cerca de 10% da amostra, observamos maior mortalidade, tanto na UTI quanto no hospital, nos pacientes clínicos em relação aos cirúrgicos, embora sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,189$ ). Outros estudos observaram melhor desfecho no grupo de cirurgia programada entre pacientes muito idosos. Adicionalmente, a admissão para cirurgia não planejada foi um preditor de desfecho ruim (ANDERSEN; FLAATTEN; KLEPSTAD; ROMILD *et al.*, 2015). As diferenças na mortalidade entre os três subgrupos podem ser parcialmente explicadas pela gravidade da doença aguda.

Em relação à gravidade da população estudada, o valor do SAPS3 médio foi de 58. Em estudo de validação do escore no Brasil, envolvendo cerca de 50.000 pacientes graves, um SAPS 3 médio de  $44.3 \pm 15.4$  pontos foi evidenciado (MORALEZ; RABELLO; LISBOA; LIMA *et al.*, 2017). Tal aspecto denota gravidade elevada em relação à média brasileira. Quanto à duração de internação em UTI, nossa casuística apresentou duração média de 15 dias, com mediana de 7 dias. Estudo francês com pacientes  $\geq 90$  anos evidenciou tempo médio de UTI de 7 dias (LE BORGNE; MAESTRAGGI; COURAUD; LEFEBVRE *et al.*, 2018). Coorte australiana envolvendo pacientes com faixa etária  $\geq 80$  anos, fora do corte de idade do estudo atual, apresentou menor mediana de internação em UTI de 1,8 dias (RAI; BRACE; ROSS; DARVALL *et al.*, 2023).

Um forte ponto de discussão diz respeito às limitações de suporte nessa população, assim como decisões relacionadas a cuidados paliativos. Em nosso estudo, nenhum paciente apresentava antes da admissão à UTI diretiva antecipada de vontade registrada. Pesquisa realizada com profissionais de equipes de cuidados paliativos no Brasil identificou que dificuldades como questões legais, falta de conhecimento dos profissionais sobre o assunto, falta de protocolos institucionais, dificuldade em falar sobre a morte e a barreira da



família contribuem para a dificuldade na tomada de decisão (NOGARIO; BARLEM; TOMASCHEWSKI-BARLEM; SILVEIRA *et al.*, 2020).

Os desafios na tomada de decisão para pacientes muito idosos aumentaram em quantidade e qualidade. Paralelamente ao envelhecimento demográfico, houve um enorme progresso no tratamento de condições anteriormente fatais, como o câncer metastático. Isso levou a um aumento no influxo de pacientes complexos, por um lado, e um entusiasmo persistente sobre tecnologias avançadas de suporte a órgãos, por outro lado (BEIL; VAN HEERDEN; JOYNT; LAPINSKY *et al.*, 2023). A tomada de decisão na UTI baseia-se principalmente em conclusões de ensaios clínicos que, na maioria das vezes, focaram em intervenções únicas e não levaram em consideração o ônus da terapia ou visões individuais sobre a qualidade de vida (QoL). Além disso, os desafios causados pela multimorbidade heterogênea no contexto de condições geriátricas não foram integrados de maneira apropriada em ensaios anteriores na UTI (WHITTY; MACEWEN; GODDARD; ALDERSON *et al.*, 2020).

A limitação de tratamento após a admissão na UTI esteve presente apenas em 10 pacientes (4%), número considerado baixo quando comparado a outras casuísticas. Becker *et al* demonstrou que 17,5% dos pacientes acima de 90 anos já apresentava diretiva antecipada de vontade. Nesse mesmo estudo, a decisão de limitação de suporte foi realizada em 92 pacientes (24,7%) (BECKER; MÜLLER; DE HEER; BRAUNE *et al.*, 2015). Le Borgne *et al* (2018) demonstraram na mesma faixa etária a taxa de 33,4% em decisões de limitação de suporte. Diretivas antecipadas de vontade estiveram em 17% dos pacientes (LE BORGNE; MAESTRAGGI; COURAUD; LEFEBVRE *et al.*, 2018). Vale ressaltar que o serviço de Medicina Intensiva não contava no período do estudo com um serviço de Cuidados Paliativos integrado à UTI estabelecido e com protocolos institucionalizados. Barreiras culturais da equipe e da própria população de pacientes e familiares também podem ser responsabilizadas pelo baixo número de pacientes com limitação de tratamento.

A taxa de readmissões em Unidade de Terapia Intensiva (a qualquer momento, dentro da mesma internação hospitalar) foi de 18,6%, correspondendo

a 50 pacientes. Em uma coorte retrospectiva australiana, envolvendo cerca de 233.000 pacientes graves com idade  $\geq 80$  anos, foi evidenciado taxa de reinternação em UTI de 4,7%. (RAI; BRACE; ROSS; DARVALL *et al.*, 2023). Readmissões em UTI estão associadas a piores desfechos para os pacientes, incluindo mortalidade hospitalar e aumento no tempo de permanência (MCNEILL; KHAIRAT, 2020). O maior índice de reinternações em UTI no estudo pode ser resultado da maior vulnerabilidade clínica de tais pacientes, dado pelo elevado número de comorbidades, assim como por questões relacionadas ao nível de suporte empregado no ambiente de enfermaria.

Nossos resultados devem ser interpretados com cautela devido a várias limitações. Em primeiro lugar, nosso estudo de centro único oferece achados que podem não ser transponíveis para contextos onde a disponibilidade de UTI é diferente, assim como diferentes perfis populacionais. Em segundo lugar, não apresentamos dados de follow-up dos pacientes. Outros grupos de estudo descobriram que tanto a qualidade de vida quanto a autonomia nas atividades da vida diária entre os sobreviventes idosos de UTI foram consideradas satisfatórias (TABAH; PHILIPPART; TIMSIT; WILLEMS *et al.*, 2010). Em terceiro lugar, a natureza retrospectiva do estudo pode introduzir viés de seleção, já que a inclusão dos pacientes foi baseada em registros médicos preexistentes, que podem ter inconsistências ou omissões, impactando a generalização dos resultados. Em quarto lugar, a falta de dados detalhados sobre a gravidade das comorbidades (número de medicamentos em uso e de exacerbações frequentes, por exemplo) e o status funcional prévio dos pacientes pode limitar a compreensão do impacto total dessas variáveis nos desfechos dos pacientes muito idosos na UTI.

Os dados deste estudo sugerem que a idade cronológica não é um fator único para limitar a admissão destes pacientes ( $\geq 90$  anos) em Unidade de Terapia Intensiva. Além disso, sugerem que os mesmos, independente da idade elevada, podem se beneficiar de cuidados intensivos.

## **9. CONCLUSÃO**

Pacientes idosos graves ( $\geq 90$  anos) constituem um subgrupo em rápido crescimento para admissão na UTI. Nosso estudo unicêntrico demonstrou que tal subgrupo apresenta alta prevalência de comorbidades, assim como gravidade elevada à admissão em UTI. O uso de ventilação mecânica e de diálise no primeiro dia de UTI foram fatores preditores de mortalidade na UTI e no hospital. A mortalidade tanto no hospital quanto na UTI não foi elevada quando comparada a outras casuísticas. Decisões sobre triagem admissional, assim como de limitação de tratamento são aspectos importantes nessa população. Barreiras culturais existem e precisam ser ultrapassadas.

## **REFERÊNCIAS**

ANDERSEN, F. H.; FLAATTEN, H.; KLEPSTAD, P.; ROMILD, U. *et al.* Long-term survival and quality of life after intensive care for patients 80 years of age or older. **Ann Intensive Care**, 5, n. 1, p. 53, Dec 2015.

BAGSHAW, S. M.; WEBB, S. A. R.; DELANEY, A.; GEORGE, C. *et al.* Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. **Critical care (London, England)**, 13, n. 2, p. R45-R45, 2009.

BALL, I. M.; BAGSHAW, S. M.; BURNS, K. E.; COOK, D. J. *et al.* A clinical prediction tool for hospital mortality in critically ill elderly patients. **J Crit Care**, 35, p. 206-212, Oct 2016.

BECKER, S.; MÜLLER, J.; DE HEER, G.; BRAUNE, S. *et al.* Clinical characteristics and outcome of very elderly patients  $\geq 90$  years in intensive care: a retrospective observational study. **Annals of intensive care**, 5, n. 1, p. 53-53, 2015.

BEIL, M.; VAN HEERDEN, P. V.; JOYNT, G. M.; LAPINSKY, S. *et al.* Limiting life-sustaining treatment for very old ICU patients: cultural challenges and diverse practices. **Ann Intensive Care**, 13, n. 1, p. 107, Oct 27 2023.

BOUMENDIL, A.; ANGUS, D. C.; GUITONNEAU, A. L.; MENN, A. M. *et al.* Variability of intensive care admission decisions for the very elderly. **PLoS One**, 7, n. 4, p. e34387, 2012.

BRIVIO, P.; PALADINI, M. S.; RACAGNI, G.; RIVA, M. A. *et al.* From Healthy Aging to Frailty: In Search of the Underlying Mechanisms. **Curr Med Chem**, 26, n. 20, p. 3685-3701, 2019.

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**, 40, n. 5, p. 373-383, 1987.

COBERT, J.; JEON, S. Y.; BOSCARDIN, J.; CHAPMAN, A. C. *et al.* Trends in Geriatric Conditions Among Older Adults Admitted to US ICUs Between 1998 and 2015. **Chest**, 161, n. 6, p. 1555-1565, Jun 2022.

FARÍAS-ANTÚNEZ, S.; FASSA, A. G. Frailty prevalence and associated factors in the elderly in Southern Brazil, 2014. **Epidemiol Serv Saude**, 28, n. 1, p. e2017405, Mar 2019.

FEHLINGS, M. G.; TETREAU, L.; NATER, A.; CHOMA, T. *et al.* The Aging of the Global Population: The Changing Epidemiology of Disease and Spinal Disorders. **Neurosurgery**, 77 Suppl 4, p. S1-5, Oct 2015.

FLAATTEN, H.; BEIL, M.; GUIDET, B. Elderly Patients in the Intensive Care Unit. **Semin Respir Crit Care Med**, 42, n. 1, p. 10-19, Feb 2021.

FLAATTEN, H.; DE LANGE, D. W.; ARTIGAS, A.; BIN, D. *et al.* The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. **Intensive Care Med**, 43, n. 9, p. 1319-1328, Sep 2017.

FLAATTEN, H.; DE LANGE, D. W.; MORANDI, A.; ANDERSEN, F. H. *et al.* The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients ( $\geq 80$  years). **Intensive Care Med**, 43, n. 12, p. 1820-1828, Dec 2017.

HEYLAND, D. K.; GARLAND, A.; BAGSHAW, S. M.; COOK, D. *et al.* Recovery after critical illness in patients aged 80 years or older: a multi-center prospective observational cohort study. **Intensive Care Med**, 41, n. 11, p. 1911-1920, Nov 2015.

IHRA, G. C.; LEHBERGER, J.; HOCHRIESER, H.; BAUER, P. *et al.* Development of demographics and outcome of very old critically ill patients admitted to intensive care units. **Intensive Care Med**, 38, n. 4, p. 620-626, Apr 2012.

LE BORGNE, P.; MAESTRAGGI, Q.; COURAUD, S.; LEFEBVRE, F. *et al.* Critically ill elderly patients ( $\geq 90$  years): Clinical characteristics, outcome and financial implications. **PLOS ONE**, 13, n. 6, p. e0198360, 2018.

LEI, L.; LU, Y.; GAN, Q.; HU, Z. *et al.* Awareness and Perceptions of Palliative Care Among the Elderly: A Qualitative Study. **J Palliat Care**, 37, n. 2, p. 204-212, Apr 2022.

LÓPEZ CUENCA, S.; OTEIZA LÓPEZ, L.; LÁZARO MARTÍN, N.; IRAZABAL JAIMES, M. M. *et al.* Frailty in patients over 65 years of age admitted to Intensive Care Units (FRAIL-ICU). **Medicina Intensiva (English Edition)**, 43, n. 7, p. 395-401, Oct 2019.

MCNEILL, H.; KHAIRAT, S. Impact of Intensive Care Unit Readmissions on Patient Outcomes and the Evaluation of the National Early Warning Score to Prevent Readmissions: Literature Review. **JMIR Perioper Med**, 3, n. 1, p. e13782, May 8 2020.

METAXA, V.; ANAGNOSTOU, D.; VLACHOS, S.; ARULKUMARAN, N. *et al.* Palliative care interventions in intensive care unit patients. *In*: **Intensive Care Med**. United States: © 2021. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. v. 47, p. 1415-1425, 2021

METNITZ, P. G.; MORENO, R. P.; ALMEIDA, E.; JORDAN, B. *et al.* SAPS 3-- From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. **Intensive Care Med**, 31, n. 10, p. 1336-1344, Oct 2005.

MITCHELL, E.; WALKER, R. Global ageing: successes, challenges and opportunities. **Br J Hosp Med (Lond)**, 81, n. 2, p. 1-9, Feb 2 2020.

MOGAL, H.; VERMILION, S. A.; DODSON, R.; HSU, F. C. *et al.* Modified Frailty Index Predicts Morbidity and Mortality After Pancreaticoduodenectomy. **Ann Surg Oncol**, 24, n. 6, p. 1714-1721, Jun 2017.

MORAES, D. C.; LENARDT, M. H.; SEIMA, M. D.; MELLO, B. H. *et al.* Postural instability and the condition of physical frailty in the elderly. **Rev Lat Am Enfermagem**, 27, p. e3146, Apr 29 2019.

MORALEZ, G. M.; RABELLO, L.; LISBOA, T. C.; LIMA, M. *et al.* External validation of SAPS 3 and MPM(0)-III scores in 48,816 patients from 72 Brazilian ICUs. **Ann Intensive Care**, 7, n. 1, p. 53, Dec 2017.

NOGARIO, A. C. D.; BARLEM, E. L. D.; TOMASCHEWSKI-BARLEM, J. G.; SILVEIRA, R. S. D. *et al.* Implementation of early will directives: facilities and difficulties experienced by palliative care teams. **Rev Gaucha Enferm**, 41, p. e20190399, 2020.

O'BRIEN, T. The impact of an aging population on palliative care. **J Pain Palliat Care Pharmacother**, 27, n. 4, p. 389-391, Dec 2013.

PHILIPPART, F.; VESIN, A.; BRUEL, C.; KPODJI, A. *et al.* The ETHICA study (part I): elderly's thoughts about intensive care unit admission for life-sustaining treatments. **Intensive care medicine**, 39, n. 9, p. 1565-1573, Sep 2013.

RAI, S.; BRACE, C.; ROSS, P.; DARVALL, J. *et al.* Characteristics and Outcomes of Very Elderly Patients Admitted to Intensive Care: A Retrospective Multicenter Cohort Analysis. **Crit Care Med**, 51, n. 10, p. 1328-1338, Oct 1 2023.

RANZANI, O. T.; BESEN, B.; HERRIDGE, M. S. Focus on the frail and elderly: who should have a trial of ICU treatment? *In*: **Intensive Care Med**. United States. v. 46, p. 1030-1032, 2020.

TABAH, A.; PHILIPPART, F.; TIMSIT, J. F.; WILLEMS, V. *et al.* Quality of life in patients aged 80 or over after ICU discharge. **Crit Care**, 14, n. 1, p. R2, 2010.

TATUM, P. E.; MILLS, S. S. Hospice and Palliative Care: An Overview. **Med Clin North Am**, 104, n. 3, p. 359-373, May 2020.

VALLET, H.; SCHWARZ, G. L.; FLAATTEN, H.; DE LANGE, D. W. *et al.* Mortality of Older Patients Admitted to an ICU: A Systematic Review. **Crit Care Med**, 49, n. 2, p. 324-334, Feb 1 2021.

VINCENT, J. L.; CRETEUR, J. Appropriate care for the elderly in the ICU. **J Intern Med**, 291, n. 4, p. 458-468, Apr 2022.

VINK, E. E.; AZOULAY, E.; CAPLAN, A.; KOMPANJE, E. J. O. *et al.* Time-limited trial of intensive care treatment: an overview of current literature. **Intensive Care Med**, 44, n. 9, p. 1369-1377, Sep 2018.

WHITTY, C. J. M.; MACEWEN, C.; GODDARD, A.; ALDERSON, D. *et al.* Rising to the challenge of multimorbidity. *In: Bmj*. England, v. 368, p. l6964, 2020.

XUE, Q. L. The frailty syndrome: definition and natural history. **Clin Geriatr Med**, 27, n. 1, p. 1-15, Feb 2011.

ZAMPIERI, F. G.; BOZZA, F. A.; MORALEZ, G. M.; MAZZA, D. D. *et al.* The effects of performance status one week before hospital admission on the outcomes of critically ill patients. **Intensive Care Med**, 43, n. 1, p. 39-47, Jan 2017.

## **ANEXOS**



## ANEXO A: Parecer consubstanciado do CEP

HOSPITAL E MATERNIDADE  
SÃO DOMINGOS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS DE PACIENTES COM IDADE MAIOR QUE 90 ANOS INTERNADOS EM TERAPIA INTENSIVA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL E RETROSPECTIVO

**Pesquisador:** Filipe Sousa Amado

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 70535623.5.0000.5085

**Instituição Proponente:** Hospital São Domingos/ HSD

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.202.436

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, que irá avaliar as características clínicas e desfechos de pacientes com idade maior ou igual a 90 anos internados em terapia intensiva

#### Objetivo da Pesquisa:

##### 3.1. GERAL:

- Determinar as características clínicas e desfechos de uma população de pacientes muito idosos ( 90 anos) internados em um Serviço de Medicina Intensiva.

##### 3.2. ESPECÍFICO:

- Avaliar fatores preditores independentes para mortalidade na UTI nessa população;
- Comparar as taxas de mortalidade na UTI dos pacientes entre 80 e 89 anos admitidos na UTI com os pacientes da faixa etária 90 anos.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios são bem descritos pelo projeto. Não existem impeditivos éticos.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de natureza observacional que agrega dados epidemiológicos de uma população específica internada em UTI.

**Endereço:** Endereço do CEP: AV.JERÔNIMO DE ALBUQUERQUE, 540, 1º ANDAR DO HOSPITAL SÃO DOMINGOS-  
**Bairro:** Bequimão **CEP:** 65.060-645  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)3216-8107 **E-mail:** cep@hospitalsaodomingos.com.br

Continuação do Parecer: 6.202.436

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Considero que o TCLE deve ser dispensado, conforme o exposto da natureza do estudo e a ausência de intervenção direta em pacientes.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado e sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo " relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/13

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2132120.pdf	16/05/2023 11:51:45		Aceito
Outros	Dispensa_TCLE.pdf	16/05/2023 11:50:51	Filipe Sousa Amado	Aceito
Outros	Carta_Anuencia.pdf	16/05/2023 11:50:30	Filipe Sousa Amado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dados_Compromisso.pdf	16/05/2023 11:49:09	Filipe Sousa Amado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.pdf	16/05/2023 11:48:39	Filipe Sousa Amado	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	16/05/2023 11:48:03	Filipe Sousa Amado	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Endereço do CEP: AV.JERÔNIMO DE ALBUQUERQUE, 540, 1 ° ANDAR DO HOSPITAL SÃO DOMINGOS-  
**Bairro:** Bequimão **CEP:** 65.060-645  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)3216-8107 **E-mail:** cep@hospitalsaodomingos.com.br

HOSPITAL E MATERNIDADE  
SÃO DOMINGOS



Continuação do Parecer: 6.202.436

SAO LUIS, 26 de Julho de 2023

---

**Assinado por:**  
**PEDRO HENRIQUE DIAS BRASILIENSE FROTA**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Endereço do CEP: AV.JERÔNIMO DE ALBUQUERQUE, 540, 1 ° ANDAR DO HOSPITAL SÃO DOMINGOS-  
**Bairro:** Bequimão **CEP:** 65.060-645  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)3216-8107 **E-mail:** cep@hospitalsaodomingos.com.br

## ANEXO B: Regras de submissão

### Instructions for Authors: Medicine

Medicine® is an open access publication, providing authors with continuous publication of original research across a broad spectrum of medical scientific disciplines and sub-specialties.

#### Table of Contents

- [About the Journal](#)
  - [Open Access and APCs](#)
  - [Scope](#)
  - [Online submission](#)
- [Editorial and Publishing Policies](#)
  - [Plagiarism](#)
  - [Ethical Experimentation](#)
  - [Non-native Speakers of English](#)
    - [Wolters Kluwer Author Services](#)
  - [Statistical Analysis](#)
  - [Statement of Non-duplication](#)
  - [Translations](#)
  - [Ownership/Permissions](#)
  - [Product Information](#)
  - [Funding Sources](#)
  - [Conflict of Interest](#)
  - [Patient Consent](#)
  - [Data Availability Statement](#)
  - [Preprints](#)
  - [Authorship](#)
    - [Changes to Authorship](#)
    - [Author Identification](#)
    - [CRediT](#)
- [Manuscript Preparation](#)
  - [Necessary Files](#)
    - [Manuscript](#)
    - [Figures](#)
    - [Tables](#)
    - [Reporting Guidelines](#)
- [Reporting Guidelines and Article Types](#)
  - [Reporting Guidelines](#)
  - [Article Types](#)
  - [Study Protocols](#)
- [Formatting](#)
  - [Style](#)
  - [Titles](#)
  - [Authors and Affiliations](#)
  - [Abbreviations, Nomenclature, and Symbols](#)
  - [Abstract](#)
  - [Introduction/Materials and Methods/Results/Discussion and Conclusions](#)
  - [Acknowledgments](#)
  - [References](#)



- [Tables](#)
- [Figures](#)
- [Figure Legends](#)
- [Supplemental Content](#)
- [Letters to the Editor](#)
- [Accepted Manuscripts](#)
  - [Page Proofs/Electronic Proofs](#)
  - [Corrections](#)
  - [Government Employees](#)
  - [Archiving in PubMed Central](#)
  - [Creative Commons Licensing](#)
- [Disclaimer](#)

## About the Journal

*Medicine*® is an open access publication, providing authors with continuous publication of original research across a broad spectrum of medical scientific disciplines and sub-specialties. The *Medicine*® review process emphasizes the scientific, technical and ethical validity of submissions. Novelty or potential for impact are not considered during the manuscript's evaluation or adjudication.

## Open Access

Open access (OA) is the practice of providing unrestricted access via online to peer-reviewed scholarly research. Open access journals provide 'gold' open access, meaning immediate open access to all their articles on the publisher's website. 'Gold' open access for individual articles is funded by authors (or their author's institution or funders) who pay an open access publishing fee (APC).

The APC for *Medicine*® is \$1970 (USD) for the Creative Commons 4.0 International license for Original Studies published under either the CCBY-NC license or the CCBY license. The APC for Narrative Reviews is \$1500 and will be published under the CCBY license. The APC for Case Reports is \$1970 and will be published under the CCBY license.

Medicine offers full or partial equitable waivers for accepted articles from low-income and middle-income economies. Eligibility is based on the Research4Life eligibility criteria. Countries listed in Group A are eligible for the full waiver and countries listed in Group B are eligible for the partial (50%) waiver. The waiver is automatically applied based on the Corresponding Author's country information provided during submission.

To determine your eligibility, visit the Research4Life criteria page at <https://www.research4life.org/access/criteria/>

Please be advised that *Medicine*® will only refund an article processing charge (APC) if an editorial error has resulted in a failure to publish an article under the open access terms selected by the authors. APCs will not be refunded when articles are withdrawn voluntarily prior to publication as a result of author error or misconduct.

## Scope

*Medicine*® will publish original research across a broad scope of medical disciplines, including:

Anesthesiology	Neurology
Cardiovascular	Nutrition
Complementary and alternative medicine	Obstetrics and gynecology
Critical care and emergency medicine	Oncology

Dermatology	Ophthalmology
Endocrinology	Oral medicine
Gastroenterology and hepatology	Otorhinolaryngology
Genetics	Pediatrics
Geriatrics	Public Health
Hematology	Pulmonology
Immunology	Radiology
Infectious Diseases	Rheumatology
Mental health	Sports and exercise medicine
Metabolic disorders	Surgery
Nephrology	Toxicology
Neurology	Urology

## Online Submission

All manuscripts must be submitted online on our [Submission Platform](#).

## First-time Users

Please click the *Register* button on [Medicine's Editorial Manager site](#). Upon registration, you will be sent an email providing your username and password. Save this information for future reference. Note: If you have received an email from us with an assigned username and password, or if you are a repeat user, do not register again. Once you have an assigned username and password, you do not have to re-register.

## Authors

Please click the *Login* button from the menu at the top of the page and login to the system as an author. Submit your manuscript according to the author instructions. You will be able to track the progress of your manuscript through the system.

## Editorial and Publishing Policies

### Plagiarism

As defined by the World Association of Medical Editors

(<http://www.wame.org/resources/publication-ethics-policies-for-medical-journals>):

Plagiarism is the use of others' published and unpublished ideas or words (or other intellectual property) without attribution or permission, and presenting them as new and original rather than derived from an existing source. The intent and effect of plagiarism is to mislead the reader as to the contributions of the plagiarizer. This applies whether the ideas or words are taken from abstracts, research grant applications, Institutional Review Board applications, or unpublished or published manuscripts in any publication format (print or electronic).

*Medicine*® is a member of CrossCheck by CrossRef and iThenticate. iThenticate is a plagiarism screening service that verifies the originality of content submitted before publication. iThenticate checks submissions against millions of published research papers, and billions of web content. Authors, researchers and freelancers can also use iThenticate to screen their work before submission by visiting <http://www.ithenticate.com>.

Plagiarism is scientific misconduct and will be addressed as such. When plagiarism is detected at any time before publication, the *Medicine*® editorial office will take appropriate action as directed by the standards set forth by the Committee on Publication Ethics (COPE). For additional information, please visit <http://www.publicationethics.org>.

### Ethical Experimentation

The journal requires all procedures and studies involving human subjects to have been carried out according to the ethical guidelines outlined in the WMA's [Declaration of Helsinki](#) and have

involved no illegal commercial transactions, the use of organs or other material from executed prisoners, or other unethical practices. For transplantation research, authors must include a statement in their submission verifying the source of transplanted organs.

The report of any research involving human beings or experimental subjects must be accompanied by a statement to be included in the Additional Information section of the submission process, indicating the mechanism used for reviewing the ethics of the research conducted.

### Non-native Speakers of English

Authors who are not native speakers of English who submit manuscripts to international journals often receive negative comments from referees or editors about the English–language usage in their manuscripts, and these problems can contribute to a decision to reject a paper. To help reduce the possibility of such problems, we strongly encourage such authors consider using Wolters Kluwer Author Services\*\*\*.

### Wolters Kluwer Author Services

Wolters Kluwer, in partnership with Editage, offers a unique range of editorial services to help you prepare a submission-ready manuscript. For more information regarding Wolters Kluwer Author Services, please visit <http://wkauthorservices.editage.com>.

\*\*\*Note that the use of such a service is at the author's own expense and risk and does not guarantee that the article will be accepted.

### Statistical Analysis

For manuscripts that report statistics, the Editor requires that the authors provide evidence of statistical consultation (or at least expertise) by either the inclusion of a statistician/epidemiologist among the authors, or in the acknowledgements; a biostatistician may review such manuscripts during the review process.

#### In the Methods section:

- Identify the statistical tests used to analyze the data.
- Indicate the prospectively determined  $P$  value that was taken to indicate a significant difference.
- Cite only textbook and published article references to support your choices of tests.
- Identify any statistics software used. (List software name, version, and company in parentheses in the text, not in the reference list.)

#### In the Results section:

- Note that following the American Medical Association style manual (*AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*, 10th Edition. New York: Oxford University Press; 2007, page 889), the Journal does not use a zero to the left of the decimal point, because "...statistically it is not possible to prove or disprove the null hypothesis completely when only a sample of the population is tested ( $P$  cannot equal 0 or 1, except by rounding)."
- Report actual  $P$  values rather than thresholds: not just whether the  $P$  value was above or below the significant-difference threshold. Example: write " $P = .18$ ", not " $P > .05$ " or " $P = \text{NS}$ ."
- $P$  should be expressed to 2 digits for  $P \geq .01$ , because expressing  $P$  to more than 3 digits does not add useful information. If  $P < .001$ , it should be expressed as  $P < .001$ , rather than  $P < .0001$  or  $P = .00001$  for example. In certain types of studies, it may be important to express  $P$  values to more significant digits. Please consult the *AMA Manual of Style* for further direction.
- If  $P > .99$ ,  $P = .999$  for example, it should be expressed as  $P > .99$ .

## Statement of Non-duplication

During the Additional Information section of the submission process, all authors must certify that their manuscript is a unique submission and is not being considered for publication by any other source in any medium. Further, the manuscript has not been published, in part or in full, in any form. Work published or presented as an abstract at a professional meeting will be considered.

## Translations

Some previously published translated work may be considered for publication in *Medicine*®.

- Authors must receive approval from the original publication and *Medicine*® for the translated article to be published.
- Authors should indicate in the article that it is a translated article and cite the primary reference.
- The translated article should be intended for different group of readers than the primary publication.

## Ownership/Permissions

All figures submitted must be owned solely by the author(s). For Figures not meeting this requirement, authors must obtain permission for the use of the figure by *Medicine*®. Obtaining this permission is the sole responsibility of the author(s). Credit must be included in the figure legend for all figures being printed with permission.

These requirements apply to the following materials:

- Previously published materials such as figures and adapted tables or direct quotations of more than 50 words; these require permission from copyright holder (usually the original publisher).
- Unpublished data (i.e., from a personal conversation or a manuscript in preparation); these require permission from the appropriate investigator.
- Photographs revealing unmasked faces; these require permission from the subject(s) of the photograph.

## Product Information

- Medications, materials, and devices must be identified by full nonproprietary name as well as brand name if appropriate and the manufacturer's name. Place this information in parentheses in the text, not in a footnote.

## Funding Sources

Corresponding Authors are responsible for identifying and declaring all funding sources received for the research submitted to the journal. During submission, Corresponding Authors will also be asked to provide the Funder, Award Number and Grant Recipient. If there are no funders to be identified the corresponding author must state "Funding information is not available." Funding information will be entered during the submission stage and will be included in the final publication.

The Corresponding Author is responsible to completing this on behalf of all authors on the research submitted to the journal and should ensure complete accuracy.

## Conflict of Interest

Authors submitting manuscripts to the journal are required to identify any financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies that are mentioned in the manuscript or whose products and services are mentioned in the manuscript, and also any competing interest that could be perceived as a bias in the work. Conflicts of interest can be defined as financial and non-financial in relation to the work.

Authors should disclose any interactions that could be perceived as potential conflicts of interest. This includes grants pertaining to the work and outside of the work that could be



perceived as conflicts, revenue paid to the author in relation to the work submitted, payments from a government agency, payments from a pharmaceutical or drug company, personal conflict of interest related to the content of the manuscript, relationships and activities that may have influenced the work, or anything related.

Corresponding authors are responsible for filling this section out for all authors listed on the manuscript. If the corresponding or co-authors does not have a financial or personal conflict of interest relevant to the content of this manuscript, please enter 'the author(s) of this work have nothing to disclose'.

For example:

- Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

### Patient Consent

As per the CARE guidelines, the patient or guardian must provide a written informed consent for inclusion of their clinical and imaging details in the manuscript for the purpose of publication. The submitted manuscript needs to contain a statement that informed consent was obtained from the patient. If the patient is deceased, the authors must seek permission from the patient's relatives which must be stated in the submitted manuscript. In cases where permission could not be obtained from the patient or the relatives, the head of the medical team or the institutional review board must take responsibility for the anonymization of the patient and this must be stated in the submitted manuscript. If the informed consent has been waived by the IRB, the same must be included in the manuscript. The final decision to publish a case without informed consent is at the discretion of the Case Editor. Authors should remove patients' names and other identifying information from figures.

### Data Availability Statement

*Medicine*® requires authors to include in any articles that report results derived from research data to include a Data Availability Statement. The provision of a Data Availability Statement will be verified as a condition of publication. Data Availability Statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analyzed or generated during the study. Where research data are not publicly available, this must be stated in the manuscript along with any conditions for accessing the data. Data Availability Statements must take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple types of research data):

- The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.
- All data generated or analyzed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].

## Preprints

*Medicine*® has no objections to considering preprints for publication. If an author is submitting a manuscript that has been shared as a preprint, authors should include the preprint server name and DOI in the Comments section in the Editorial Manager submission.

## Authorship

*Medicine*® adheres to the Authorship Requirements as defined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). For more information, please visit <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>.

Everyone who is listed as an author should have made a substantial, direct, intellectual contribution to the work. For example (in the case of a research report) they should have contributed to the conception, design, analysis and/or interpretation of data.

- Honorary or guest authorship is not acceptable.
- Co-first authorship and co-corresponding authorship is not acceptable.
- Acquisition of funding and provision of technical services, patients, or materials, while they may be essential to the work, are not in themselves sufficient contributions to justify authorship.

### Author Name Indexing:

When submitting author names please note that authors should be listed in First Name –Middle Name- Surname order. If an author is submitted as "John R Smith" or "John Robert Smith" the article will publish the authors name as "Smith, J. R."

Be sure to check the proofs prior to publication.

### Changes to Authorship

*Medicine*® considers the final author list to be complete at the time of the first revision submission. **Please be sure to check that all authors are properly listed on the revision submission, this includes the spelling of an author's name, their designated degrees, and order of authors listed.**

*Medicine*® has a strict policy on changes to authorship and **will not consider authorship change requests after acceptance of the article.**

### Author Identification

All submitting Corresponding Authors must provide an ORCID iD when submitting a manuscript to *Medicine*®. Coauthors are strongly encouraged to provide an ORCID iD but are not required.

Authors can register for an ORCID iD at [orcid.org](http://orcid.org).

### CReDIT

*Medicine*® has integrated [CRediT \(Contributor Roles Taxonomy\)](#) in the editorial manager workflow system. CRediT allows researchers to identify manuscript contributions roles during submission that go beyond just name identification. CRediT enables more transparency to the published work and allows authors to receive credit for individual contributions towards the manuscript.

During submission when a corresponding author adds additional authors to the author list, they can select each individual author's contribution roles from a list of 14 selections. More than one contribution can be selected for each author.

<b>Role</b>	<b>Definition</b>
<b>Conceptualization</b>	Ideas; formulation or evolution of overarching research goals and aims.
<b>Data curation</b>	Management activities to annotate (produce metadata), scrub data and maintain research data (including software code, where it is necessary for interpreting the data itself) for initial use and later re-use.
<b>Formal analysis</b>	Application of statistical, mathematical, computational, or other formal techniques to analyse or synthesize study data.
<b>Funding acquisition</b>	Acquisition of the financial support for the project leading to this publication.
<b>Investigation</b>	Conducting a research and investigation process, specifically performing the experiments, or data/evidence collection.
<b>Methodology</b>	Development or design of methodology; creation of models.
<b>Project administration</b>	Management and coordination responsibility for the research activity planning and execution.
<b>Resources</b>	Provision of study materials, reagents, materials, patients, laboratory samples, animals, instrumentation, computing resources, or other analysis tools.
<b>Software</b>	Programming, software development; designing computer programs; implementation of the computer code and supporting algorithms; testing of existing code components.
<b>Supervision</b>	Oversight and leadership responsibility for the research activity planning and execution, including mentorship external to the core team.
<b>Validation</b>	Verification, whether as a part of the activity or separate, of the overall replication/reproducibility of results/experiments and other research outputs.
<b>Visualization</b>	Preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically visualization/data presentation.
<b>Writing – original draft</b>	Preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically writing the initial draft (including substantive translation).
<b>Writing – review &amp; editing</b>	Preparation, creation and/or presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision – including pre- or post-publication stages.

## Manuscript Preparation

### Necessary files

- **Manuscript.** A single word processing file, including title, authors, abstract, main text, references and figure legends.
- **Figure(s).** Optional
- **Table(s).** Optional
- **Reporting Guidelines Checklist.** Per article type, the corresponding Reporting Guidelines Checklist (and Flow Diagram if applicable). We ask that you use the templates available on [Medicine's Editorial Manager site](#) in the "Files & Resources" section of the home page. For more information on Reporting Guidelines, please visit <http://www.equator-network.org>.

## Reporting Guidelines and Article Types

### Reporting Guidelines

*Medicine*® article types are based upon key reporting guidelines, as defined by the EQUATOR Network. Authors should prepare their manuscripts in accordance with the appropriate guideline(s) and/or checklist(s) for each type of article. We ask that you use the checklist and flow diagram templates for the guidelines outlined below available on [Medicine's Editorial Manager site](#) in the "Files & Resources" section of the home page.

The appropriate checklist (and flow diagram, if applicable) must be included with each submission.

For further information regarding reporting guidelines, authors should consult the EQUATOR Network web site (<http://www.equator-network.org>), which maintains a useful, up-to-date list of guidelines as they are published, with links to articles and checklists.

### Article Types

#### **Clinical Trial/Experimental Study (CONSORT Compliant)**

Reports of randomized trials must conform to the revised CONSORT guidelines and should be submitted with their protocols and a completed CONSORT checklist. All reports of clinical trials must include a summary of previous research findings and explain how the submitted trial affects this summary of previous findings. Cluster randomized trials should be reported according to extended CONSORT guidelines. Randomized trials reporting harms must be described according to extended CONSORT guidelines. All reports of randomized trials should include a section entitled "Randomization and masking" within the methods section. For information regarding CONSORT guidelines, please visit <http://www.consort-statement.org>.

#### **Observational Study (STROBE Compliant)\***

Observational research comprises several study designs and many topic areas. The STROBE statement should be used when reporting such research. The STROBE recommendations apply to the three main analytical designs used in observational research: cohort, case-control, and cross-sectional studies. The STROBE statement consists of a 22-item checklist. For information regarding STROBE guidelines, please visit <http://www.strobe-statement.org>.

\*Please note that *Medicine*® uses a customized version of the STROBE checklist, available only on [Medicine's Editorial Manager site](#) in the "Files & Resources" section of the home page.

#### **Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA Compliant)**

Systematic reviews and meta-analyses must be reported according to PRISMA guidelines, an evidence-based minimum set of items created to help authors improve the reporting of systematic reviews and meta-analyses. The PRISMA Statement consists of a 27-item checklist, an abstract-specific checklist, and four flow diagrams depending on the type of review (new or updated) and sources used to identify studies. For information regarding PRISMA guidelines, please visit <http://www.prisma-statement.org>.

#### **Diagnostic Accuracy Study (STARD Compliant)**

Investigators reporting studies of diagnostic accuracy should adhere to the STARD statement, part of the STARD initiative to improve the accuracy and completeness of reporting of studies of diagnostic accuracy, to allow readers to assess the potential for bias in a study (internal validity) and to evaluate a study's generalizability (external validity). The STARD statement consists of a 25-item checklist and recommends the use of a flow diagram to describe the design of the study and the flow of patients. For information regarding STARD guidelines, please visit <http://www.stard-statement.org>.

## **Economic Evaluation Study (CHEERS Compliant)**

Developed by the ISPOR Quality Improvement in Cost-Effectiveness Research Task Force, the CHEERS statement supports the quality, consistency, and transparency of health economic and outcomes research reporting in the biomedical literature. The CHEERS statement includes a 24-item checklist. For more information regarding CHEERS guidelines, please visit <http://www.ispor.org/taskforces/EconomicPubGuidelines.asp>.

## **Clinical Case Report (CARE Compliant)**

The CARE guidelines provide a framework to support the need for completeness, transparency and data analysis in case reports and data from the point of care. The main tools of CARE are the CARE Statement, CARE checklist, and a Case Report Writing Template. These products offer a rationale and a standardized format for authors to prepare more complete and transparent case reports. For more information regarding CARE guidelines, please visit <http://www.care-statement.org/>.

## **Narrative Review (SANRA)**

A narrative review is a comprehensive and objective analysis of the literature on a given research topic or problem of interest. Narrative reviews are not systematic in nature but should summarize, synthesize, and integrate findings into writing appropriately. Narrative reviews are evaluated using the Scale for the Assessment of Narrative Review Articles (SANRA), a tool for measuring the quality of a narrative review based on the article's importance to readers, the aims or formulation of questions, the description of the literature search, referencing, scientific reasoning, and presentation of data. For more information about the SANRA tool, please visit: <https://www.aerzteblatt.de/down.asp?id=22862>.

*Medicine*® will charge an article publishing fee (APC) of \$1450 under a CCBY license for narrative reviews. Narrative reviews submitted to *Medicine* must include a/n:

- Unstructured abstract (250-word count maximum)
- Include "a review" in the title
- Introduction, Methods, Discussions/Observations, and Conclusions (2,500-5,000 word count maximum)
- References (50-150 reference count maximum)
- Maximum of 5 Figures/Tables

## **Animal Research and Studies**

*Medicine*® does not consider Animal Research or Animal Studies for publication. Submissions based on animal studies will be rejected without review.

## **Study Protocols**

*Medicine*® is no longer accepting study protocol submissions. Authors are encouraged to submit their protocols to one of the following journals instead:

[International Journal of Surgery Protocols](#)

[Medicine: Case Reports and Study Protocols](#)

## **Formatting Style**

- Text should be 1.5-spaced.
- Typeface should be Times/Times New Roman or similar serif typeface.
- Do not use a sans serif typeface (eg, Arial/Helvetica).

- Body text size should be no smaller than 10 pt and no larger than 12 pt.
- Page size should be US Letter.
- To assist reviewers, please include page numbers in the manuscript file.

## Title

Manuscripts must be submitted with both a full title and a short title, which will appear at the top of the PDF upon publication if accepted. Only the full title should be included in the manuscript file; the short title will be entered during the online submission process.

The full title should be specific, descriptive, concise, and comprehensible to readers outside the subject field. Avoid abbreviations if possible. Where appropriate, authors should include the species or model system used (for biological papers) or type of study design (for clinical papers).

## Authors and Affiliation

All author names should be listed in the following order:

- First names (or initials, if used),
- Middle names (or initials, if used), and
- Last names (surname, family name)
- Medical and/or highest academic degrees (eg, MD, PhD)

Each author should list an associated department, university, or organizational affiliation and its location, including city, state/province (if applicable), and country.

When a large group or center has conducted the work, the author list should include the individuals whose contributions meet the authorship criteria defined above, as well as the group name. If the article has been submitted on behalf of a consortium, all author names and affiliations should be listed at the end of the article in the Acknowledgements section.

One author should be designated as the corresponding author, and his or her email address should be included on the manuscript cover page. This information will be published with the article if accepted.

For questions regarding authorship requirements, please consult the ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical web page at <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>.

## Abbreviations, Nomenclature and Symbols

Abbreviations, nomenclature and symbols should conform to those found in the *AMA Manual of Style*. The use of standard international units is encouraged. Abbreviations should be used sparingly and should be spelled out the first time they are used. A list of abbreviations should be included as part of the manuscript following the title page.

## Abstract

A structured abstract should be **no more than 350 words**, summarizing the problem being considered, how the study was performed, the salient results, and the principal conclusions. Specific instructions regarding abstract structure are often included in the relevant reporting guidelines checklist.

## Introduction/Materials and Methods/Results/Discussion and Conclusions

The overall structure of your manuscript text should follow the corresponding reporting guideline. For example, a CONSORT compliant manuscript should include the following sections, as defined by the CONSORT checklist:

- Introduction
- Methods
- Results
- Discussion
- Other Information

## Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an 'Acknowledgements' section. Additionally, if the article has been submitted on behalf of a consortium, all author names and affiliations should be listed at the end of the article in the Acknowledgements section. Authors should also disclose whether they had any writing assistance.

## References

The style of references conforms to the guidelines set forth by the *AMA Manual of Style*. For specific examples and information regarding references, see the manual or visit online: <http://www.amamanualofstyle.com>. EndNote users can access a direct download of the JAMA style at [Medicine's Editorial Manager site](#). Authors using other forms of reference management software should use JAMA style.

- All references cited in the text must be both listed and cited by the reference number (footnotes are not accepted).
  - Each reference should be cited in the text, tables, or figures in consecutive numerical order by means of superscript arabic numerals. Use superscript numerals outside periods and commas, inside colons and semicolons. When more than 2 references are cited at a given place in the manuscript, use hyphens to join the first and last numbers of a closed series; use commas without space to separate other parts of a multiple citation (eg, As reported previously,<sup>1,3-8,19</sup>...The derived data were as follows<sup>3,4,12</sup>:)
  - References should be numbered consecutively in the order in which they are cited in the text.
  - References in tables and in figure legends must appear in the reference page(s).
  - In listed references, use the author's surname followed by initials without periods. (eg, Doe JF)
  - For references with 6 or fewer authors, list all authors. For references with more than 6 authors, list the first 3 authors followed by "et al."
    - 1 author Doe JF.
    - 2 authors Doe JF, Roe JP III.
    - 6 authors Doe JF, Roe JP III, Coe RT Jr, Loe JT Sr, Poe EA, van Voe AE.
    - >6 authors Doe JF, Roe JP III, Coe RT Jr, et al.
  - Full-page ranges should be given in expanded form (eg, 426–429, not 426–9).
  - If non-English-language titles are translated into English, bracketed indication of the original language should follow the title.
  - Abbreviate and italicize names of journals according to the style in PubMed; refer to the National Library of Medicine (NLM) Journals Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>) if needed.
  - In references to journals that have no volume or issue numbers, use the issue date, as shown in example 1 below. If there is an issue number but no volume number, use the style shown in example 2. Conversely, if there is a volume number but no issue number, follow example 3.
1. Author(s). Article Title. Journal Name. Month Year:inclusive pages.
  2. Author(s). Article Title. Journal Name. Year;(Issue No.):inclusive pages.
  3. Author(s). Article Title. Journal Name. Year;vol:inclusive pages.
- Papers "submitted for publication" but not yet accepted and citations such as "personal communication" or "unpublished data" are not acceptable as listed references and instead should be included parenthetically in the text. This material, with its date, should be noted in the text as "unpublished data" as follows: (J. F. Doe, MD, unpublished data, January 2010).
  - Papers denoted "in press" (accepted for publication) should appear in the references.
  - Authors are responsible for the accuracy and completeness of the references.



## Tables

Create tables using the table formatting and editing feature of your word processing software. Do not use Excel or comparable spreadsheet programs. Tables should be self-explanatory and should supplement, rather than duplicate, the material in the text.

- Tables are text-only items. Do not embed images within the table file.
- Each table file should include the table title, appropriate column heads, and any legends.
- Save each table in a separate word processing document file and upload individually.
- Do not embed tables within the manuscript file.
- Tables are numbered with arabic numerals (1, 2, 3, etc.) when there is more than one. Do not use roman numerals.
- Cite tables consecutively in the manuscript, and number them in the order in which they are discussed.
- Abbreviations are not permitted in table titles. Any abbreviation(s) used in the body of the table, including dashes, must be defined in a footnote to the table, listed in reading order.
- Many tables include information from other articles and series of patients. In these tables, include the name of the first author of the previous series, and include the reference number and year alongside the author's name. Each series mentioned in a table must be listed in the Reference section.
- For further information on table formatting, please see the *AMA Manual of Style*.

## Figures

To ensure the highest-quality reproduction of figures, please follow these guidelines carefully. For further information, please see the "Creating Digital Artwork" file available on [Medicine's Editorial Manager site](#) in the "Files & Resources" section of the home page.

*Medicine*® is not responsible for the quality of images; it is the responsibility of the authors to submit publication-quality, high-resolution images. If you have questions, consult a graphics specialist. The term "Figures" refers to both photographic and computer-generated graphs and charts.

### Creating and Saving

- Art should be created/scanned, saved and submitted as TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files.
- Figures are numbered with arabic numerals (1, 2, 3, etc.) when there is more than one.
- Each file should be saved as the appropriate figure number (eg, Figure 1.tif). Do not include the author name in figure file name.
- Art should be created or scaled to the size intended for publication.
- Use scale markers in the image for electron micrographs, and indicate the type of stain used.
- Image orientation should be the same as intended for publication.
- Artwork generated from office suite programs such as CorelDRAW, MS Word, MS PowerPoint and artwork downloaded from the Internet (low resolution JPEG or GIF files) cannot be used.

### Formatting Specifications

- File formats appropriate for figures: TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files.
- All figures must be designated GRAYSCALE (black and white) or RGB (color).
- Electronic photographs, radiographs, CT scans, and scanned images must have a resolution of at least 300 dpi (dots per inch). Line art (purely black and white figures with no shades of gray) must have a resolution of at least 1200 dpi. Figures that do not meet the resolution requirement will be returned if necessary.
- Digital art files should be cropped to remove non-printing borders (such as unnecessary white or black space around an image) and should not include embedded "legend" text, figure titles, or figure numbers.
- Composite figures may be either submitted as one single print-quality image that is neatly labeled with uppercase letters using Arial/Helvetica bold font or submitted as separate panels



(without labels), eg, Figure 1A.tif, Figure 1B.tif, to be combined during production if accepted for publication.

## Submitting

- Attach a separate file for each individual art submission.
- Do not embed figures in the manuscript file.
- Label figures using the Description field provided in the Attach Files section of Editorial Manager (eg, Figure 1, Figure 2). This provides a label for each figure in the PDF generated by Editorial Manager.
- Cite figures consecutively in the manuscript, and number them in the order in which they are discussed.
- Editorial Manager will automatically perform a quality check of all figures submitted, and designate images as either "pass" or "fail."
- Ensure the file format is either TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files, and the resolution is at least 300 dpi.
- Carefully review the PDF conversion of your submission files to ensure that the figures uploaded without error and appear as intended.

If you experience any difficulties uploading figure images, or have questions regarding submission specifications, please contact the Editorial Office via email: [medicine@wolterskluwer.com](mailto:medicine@wolterskluwer.com)

Meanwhile, if you do not have figures or a Visual Abstract to summarize your article yet, we encourage you to create one using a tool made for scientists, [Mind the Graph](#). Keep in mind that having a visual element in your paper can increase citations by 120%. Mind the Graph can help you showcase the focal points of your research as easy-to-understand synopses of scientific content in graphical and visual formats. All of this multimedia content link back to the published article so that your work is noticed by the research community, decision makers, and larger society.

## Figure Legends

- Legends for all figures should be brief and specific and should appear on a separate page at the end of the manuscript document, following the list of references. Legends should indicate the figure number and must be numbered correctly.
- All symbols or abbreviations appearing in an illustration must be defined in the legend; arrows appearing in a figure should be mentioned in the legend.
- Legends for composite figures should be formatted as a single legend containing necessary information about each part/panel (not separated).
- Credit for any previously published illustration must be given in the corresponding legend and must appear in the style stipulated by the original copyright holder.

For further information on figure legend formatting, please see the *AMA Manual of Style*.

## Supplemental Content

Authors may submit supplemental digital content to enhance their article's text. Supplemental digital content may include text documents like questionnaires, graphs, tables, figures, and videos. Supplemental digital content will not appear in the article itself but will appear online, accessible by a URL embedded in the article. Supplemental digital content files are not copy edited; they will be presented digitally as submitted.

Supplemental content should include a sequential number if submitting more than one (1, 2, 3, etc.). Cite all supplemental digital content consecutively in the text. Citations should include the type of material submitted, should be clearly labeled as "Supplemental Digital Content" or "Supplemental Video," and should provide a brief description of the supplemental content.

### **Citation Examples:**

(see Video, Supplemental Video, which demonstrates the degrees of flexibility in the elbow)

(see Table, Supplemental Content, which illustrates the rise in cost of knee replacement surgery)

Provide a separate set of legends for supplemental digital content at the end of the text, following the figure legend. List each legend in the order in which the material is cited in the text.

### **Legend Examples:**

Supplemental Video. Video that demonstrates the degrees of flexibility in the elbow, 5 minutes, 10MB.

Supplemental Digital Content. Table that illustrates the rise in cost of knee replacement surgery.

### **Supplemental Content Size and File Type Requirements**

- Supplemental digital content may be presented in any format, and should indicate the article title and first author for clarity.
- Supplemental video files should be submitted following these requirements:
  - .wmv, .mov, .flv, .qt, .mpg, .mpeg, .mp4 formats only
  - Video files should be formatted with a 320 x 240 pixel minimum screen size.
  - Videos should not exceed 10 minutes in runtime.
  - Videos must include embedded audio narration in English.
  - Video files too large to upload in Editorial Manager should be submitted via a file transfer website, such as You Send It (<https://www.yousendit.com>) to [medicine@wolterskluwer.com](mailto:medicine@wolterskluwer.com)

For more information, please review LWW's requirements for submitting Supplemental Digital Content: <http://links.lww.com/A142>.

### **Letters to the Editor**

Letters can be responses to articles or other letters published in the journal, or brief comments about issues of importance in general medicine. Letters submitted to the Editor should contain a brief and thoughtful analysis of an original article. Please note that publication is not guaranteed. References, if appropriate, can be provided. Letters to the Editor should be no longer than 500 words.

Letters to the Editor will be posted on the *Medicine* Authors Correspondence Blog and are citable but not indexed in the journal. Authors of the original article may be invited to write a response to one or more letters if the editors deem a response is warranted.

Email letters to [medicine@wolterskluwer.com](mailto:medicine@wolterskluwer.com) rather than submitting through Editorial Manager.

### **Accepted Manuscripts**

#### **Page Proofs / Electronic Proofs**

Authors will receive notification via email that the PDF (portable document format) proofs of their article are available. Authors are urged to carefully examine the proofs, correct any inadequacies or inaccuracies, and answer all queries. Only the most critical changes to the accuracy of the content will be made. Changes that are stylistic or are a reworking of previously accepted material will be disallowed. Rewriting sections of text, adapting tables and figures, and/or adding/subtracting references are not permitted at this point in the process. Within 48 hours, corrections or approval should be sent to the Production Editor; a message summarizing the corrections may be sent by email or fax.

## Corrections

*Medicine*® identifies corrections as either minor or major. **Anything not included in this list does not warrant a correction and Correction Notice.**

### Change to Article Metadata

- Article title
- Author name(s) if different to print copy
- Section heading
- Special Issue title error online only
- Error in article HTML rendering if different to the pdf
- Error in supplemental data
- Error in article category heading or running head

### Minor Correction

- Author name spelt incorrectly
- Funding information is missing
- Author degree listed incorrectly
- Correction to reference list (not including the addition, removal, or re-ordering of references)

### Major Correction

- Title change
- Error in the received or accepted dates
- Missing text or typographical amendment (meaning changed; in other words, simply clarifying or correcting a grammatical error does not warrant a correction)
- Error in data
- Error in medical terms, amendment to tables, figures and appendices (meaning changed)
- Figure source or permission information missing
- Conflict of interest statement missing or incorrect
- Amendment to reference list updating cross-references in special issues
- Adding references, changing citations to new reference
- Request to remove/add author\*

\**Medicine*® follows the authorship guidelines outlined by COPE. In order to add/remove authors, the author must follow the procedure outlined in Editorial Manager, i.e., completion of the Authorization to Change Authorship form.

## Government Employees

If the Work or a portion of it has been created in the course of any author's employment by the United States Government, check the "Government" box at the end of this form. A work prepared by a government employee as part of his or her official duties is called a "work of the U.S. Government" and is not subject to copyright. If it is not prepared as part of the employee's official duties, it may be subject to copyright.

## Archiving in PubMed Central

Upon publication, *Medicine*® deposits all articles in PubMed Central. This complies with the policies of funding agencies, such as the National Institutes of Health (NIH) in the United States, the Wellcome Trust, and the Research Councils in the United Kingdom, and the Deutsche Forschungsgemeinschaft in Germany, which request or require deposition of the published articles that they fund into publicly available databases.

## Creative Commons Licensing

*Medicine*® provides authors the choice of applying any of the Creative Commons 4.0 licenses defined below, to be determined after acceptance:

**Attribution: CC-BY**

This license lets others distribute, remix, tweak, and build upon your work, even commercially, if they credit you for the original creation. This is the most accommodating of licenses offered.

**Attribution-NonCommercial: CC BY-NC**

This license lets others remix, tweak, and build upon your work noncommercially, and although their new works must also acknowledge you and be noncommercial, they don't have to license their derivative works on the same terms.

**Disclaimer**

The statements and opinions expressed in *Medicine*® are those of the individual contributors, editors, or advertisers, as indicated, and do not necessarily represent the views of the other editors or the publisher. Unless otherwise specified, the authors and publisher disclaim any responsibility or liability for such material.

**Editorial Office Contact**

Email: [medicine@wolterskluwer.com](mailto:medicine@wolterskluwer.com)