

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

## **Epidemiologia e Características do Doente Crítico Crônico**

*Sérgio Henrique Loss*

2009

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

## **Epidemiologia e Características do Doente Crítico Crônico**

*Sérgio Henrique Loss*

**Orientador:** Prof. Dr. Josué Almeida Victorino

*Dissertação de Mestrado  
apresentada no Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas, para obtenção do título de  
Mestre em Medicina.*

2009

## **Agradecimentos**

- Ao Dr. Josué Almeida Victorino pela oportunidade e orientação.
- Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela disponibilidade, contribuição e apoio logístico.
- Aos diretores do Hospital Mãe de Deus pela oportunidade e facilitação para que o estudo transcorresse da maneira mais fácil possível.
- Aos colegas e funcionários do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Mãe de Deus pelo apoio, pró-atividade e carinho no desenvolvimento do estudo.
- À Dra Roselaine Oliveira pela ajuda com a organização dos dados.
- Aos Colegas Márcio Boniatti e Cláudia Marchese pela decisiva contribuição.
- Aos meus amigos Pérsio Mariano da Rocha, Alexandre Damiani Azmus, e Marco Both pela paciência, ajuda e encorajamento.
- À Dra Janete Brauner, Dra Lea Fialkow e fisioterapeuta Fabrícia Hoff pela disposição em sempre colaborar.
- A meus pais, André e Maria Augusta, e minhas irmãs, pelo carinho e apoio.
- Ao meu filho, Brunno, pela compreensão, paciência, carinho e encorajamento
- A minha esposa, Fernanda, da qual sem o suporte, contribuição, compreensão e incentivo nada seria possível.

## SUMÁRIO

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	06
<b>Lista de Figuras</b> .....	08
<b>Lista de Tabelas</b> .....	09
<b>RESUMO</b> .....	10
<b>1) INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2) REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
2.1) O doente crítico .....	14
2.2) O doente crítico crônico .....	15
2.2.1) Definição .....	15
2.2.2) Epidemiologia .....	16
2.2.3) Fisiopatologia .....	17
2.2.3.1) Disfunção muscular .....	18
2.2.3.2) Anormalidades neuroendócrinas .....	19
2.2.3.3) Homeostasia e alostasia .....	20
2.2.4) Características clínicas .....	21
2.2.5) Tratamento .....	21
2.2.5.1) Tratamento e prevenção da atrofia e fraqueza muscular .....	22
2.2.5.2) Tratamento e prevenção da úlcera cutânea de pressão .....	23
2.2.5.3) Tratamento e prevenção das alterações mentais e neurológicas .....	24
2.2.5.4) Tratamento e prevenção das complicações endócrinas e metabólicas .....	24
2.2.5.5) Tratamento e prevenção da desnutrição .....	28
2.2.5.6) Tratamento de outras situações .....	30
2.2.6) Prognóstico e implicações sociais e econômicas .....	31
<b>3) HIPÓTESE</b> .....	32
<b>4) OBJETIVOS</b> .....	33
4.1) Objetivo geral .....	33
4.2) Objetivos específicos .....	33
<b>5) REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	34

<b>PAPER: Insights for the quality of care in chronic critic illness:</b>	
<b>An algorithm to early diagnosis .....</b>	<b>42</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>43</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>45</b>
<b>MATERIAL AND METHODS .....</b>	<b>46</b>
<b>Study design.....</b>	<b>46</b>
<b>Definitions and outcomes .....</b>	<b>47</b>
<b>Data collection and statistical computation .....</b>	<b>48</b>
<b>RESULTS .....</b>	<b>48</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>66</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>67</b>
<b>Considerações Finais .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>76</b>
ANEXO A –.....	77
ANEXO B – .....	78
ANEXO C – .....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS

### Abreviaturas da Dissertação

<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropic Hormone (hormônio adrenocorticotrófico)
<b>DCC</b>	Doença Crítica Crônica
<b>DoCC</b>	Doente Crítico Crônico
<b>DMOS</b>	Disfunção Múltipla de Órgãos e Sistemas
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic Acid (ácido desoxirribonucléico)
<b>FAUTI</b>	Fraqueza Adquirida na Unidade de Terapia Intensiva
<b>IGFBP-1</b>	Insulin-like Growth Factor Binding Protein (proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina)
<b>NIS</b>	Nationwide Inpatient Sample
<b>NMDC</b>	Neuromiopia da Doença Crítica
<b>NPT</b>	Nutrição Parenteral Total
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica)
<b>T3</b>	Triiodotironina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>TRH</b>	Thyrotropin Releasing Hormone ) hormônio liberador da tireotropina)
<b>TSH</b>	Thyroid-Stimulating Hormone (hormônio estimulante da tireóide)
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>VM</b>	Ventilação Mecânica

**Abreviaturas do Artigo**

<b>AIDS</b>	Acquired immunodeficiency syndrome
<b>APACHE II</b>	Acute physiology and chronic health evaluation
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>CA</b>	Cardiac arrest
<b>CARS</b>	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
<b>CCI</b>	Chronic critical illness
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>CIP</b>	Critical ill patient
<b>COPD</b>	Chronic obstructive pulmonary disease
<b>CPR</b>	Cardiopulmonary resuscitation
<b>DNR</b>	Do not resuscitate
<b>ICU</b>	Intensive care unit
<b>IV</b>	Intravenous
<b>MV</b>	Mechanical ventilation
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>SIRS</b>	Systemic inflammatory response syndrome
<b>SMR</b>	Standardized mortality rate
<b>SOFA</b>	Sequential organ failure assessment
<b>VT-IT</b>	Vasopressor and/or inotropic

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras do Artigo

<b>Figure 1</b> - Flow of inclusion and exclusion of patients during the collection period .....	46
<b>Figure 2</b> – Panel A: Daily records of the SOFA score between patients with CCI and non CCI survivors and non-survivors; Panel B: Daily records of the SOFA score between the patients with CCI survivors and non-survivors .....	54
<b>Figure 3</b> - Predicting CCI .....	56



## LISTA DE TABELAS

### Tabelas da Dissertação

<b>Tabela 1-</b>	Efeito da imobilização nos diferentes sistemas orgânicos .....	22
<b>Tabela 2-</b>	Estágios para úlceras de pressão .....	23
<b>Tabela 3-</b>	Doença metabólica óssea na DCC .....	26
<b>Tabela 4-</b>	Causas de hipocalcemia e hipofosfatemia .....	27
<b>Tabela 5-</b>	Avaliação da função adrenal .....	27
<b>Tabela 6-</b>	Avaliação e acompanhamento da terapia nutricional do DoCC .....	28
<b>Tabela 7-</b>	Nutrição farmacológica do DoCC .....	30

### Tabelas do Artigo

<b>Table 1-</b>	Baseline characteristics and outcome between CCI and CIP .....	51
<b>Table 2-</b>	Clinical characteristics between CCI survivors and nonsurvivors .....	53
<b>Table 3-</b>	Variables tested in logistic regression modeling .....	55

## RESUMO

Pacientes que cursam em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) são submetidos a intenso regime terapêutico, visando sua estabilização. Isto basicamente consiste em ressuscitação hemodinâmica, estabilização da via aérea, suporte hemodinâmico e ventilatório, suporte nutricional, vigilância intensiva de sinais vitais e de variáveis fisiológicas e de tratamento específico (se disponível ou possível) para a causa subjacente.

Três possíveis cursos podem ser observados: controle rápido da instabilidade e recuperação funcional, óbito, evolução subaguda, geralmente associada à presença de disfunções de sistemas ou órgãos. Este último cenário constitui-se em um novo paradigma no UTI, uma resultante de nossa melhor capacidade de manter processos vitais por um avanço tecnológico e uma melhor compreensão das anormalidades que essa população de pacientes pode experimentar.

Estima-se que 5 a 30% dos doentes agudos em UTIs desenvolvam esta condição, chamado de doença crítica crônica (DCC), com um período médio de hospitalização ao redor de 60 dias. É de vital importância a identificação precoce dos pacientes que tendem a evoluir dentro deste cenário para termos a chance de agrupá-los e oferecer uma terapia distinta e adequada visando reverter ou amenizar este processo e possibilitar uma melhor chance de sobrevivência.

## 1- INTRODUÇÃO

A história natural do doente crítico em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) não submetido a um protocolo intensivo de tratamento é a morte. Devido aos progressos no conhecimento de como manter estes doentes vivos através de uma adequada oferta de tratamento de suporte, no melhor monitoramento e na melhor compreensão dos fenômenos que ditam os diferentes cursos que eles tomam, sobrevida de um determinado tipo de pacientes têm sido observados: os que sobrevivem ao primeiro insulto, mas se tornam dependentes por um longo período de tempo de algum tipo de suporte para a manutenção da vida<sup>1, 2</sup>. Esta condição é denominada doença crítica crônica (DCC), uma inesperada consequência dos avanços tecnológicos empregados aos doentes agudos. Tem sido relacionada à presença de ou correlação entre desnutrição, hiperglicemia, doença metabólica óssea, depressão, úlceras de pressão e disfunção do eixo neuroendócrino, com aumento no período de internação e geração de gastos excessivos durante e após a hospitalização<sup>1-3</sup>.

Estima-se que 5 a 10% dos doentes agudos em UTIs desenvolvam DCC, com um período médio de hospitalização ao redor de 60 dias. O prognóstico destes pacientes após suas estadias no hospital é ruim. Apenas um pequeno percentual (10%) desta população é relatado como produtivo e vivendo com bom padrão de qualidade, enquanto que 50-70% dos mesmos não sobrevivem após o primeiro ano da alta hospitalar. Dentre os sobreviventes, 70% necessitam de suporte permanente, como internação domiciliar, ou estão institucionalizados<sup>4-8</sup>. Frente à crescente tecnologia disponibilizada no tratamento de doentes graves em UTI e aos custos que estes doentes geram, na casa dos 10 a 12 bilhões de dólares ao ano, DCC tem sido encarada como um novo paradigma e visto por alguns governos como um problema de saúde pública<sup>3, 9</sup>.

O ponto de transição de doente crítico agudo para crônico é difícil de ser determinado. De acordo com a literatura corrente a realização de traqueotomia, necessidade de suporte ventilatório maior que 10 a 21 dias e/ou presença de disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS) em sobreviventes da fase aguda caracterizariam este tipo de doente<sup>3, 4</sup>. Contudo, nenhum deles consegue prever com confiabilidade este cenário. O envolvimento psíquico não

é incomum e é reforçado por estudos que enfatizaram o estresse emocional que acompanhou sobreviventes de doenças agudas que permaneciam mais de 48 horas em ventilação mecânica em que podiam recordar deste período ou aqueles que recordavam de períodos de dor e sofrimento no UTI<sup>5, 10</sup>. Necessitamos identificar mais precisa e precocemente os doentes sujeitos a este tipo de curso, uma vez que os próprios doentes, seus familiares e fontes mantenedoras devem estar cientes das limitações, sofrimento e dos custos desta condição.

A DCC resulta de um processo adaptativo à sobrevivência, onde o marco fisiopatológico é a disfunção do eixo composto por imunidade, hormônios e substâncias humorais. A resposta aguda ao estresse engloba a restauração e a manutenção da perfusão, a conservação da volemia, a disponibilização de substratos à resposta inflamatória (glicose e proteínas de fase aguda), a maior oferta de oxigênio a células inflamatórias, a hipercoagulabilidade e a liberação de endorfinas para diminuição da dor. Naturalmente, estas adaptações ocorrerão na intensidade da reserva fisiológica do indivíduo (nível de hemoglobina, capacidade de aumentar débito cardíaco, eficiência ventilatória, capacidade de manter o sistema vascular íntegro, aumentar a taxa de filtração glomerular e incrementar o fluxo neurológico e endócrino). A reserva fisiológica será tanto menor quanto o indivíduo for mais velho, mais acometido por doença prévia, desnutrido ou exaurido por um processo agudo prolongado, conhecida como doença crítica com evolução subaguda.<sup>8, 11-14</sup>.

Uma visão alternativa para origem da DCC a relaciona como resultante da exaustão de mecanismos adaptativos homeostáticos (o conjunto de vários destes mecanismos é denominado de alostase) frente ao insulto agudo. Devido ao prolongado período de adaptação ocorreria uma sobrecarga e posteriormente a exaustão deste mecanismo<sup>15-17</sup>.

O paciente com DCC sobrevive com um ambiente neurológico e endócrino distinto do normal e do perfil adaptativo encontrado no doente agudo. Por isso, os esforços terapêuticos voltados em estabelecer perfusão e oxigenação adequadas não têm impacto na DCC. Aqui, a principal disfunção é neuro-endócrina e o manejo deveria ser voltado a sua adequação.

A permanência hospitalar prolongada e os custos aumentados com a hospitalização são consequências sociais importantes deste processo. A identificação precoce desta população de pacientes pode oferecer a chance de transferi-los para um centro ou unidade especializada para o manejo desta condição.

## 2- REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1) O Doente Crítico

As unidades ou terapia intensiva (UTIs), tais como as entendemos hoje, foram desenvolvidas na década de 1950 para criar condições que um tipo específico de paciente pudesse receber um atendimento diferenciado que contemplasse suas necessidades aumentadas de cuidados, visto a natureza de suas doenças. Historicamente as UTIs são relacionadas a cuidados ventilatórios intensivos. Contudo, outros aspectos que não necessariamente a disfunção da ventilação motivaram médicos e enfermeiros a criarem unidades para um tratamento mais qualificado<sup>18</sup>. A primeira unidade conceitualmente organizada para o atendimento e intensa monitoração do indivíduo grave com disfunção respiratória ocorreu em 1953, em Copenhague<sup>19</sup>.

Usualmente, o doente crítico desenvolve uma condição onde a perda da homeostase orgânica o coloca em risco imediato de morte e as prioridades terapêuticas são focadas na correção destes desequilíbrios como estabilização hemodinâmica, restauração e conservação da volemia, estabilização das condições de ventilação e correções de outras anormalidades como desequilíbrio eletrolítico, alterações metabólicas e controle da dor, além de uma necessidade de intensa vigilância e monitoração. O conceito de suporte a sistemas foi aos poucos se desenvolvendo, de maneira que é comum ouvirmos neste ambiente que os pacientes estão sendo submetidos a (ou combinações de) suporte neurológico, renal, metabólico e nutricional, entre outros<sup>14, 16, 20, 21</sup>.

A inflamação no doente agudo deve ser adequadamente modulada para proporcionar uma defesa ou cicatrização bem dimensionada de tecidos ou sistemas envolvidos. A resposta inflamatória (e antiinflamatória) é a resultante do intercâmbio de citocinas, eicosanóides, hormônios e fluxo neurológico que a regula, incrementando e reduzindo seus efeitos de acordo com sinalizadores específicos. Todo este processo, por sua vez, ocorre dependente das informações genéticas impressas no DNA de cada indivíduo<sup>22, 23</sup>.

Esta inflamação é relacionada a uma resposta hemodinâmica que tem por objetivo o aumento na distribuição e no consumo de oxigênio dos diferentes tecidos orgânicos. Para tal observamos um aumento do débito cardíaco e da capacidade de extração de oxigênio, sendo a microcirculação o palco dos

principais acontecimentos em termos da regulação da entrega de oxigênio e de nutrientes. A adaptação da microcirculação a um contexto de instabilidade é certamente um dos definidores de maior sucesso de sobrevivência a lesão. Aqui podemos lançar mão do conceito de reserva fisiológica, ou seja, a capacidade individual de adaptação mobilizando recursos que integralizam as adaptações e que exigem adequadas reservas como capacidade de aumentar o débito cardíaco, de manter a volemia, de sintetizar novas proteínas, de aumentar a ventilação, de aumentar a taxa de filtração glomerular e assim por diante<sup>12, 24, 25</sup>.

A anormal distribuição sistêmica de oxigênio e nutrientes, associado a um ambiente de importante inflamação e aumentado estresse oxidante, desempenham um papel de destaque na origem das disfunções orgânicas que, em última análise, se duradouras e com amplificada resposta (surgimento de novas disfunções), definem o desfecho da maior mortalidade destes doentes. O suporte terapêutico continuado a cada um destes sistemas, além de uma terapêutica geral voltada a minimizar os efeitos da inflamação, aumentada coagulação e estresse oxidante, possibilita a chance de aumento do período de sobrevivência, caracterizando um cenário subagudo ou crônico na UTI<sup>14, 16, 20, 21</sup>.

## **2.2) O doente crítico crônico (DoCC)**

### **2.2.1) Definição**

A definição de DCC não é consensual e pode estar atrelada a características demográficas, diagnósticos prévios e a presença de fatores de risco associados ao doente no UTI. Caracteriza uma situação onde o doente sobreviveu ao primeiro insulto, mas não atinge adequada estabilidade a ponto de ser possível sua saída da unidade, necessitando suporte por semanas a meses<sup>1, 26</sup>. Há elevada permanência no UTI e hospital, elevada mortalidade e elevados custos<sup>3-5</sup>. A DCC tem sido mais frequentemente relacionada à ventilação mecânica (VM) prolongada e a necessidade de traqueotomia por VM prolongada ou presumivelmente prolongada<sup>1, 3</sup>. Por sua vez abre-se nova discussão referente à quantidade de tempo que define VM prolongada. Arbitrariamente são escolhidos diferentes tempos de VM como definidores presuntivos da possibilidade de DCC (4, 7, 10, 14, 21, 29 ou mais dias)<sup>1, 27, 28</sup>. É

importante frisar que outras disfunções ou condições também são relacionadas à ocorrência de DCC, como a necessidade de maior permanência mesmo que sem auxílio de ventilação com pressão positiva ou prévio diagnóstico de morbidade crônica<sup>3, 13</sup>.

Como se trata de uma situação grave, com alta mortalidade e custos elevados, entende-se a tentativa da identificação precoce. Contudo, a permanência média de pacientes em VM oscila, na maioria das UTIs, entre quatro e cinco dias (5,7 dias no UTI do Hospital Mãe de Deus)<sup>29</sup>, de maneira que um período de VM de quatro ou sete dias pode englobar pacientes com cursos mais usuais, sem as principais características dos pacientes com DCC, muito embora existam relatos de características de cronicidade em pacientes em menor tempo de ventilação<sup>30</sup>. Segundo o consenso brasileiro de VM é considerado 21 dias ou mais o período que caracteriza VM prolongada, intervalo de tempo que encontra bastante eco na literatura em geral como um definidor desta condição (ou seja, DCC)<sup>31, 32</sup>.

Assim, nesta revisão, é adotado o conceito mais usual, que define DoCC como aquele que necessita suporte ventilatório de três ou mais semanas ou que tenha sido submetido à traqueotomia por VM prolongada.

### **2.2.2) Epidemiologia**

DCC ocorre em 5-10% dos pacientes que internam em UTI<sup>1, 33</sup>, embora alguns outros estudos relatem o percentual de 12-20%<sup>4, 34, 35</sup>.

A prevalência da DCC varia de acordo com o tipo de população que o ambiente da terapia intensiva acomoda, bem como, conforme descrito acima, da definição usada. A associação de cronicidade no UTI é mais forte com idade mais elevada<sup>36, 37</sup>, escores de gravidade mais altos na internação<sup>35</sup>, monitoração intensa nos primeiros dias de internação<sup>35</sup>, VM por quatro ou mais dias<sup>30</sup>, internações cirúrgicas<sup>1</sup> e diagnóstico prévio de doença crônica<sup>1, 13</sup> (principalmente doença pulmonar<sup>4, 38</sup>, renal e cardíaca<sup>38</sup>). Dados estimados por Carson e colaboradores<sup>1</sup> a partir do “Nationwide Inpatient Sample” (NIS) demonstraram uma mortalidade hospitalar dos pacientes com mais de 65 anos de idade submetidos a mais de quatro dias de VM superior a 30% no ano de 1997 nos Estados Unidos da América.



Possivelmente a pobre compreensão a respeito da DCC nos intrigue quanto a algumas situações curiosas e paradoxais. Enquanto a maioria dos estudos realmente concorda quanto ao papel da VM prolongada como fator de risco para o desenvolvimento desta condição, outros relatos são absolutamente conflitantes na avaliação da contribuição de outros fatores para o surgimento do DCC, a saber, doença crônica prévia (estudos sugerindo que a sua presença protegeria o paciente de um curso crônico<sup>35</sup> e outros mostrando justamente o contrário<sup>1, 13, 38</sup>) e idade (alguns estudos correlacionam idade ao desfecho<sup>13, 37</sup> e outros não<sup>35</sup>).

A mortalidade hospitalar do DoCC é elevada, bem como dentre aqueles que sobrevivem ao curso nosocomial<sup>4-7, 37, 39-41</sup>. Contudo, há relatos de mortalidade no UTI semelhante àquela observada entre os doentes que não preenchem os quesitos para serem considerados crônicos<sup>35, 42</sup>. O percentual de pacientes que não sobrevive aumenta após a alta do UTI, quando fica evidente um curso arrastado, onde não são raras as re-internações hospitalares ou mesmo para as unidades de cuidados intensivos, ocorrência de complicações que inviabilizam a alta hospitalar e que determinam a morte. Cronologicamente fica mais evidente a maior gravidade e mortalidade desta população avaliando períodos mais longos após o momento do ingresso no UTI, com análise de sobrevivência em 30 dias, 6 meses ou um ano após o evento<sup>1, 3, 37</sup>.

Ao menos, 60 a 70% dos pacientes que conseguiram deixar o hospital não estarão vivos ao final de um período de um ano, principalmente aqueles com idade superior a 70 anos<sup>4-7</sup>. Aproximadamente 10% do total de pacientes com DCC estarão reinseridos na sociedade de uma maneira aceitável após 1 ano<sup>5, 43</sup>.

### **2.2.3) Fisiopatologia**

A DCC não corresponde simplesmente a uma prolongada internação de um paciente crítico. A transição da fase aguda para a fase crônica é de difícil percepção e possivelmente seja resultante de permanentes agressões como infecção de repetição, desnutrição e intolerância a terapia nutricional, anormalidades pulmonares como atelectasias e alterações estruturais e fisiológicas do sistema respiratório, alterações renais e miopatia/polineuropatia<sup>1, 5, 11, 35, 44</sup>.

O conceito de reserva fisiológica é particularmente útil neste contexto e está diretamente relacionado à incidência de cronicidade no UTI. As situações que determinam uma diminuição desta reserva estão fortemente relacionadas à DCC, como, idade avançada, patologias prévias recorrentes e crônicas, insultos agudos de repetição e doença crítica grave<sup>13, 45</sup>.

### **2.2.3.1 Disfunção muscular**

A disfunção muscular desempenha um papel destacado neste cenário e ocorre secundário a alterações de transmissão na placa neuromuscular, miopatias e neuropatias, isolada ou em combinação entre elas, determinando o que tem sido chamado de fraqueza adquirida no UTI (FAUTI) ou neuromiopia da doença crítica (NMDC)<sup>46, 47</sup>. É observada associação de disfunção muscular com VM prolongada (7 ou mais dias), síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e DMOS (especialmente quando complicando sepse), catecolaminas, corticosteróides, aminoglicosídeos, bloqueadores neuromusculares, além da presença de doença neuromuscular prévia<sup>46-49</sup>. O acometimento do sistema músculo-esquelético pode ser secundário a um múltiplo envolvimento de nervos periféricos, geralmente simétricos e que pode combinar disfunção axonal e desmielinização em neurônios predominantemente motores<sup>47</sup>. Acredita-se que estas alterações difusas e simétricas de axônios motores (e sensitivos) representem a participação do sistema nervoso periférico na SIRS ou DMOS<sup>50</sup>. A miopatia caracteriza-se por fibrose, atrofia, inflamação e ausência de necrose, além da etiologia ser desconhecida. Há uma forte associação com algumas drogas, sobretudo corticosteróides e bloqueadores neuromusculares e aí, então, temos uma primeira possível janela de prevenção, na medida em que estas drogas sejam utilizadas com estrita indicação e no menor tempo possível<sup>47</sup>. A imobilidade infligida a estes doentes também tem papel no estabelecimento de miopatia caracterizado por atrofia muscular, manutenção de um ambiente tissular de inflamação associada a maior estresse oxidante e conseqüente disfunção, de maneira que modernamente muitas unidades de terapia intensiva desenvolvem programas de posicionamento e mobilização precoce a pacientes submetidos à ventilação mecânica<sup>47, 51-53</sup>.

### 2.2.3.2) Anormalidades neuroendócrinas

O ambiente metabólico e neuroendócrino na DCC sofre modificações que são substancialmente diferentes dos ajustes que ocorrem nos primeiros dias de insulto. Por exemplo, o DoCC não utiliza eficientemente ácido graxo como substrato energético e passa a estocar lipídio em diferentes sítios (tecido adiposo, pâncreas e fígado), o que explica a observação frequente de esteatose hepática nestes pacientes. Também cursam com importante catabolismo protéico muscular e visceral. As alterações hormonais dos doentes graves são dinâmicas e tornam-se distintas entre as fases aguda e crônica dos doentes de terapia intensiva<sup>54</sup>. Na fase protraída da evolução do DoCC notadamente há perda do pulso da secreção do hormônio do crescimento, da testosterona e do hormônio luteinizante, redução na síntese de fração livre de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), redução nos níveis séricos de prolactina e níveis elevados de cortisol enquanto os níveis de ACTH são baixos<sup>11, 44, 54</sup>. A incidência de insuficiência adrenal varia entre 25-40% nos pacientes agudos, sendo desconhecida sua prevalência na DCC<sup>55</sup>. A possibilidade de deficiência na produção de mineralocorticóides é maior entre os que apresentam uma combinação de sinais e sintomas (fadiga, hipotensão, hiponatremia, hiperglicemia, acidose metabólica e eosinofilia) e testes podem ser feitos para avaliar o eixo adrenal<sup>54</sup>. A redução dos hormônios da tireóide não gera uma situação regulatória de estímulo para sua produção (o TSH não se eleva na DCC) por uma provável diminuição da expressão gênica do hormônio liberador da tireotropina (TRH) e como consequência uma sub-regulação da atividade do eixo hipófise-hipotálamo-tireóide<sup>54</sup>. Acredita-se que esta modificação do ambiente neuroendócrino é adaptativa e tem por objetivo diminuir e adequar seu metabolismo a um ambiente de agressão tecidual, diminuindo a chance de surgir ou piorar uma prévia disfunção orgânica<sup>11, 44, 54</sup>.

É importante o comentário de que os estudos que avaliaram a correção das anormalidades observadas com a secreção do hormônio do crescimento através da sua administração não trouxeram benefício clínico (pelo contrário, é relatado um aumento da mortalidade), corroborando com a hipótese de adaptação metabólica e hormonal à cronicidade. Outros estudos mostram melhores resultados quando a correção era feita com administração de secretagogos (precursores) do hormônio do crescimento<sup>11, 56, 57 58</sup>.

As alterações hormonais do DoCC não são patognômicas de DCC e não tem o mesmo impacto prognosticador daquelas alterações observadas na fase aguda da evolução e portanto perdem em sensibilidade para predizer o desfecho. Assim, enquanto redução do cortisol ou da triiodotironina na fase aguda marcam o paciente com maior mortalidade, esta relação não é tão linear fora da fase aguda. Por outro lado, níveis mais altos de IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein - proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina) ou de insulina tendem a marcar um doente de maior gravidade e maior mortalidade. Contudo, estas alterações podem simplesmente ser secundárias a diminuição de fator 1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) em consequência da hipoperfusão e ou hipóxia hepática, e da deficiência ou resistência à insulina<sup>11, 59, 60</sup>.

### **2.2.3.3) Homeostasia e alostasia**

Estas modificações do ambiente endócrino, associadas a alterações humorais e neurológicas, possibilitam uma visão alternativa para origem da DCC, a relacionando a exaustão do conjunto dos mecanismos adaptativos homeostáticos frente às modificações estimuladas pelo insulto agudo e a passagem do tempo. Alostasia é um termo que tem sido utilizado para a definição destas adaptações que conjuntamente determinam um novo estado de equilíbrio frente às alterações fisiológicas vigentes<sup>61, 62</sup>. Devido ao prolongado período de adaptação e/ou modificações terapêuticas buscando a correção das variáveis fisiológicas (para o nível da normalidade e então atuando somente com o conceito de homeostasia de determinado sistema) ocorreria uma sobrecarga e posteriormente exaustão deste mecanismo adaptativo adquirido<sup>15-17, 61, 62</sup>. Estes conceitos estão perfeitamente congruentes com o descrito acima (correção de déficits hormonais adaptativos como administração de hormônio do crescimento para pacientes subagudos e ausência de uma resposta favorável) e geram um novo nível de discussão: o que era normal antes do insulto e o que é o desejado (normal) na adaptação da DCC.

#### **2.2.4) Características clínicas**

O paciente que desenvolve um curso prolongado no UTI apresenta, muitas vezes, doenças graves prévias ou complicações importantes já percebidas em fase mais precoce do curso no UTI, a saber, reserva fisiológica comprometida (idade avançada, doenças crônicas prévias e evolutivas, internações prévias em UTI), patologias que necessitem tratamento cirúrgico de grande porte, dependência prolongada de VM, pele com soluções de continuidade, atrofia muscular, desnutrição, alterações no padrão de sono e depressão<sup>5, 63-65</sup>.

Como já anteriormente referido, o DoCC evolui de maneira subaguda no UTI, não se beneficia mais do tratamento intensivo precoce visando a ressuscitação e a restauração do fluxo, além de estabilização aguda dos sistemas e sim de um manejo voltado para aspectos como restituição da reserva fisiológica, recuperação da força muscular, repleção nutricional e outros cuidados desta natureza.

O quadro clínico aqui é então frequentemente associado a aspectos de conforto e anormalidades psíquicas. Mais da metade desta população cursa com dor e dispnéia (especialmente vinculados as tentativas ou manobras para afastamento do suporte ventilatório), além de medo, ansiedade, alterações do sono e depressão<sup>5, 64</sup>. Muitos destes aspectos são melhor manejados através do incentivo permanente a estes doentes, retiradas do leito (e se possível do ambiente de cuidados intensivos por equipe treinada), analgesia adequada, promoção de sono à noite e apoio de familiares e amigos.

#### **2.2.5) Tratamento**

O tratamento da DCC é multidisciplinar, destinado a prevenir ou a estabilizar as diferentes condições associadas e que contribuem para um pior desfecho. A Tabela 1 resume as principais alterações desenvolvidas pelo DoCC, relacionando-as a imobilização ou prolongado acamamento típica destes pacientes<sup>66</sup>.

Tabela 1- Efeito da imobilização nos diferentes sistemas orgânicos

Sistema	Condições
Músculos	Reduzida força, resistência e flexibilidade
Articulações	Reduzida flexibilidade
Ossos	Osteopenia e osteoporose
Coração	Reduzido VS, DC e taquicardia compensatória
Circulação periférica	Hipotensão postural; diminuído RV; TVP
Pulmões	Atelectasias, pneumonia, embolia pulmonar
Trato gastrointestinal	Reduzido apetite e peristaltismo; constipação
Trato urinário	Urolitíase e infecção
Pele	Úlcera(s) de pressão
Endócrino	Reduzida produção de endorfinas; resistência à insulina; redução massa magra; obesidade
Psicológico	Redução da auto-estima; ansiedade; depressão

VS= volume sistólico; DC= débito cardíaco; RV= retorno venoso; TVP= trombose venosa profunda

Assim, a equipe que demandará os esforços terapêuticos será multiprofissional, incluindo médicos (clínico, cirurgião e psiquiatra), enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, recreacionistas, ortodontistas e familiares dos pacientes. Os cuidados são demandados durante e após a hospitalização, caracterizando um cenário de ampla utilização de recursos terapêuticos e financeiros<sup>1, 66</sup>.

#### **2.2.5.1) Tratamento e prevenção da atrofia e fraqueza muscular**

O sistema músculo-esquelético do paciente crônico no UTI pode se tornar disfuncional por neuropatia, miopatia ou uma combinação entre eles. Podemos didaticamente separar estes processos em polineuropatia e miopatia.

Provavelmente o melhor tratamento da polineuropatia seja preventivo, já que desconhecemos a natureza de sua ocorrência. Assim, minimizar o processo inflamatório na fase aguda, controlar adequadamente a glicemia, aplicar precoce ressuscitação hemodinâmica e administrar suporte ventilatório o mais breve possível, passam a ser prioridades. Não se conhece nos dias de hoje um tratamento específico para essa disfunção<sup>47</sup>.

Igualmente, a etiologia da miopatia é desconhecida e a abordagem é essencialmente preventiva. Reservar o uso de corticosteróides para as situações de disfunção adrenal documentada e no menor tempo possível, evitar o uso de agentes bloqueadores da junção neuromuscular (ou usá-los no menor tempo possível) e evitar a utilização de outras drogas, como aminoglicosídeos, ilustram algumas destas medidas<sup>47</sup>. O uso de catecolaminas também tem sido associado a alterações na estrutura e na função da fibra muscular, principalmente no cenário de cirurgia torácica, provavelmente relacionado a menor disponibilização de oxigênio ao tecido muscular<sup>49, 67, 68</sup>.

A mobilização precoce deve ser tentada sempre, pois a associação de miopatia e polineuropatia não é incomum no cenário da DCC e manobras de reposicionamento, mobilização e fisioterapia são benéficas em ambas as situações<sup>47, 51-53</sup>.

#### **2.2.5.2) Tratamento e prevenção da úlcera cutânea de pressão**

As úlceras de pressão podem ocorrer em 10% dos pacientes hospitalizados, principalmente os mais idosos, e estão associadas à dor e desconforto, ao prolongamento da internação hospitalar, à piora do humor e a elevado custo. Também podem estar associadas à maior mortalidade (úlceras de pressão em estágio 2, conforme classificação demonstrada na tabela 2)<sup>65</sup>.

Tabela 2- Estágios para úlceras de pressão

- 
- Estágio 1: eritema que não empalidece em pele normal, prévia à ulceração. Em indivíduos com pele escura também pode ser indicativos descoloração cutânea, edema e induração.
  - Estágio 2: perda cutânea envolvendo derme e/ou epiderme. Úlcera superficial que se apresenta como abrasão, bolha ou cratera rasa.
  - Estágio 3: lesão envolvendo tecido subcutâneo e necrose, podendo ser profunda, mas sem envolver fáscia muscular. Apresenta-se como uma cratera profunda com ou sem envolvimento do tecido subjacente.
  - Estágio 4: destruição cutânea extensa associada à necrose e/ou lesão muscular, exposição óssea ou de estruturas articulares
- 

Adaptado de Maklebust J. Pressure ulcer assessment. Clin Geriatr Med 1997;13(3):455– 481

A prevenção da úlcera de pressão no DoCC nem sempre é possível, visto que esta complicação já pode ter se desenvolvido na fase mais aguda da doença. Contudo, na prevenção para os que ainda não a desenvolveram ou para o tratamento com o intuito de estabilização e cicatrização da úlcera já presente, alguns passos são muito importantes, como terapia nutricional adequada, avaliação diária da pele localizada em pontos de pressão, tratamento contínuo desde a percepção do estágio 1, alívio da pressão sobre a área envolvida, debridamento de toda área desvitalizada, drenagem adequada de secreções e mobilização precoce<sup>65</sup>.

### **2.2.5.3) Tratamento e prevenção das alterações mentais e neurológicas**

Pacientes com DCC frequentemente desenvolvem ansiedade, depressão, alterações da cognição e delirium<sup>5, 69, 70</sup>. Um recente estudo demonstrou que a maioria dos DoCC desenvolveram alguma manifestação de anormalidade neurológica ou psíquica e que estas manifestações contribuíram diretamente para o prolongamento da estadia na unidade de terapia intensiva e hospitalar<sup>71</sup>. A redução na qualidade de vida e alterações no sono podem surgir mais tardiamente após a alta<sup>72</sup>, mesmo entre os mais jovens<sup>73</sup>. Um acompanhamento de 203 DoCC pós alta hospitalar mostrou que 78,8% utilizavam derivados de ópio, 63,1% recebiam sedativos, 21,2% usavam antidepressivos, 61,6% tomavam antipsicóticos e 9,4% usavam algum estimulante do sistema nervoso central<sup>71</sup>. Não existe protocolo ou preferências para determinadas drogas em detrimento a outras, mas a utilização de medicamentos parece promover redução de sofrimento desta população<sup>43, 69, 71</sup>.

### **2.2.5.4) Tratamento e prevenção das complicações endócrinas e metabólicas**

O ajuste humoral e hormonal que ocorre na fase aguda da doença e que se modifica novamente frente ao prolongamento da doença por recorrente inflamação e infecção, determina a ocorrência de complicações muito comuns no paciente com DCC, a saber, desnutrição protéica, redistribuição da gordura, hiperglicemia, imobilização e consequente redução nos níveis de paratormônio com reabsorção óssea e osteoporose e, finalmente, disfunção imunológica<sup>54</sup>.



Hiperglicemia é praticamente uma constante no DoCC, mesmo que não seja diabético. A elevação da glicemia é resultante do ambiente pró-inflamatório que se instala (hormônios contra-regulatórios e interleucinas)<sup>74, 75</sup> e se associa com infecção nosocomial, piores desfechos em pacientes cirúrgicos, desfechos menos favoráveis em pacientes com disfunção neurológica, pior cicatrização e imunossupressão<sup>75, 76</sup>. Contudo, o controle glicêmico é difícil de ser obtido devido as frequentes variações da terapia nutricional, o uso de medicamentos que causam hiperglicemia (corticosteróide) e as alterações e a imprevisibilidade dos ciclos (pulsos) hormonais<sup>54</sup>. A administração parenteral de insulina se constitui na melhor maneira de controle glicêmico, visto as potenciais complicações associadas a metformina, tiazolidinedionas ou sulfolinurías<sup>54</sup>. Os valores alvo de glicemia oscilam em uma faixa ampla, sendo um valor de 180mg% provavelmente adequado e de menor risco de complicações graves, como sugerido por estudos mais recentes<sup>77</sup>.

As alterações ósseas são comuns no DoCC. O ambiente nesta condição é predisponente para ocorrência de reabsorção de cálcio ósseo e consequente osteopenia ou osteoporose. Esta predisposição é a resultante dos efeitos isolados ou combinados da desnutrição, da imobilização, da insuficiente ingestão de cálcio e vitamina D, do uso de medicamentos e de adaptações hormonais, todos bastante prevalentes na DCC<sup>54</sup>. A tabela 3 resume as possibilidades de alterações ósseas, calcemia e alterações do paratormônio<sup>78</sup>. Na DCC as alterações da homeostasia do cálcio parecem não depender da atividade das glândulas paratireóides<sup>54</sup>.

Tabela 3- Doença óssea metabólica na DCC

Achados bioquímicos			Fisiologia	Tratamento
PTH	Ca <sub>PI</sub>	Ca <sub>Ur</sub>		
↑	↑	↑↔	Hiperparatireoidismo primário	Pamidronato e calcitriol se hipofosfatemia
↑	↔	↔↓	Deficiência vitamina D	Calcitriol e pamidronato
↓	↔	↔↑	Reabsorção óssea	Calcitriol e pamidronato
↓	↑	↓	Reabsorção óssea e doença renal	Calcitriol e pamidronato / ou apenas pamidronato pré-HD
↔	↔	↑↔↓	Reabsorção óssea e deficiência vitamina D	Calcitriol e pamidronato

PTH= paratormônio; Ca<sub>PI</sub>= cálcio plasmático; Ca<sub>Ur</sub>= cálcio urinário; ↑= aumentado; ↓= diminuído; ↔= normal; HD= hemodiálise

Alguns serviços médicos terciários que se especializaram em tratar doentes crônicos desenvolveram protocolos para diminuir a reabsorção óssea ou promover a reestruturação óssea, como a administração de bifosfonados (pamidronato intravenoso) e calcitriol (este último não administrado até correção da hipercalcemia e/ou hipercalcúria com pamidronato)<sup>54</sup>. O uso isolado de pamidronato também é utilizado nos casos de pacientes com insuficiência renal e tratamento crônico com hemodiálise, onde pode ocorrer toxicidade do alumínio, o qual pode se manifestar em hipercalcemia e diminuída mineralização óssea. Os bifosfonados inibem a osteólise<sup>79</sup> e a vitamina D aumenta a absorção intestinal e (reabsorção) renal de cálcio e magnésio, além de mineralização do osteóide<sup>54, 80</sup>.

Hiponatremia é a alteração eletrolítica mais comum no cenário da DCC, podendo se associar com hipervolemia, hipovolemia ou quantidade normal do volume sanguíneo. A correção da anormalidade relacionada à volemia e o ajustamento de valores de sódio mais próximos do normal são desejados<sup>54</sup>. Síndrome da anti-diurese inapropriada (termo mais apropriado que síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético, visto que este hormônio nem sempre tem seu ritmo de secreção alterado neste cenário<sup>81</sup>) é uma causa comum de hiponatremia euvolêmica e o seu tratamento repousa basicamente

na instituição de balanço hídrico negativo<sup>54</sup>. Hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia são igualmente comuns nos doentes críticos crônicos, e a tabela 4 resume as principais causas dos dois últimos<sup>54</sup>. Uma vez caracterizada a alteração com qualquer um destes elementos, indica-se sua correção<sup>54</sup>.

Tabela 4- Causas de hipocalcemia e hipofosfatemia

Hipocalcemia	Hipofosfatemia
Deficiência de vitamina D	Deficiência de vitamina D
Reposição oral de fosfato	Desnutrição
Após transfusão de sangue	Má absorção de cálcio e gordura
Pós-operatório	Síndrome de realimentação
	Uso de insulina
	Alcalose respiratória
	Sepse

As alterações adaptativas do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide não exigem tratamento (administração exógena de levotiroxina), estando apenas indicado para os pacientes que elevam progressivamente o TSH<sup>54, 82</sup>.

A avaliação do eixo adrenal pode ser feito com teste da cortrosina, considerando que os níveis basais de cortisol no DoCC geralmente são superiores a 25µg/dL<sup>54</sup>. A tabela 5 apresenta uma sugestão para avaliar o eixo adrenal de pacientes com suspeita de supressão adrenal<sup>54</sup>. O uso de corticóide deverá ser feito, quando indicado, preferencialmente na menor dose possível e com um composto com propriedades mineralocorticóides, como a hidrocortisona<sup>54, 83</sup>.

Tabela 5- Avaliação da função adrenal na DCC

Estágio e descrição
Avaliação clínica: sintomas de insuficiência adrenal
Medir cortisol basal: se menor que 25µg/dL prosseguir investigação
Tratamento com hidrocortisona: 50-100mg IV 2 ou 3 vezes se estresse
Dúvida quanto a estresse: teste com cortrosina (baixa dose – 1-2µg) e tratar com hidrocortisona se cortisol sérico < 25µg/dL após 30-60 minutos

O característico hipogonadismo do homem com DCC (redução da amplitude do pulso de hormônio luteinizante) já pode ser observada na fase aguda de sua doença<sup>11, 54</sup>. Não existe um protocolo de tratamento validado, porém há estudos que recomendam a correção através da administração intramuscular de 100mg de testosterona para os homens que permanecem dependentes de VM e com atrofia muscular generalizada<sup>54</sup>, uma vez que demonstram maior retenção nitrogenada<sup>84</sup>, aumento da massa muscular<sup>85</sup>, diminuição do tecido adiposo<sup>86</sup>, aumento da densidade mineral óssea<sup>87</sup> e melhora psíquica<sup>88</sup>.

O hipogonadismo feminino é ainda menos estudado e não há recomendações de tratamento vigentes<sup>54</sup>.

#### **2.2.5.5) Tratamento e prevenção da desnutrição**

No estágio da DCC muitos dos pacientes no UTI já apresentam sinais de desnutrição protéica. A avaliação nutricional não é diferente da maneira como é feita na maioria dos pacientes agudos, incluindo anamnese, exame físico com especial para variações de parâmetros antropométricos, sobretudo, peso. Também são avaliados intermitentemente parâmetros laboratoriais, especialmente variação da uréia, nitrogênio ureico de 24h e eletrólitos, visto que anormalidades eletrolíticas pioram a condição muscular destes doentes, já comprometida. A tabela 6 resume os principais parâmetros a serem acompanhados nesta população<sup>17</sup>.

Tabela 6- Avaliação e acompanhamento da terapia nutricional do DoCC

Antropometria	Laboratório
Anamnese	Albumina
Exame físico	Pré-albumina
Altura	Uréia
Peso	Creatinina
Variação percentual de peso	Eletrólitos
	Balanco nitrogenado

A carga calórica total é extrapolada de estudos conduzidos em pacientes gerais de unidades de terapia intensiva. Recomenda-se atenção especial a sobrecarga calórica e suas consequências (hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperosmolaridade e hiperamonemia). O DoCC pode ser mais vulnerável tanto a elevada oferta calórica bem como a síndrome de realimentação<sup>2, 17</sup>.

A capacidade de absorção intestinal de proteínas de pacientes crônicos pode estar comprometida. A mucosa digestiva apresenta atrofia e edema, estando os processos digestivos envolvidos na quebra de moléculas intactas de proteínas e sua absorção comprometida. Assim, acredita-se que alguns pacientes que apresentam uma baixa tolerância a fórmulas poliméricas podem ser submetidos a uma repleção nutricional com fórmulas semi-elementares, onde tem sido constatada uma melhor retenção nitrogenada e menor resistência à insulina. A administração de fórmulas oligoméricas (oferta de aminoácidos livres) deve ser evitada por exigir um gasto energético maior para a absorção destes nutrientes, além de contribuir para o surgimento de um ambiente de alta osmolaridade intraluminal e consequente diarreia. Igualmente, evitamos fórmulas que retardem o esvaziamento gástrico e proporcione maior chance para ocorrência de refluxo gastresofágico (já presentes no DoCC), como as fórmulas enriquecidas com fibras (solúveis e insolúveis) ou ácidos graxos de cadeia longa<sup>2, 17, 43</sup>.

A quantidade de calorias a ser administrada deve respeitar estas recomendações, sendo melhor guiada com o intermitente acompanhamento laboratorial (tabela 5). Provavelmente a maioria destes doentes receberá uma carga calórica total oscilando entre 20 a 30kcal/kg/dia e uma oferta protéica oscilando entre 1,2-1,5g/kg/dia, orientada pelo acompanhamento da uréia e balanço nitrogenado e vigilância para alterações de sensório que podem ser secundárias à encefalopatia hiperamonêmica<sup>2, 17, 43</sup>.

A rota de administração é preferencialmente a enteral, estando a nutrição parenteral total (NPT) indicada na impossibilidade de utilização da rota enteral como modo de entrega de todo o aporte energético calórico programado. Assim, a complementação do aporte calórico através dos dois métodos pode ser uma boa alternativa para os pacientes que não toleram a utilização plena da via enteral como rota exclusiva de alimentação<sup>17, 89, 90</sup>

Finalmente, algumas revisões propõem o que se denomina de nutrição farmacológica, apresentada na tabela 7, abaixo. Representam sugestões de autoridades e estudiosos do assunto, de maneira que não se constituem em passos terapêuticos obrigatórios<sup>17</sup>.

Tabela 7- Nutrição farmacológica do DoCC

Agente	Efeito	Comentário
Calcitriol	↑ absorção TGI de Ca	Monitorar Ca e P
Carnitina	Oxidação AGCL	Útil ↑ TGC
Glutamina	Trofismo enteral, retenção N	Monitorar uréia e NH <sub>3</sub>
Megestrol	↑ apetite	Via enteral
Metilfenidato	↑ apetite	Antidepressivo
Mirtazapina	↑ apetite	Antidepressivo
Prebióticos	Trofismo enteral	FOS
Testosterona	↑ apetite	Vigiar PSA
Vitamina C	Antioxidante	Cicatrização
Vitamina D	Deficiência nutricional	Vigiar hipervitaminose
Zinco	Cicatrização	Pode induzir ↓ cobre

↑= maior ou aumentar; ↓= menor ou diminuir; TGI= trato gastrintestinal; Ca= cálcio; P= fósforo; AGCL= ácido graxo de cadeia longa; TGC= triglicerídeos; N= nitrogênio; NH<sub>3</sub>= amônia; FOS= frutoligossacarídeo; PSA= antígeno prostático específico;

#### 2.2.5.6) Tratamento de outras situações

Os DoCC devem receber profilaxia para trombose venosa profunda com baixa dose de heparina ou cumarínico, além de estímulo à mobilização e compressões intermitentes das panturrilhas<sup>66</sup>. Não há uma política diferenciada para transfusão de componentes do sangue, estando esta população regida sob as mesmas regras que preconizam esta terapia segundo indicadores predefinidos<sup>91</sup>.

Infecções, disfunção cardiovascular ou pneumológica são tratados conforme literatura comum corrente.

### **2.2.6) Prognóstico e implicações sociais e econômicas**

O prognóstico do DoCC é ruim e o desfecho desfavorável diretamente proporcional ao tempo que transcorre após a alta. Surpreendentemente não há uma associação evidente entre idade e pior prognóstico<sup>92, 93</sup>, mas há uma forte associação entre custo e DCC, com o custo per capita ano oscilando entre duzentos e cinquenta a quinhentos mil dólares<sup>30, 94</sup>. Os custos após alta são diretamente proporcionais aos dias de VM durante o curso hospitalar<sup>30</sup>. Provavelmente um manejo diferenciado na UTI, através do desenvolvimento e implementação de protocolos, reduza a chance de progressão dos doentes agudos para uma fase de cronicidade e suas consequências. Isto naturalmente implica em educação e treinamento para a equipe assistencial. A provável economia gerada por uma abordagem mais adequada a doentes graves poderá ser reinvestida em tecnologia e recursos humanos.

A mortalidade entre os sobreviventes oscila entre 10% a 54% (6 meses)<sup>30, 73</sup>, 39% a 70% (12 meses)<sup>4, 30, 37</sup> e 55% a 63% (24 ou mais meses)<sup>37, 95</sup>. A qualidade de vida pode ser aceitável entre os sobreviventes<sup>94</sup>, embora esta população seja inferior a 10% dentre aqueles que receberam alta hospitalar<sup>6</sup>.

Necessitamos desenvolver habilidades para reconhecer o DoCC mais precocemente e organizar centros de atendimentos que possam proporcionar um manejo mais adequado para essa população. O fardo do DoCC, de sua família e da sociedade é enorme e o estágio de conhecimento atual desta população ainda é precário.

### **3) HIPÓTESE**

O paciente com doença crítica crônica pode ser detectado mais precocemente no seu curso dentro da unidade de terapia intensiva.



#### **4) OBJETIVOS**

##### **4.1) OBJETIVO GERAL**

Avaliar os parâmetros normalmente utilizados e monitorados no centro de terapia intensiva visando encontrar variáveis preditivas para a ocorrência de doença crítica crônica.

##### **4.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

4.2.1) Caracterizar a incidência de doença crítica crônica na unidade de terapia intensiva do Hospital Mãe de Deus.

4.2.2) Descrever dados epidemiológicos e clínicos (diagnósticos de internação, escores de gravidade, gênero, idade, índice de massa corporal, dias de ventilação mecânica, sepse, disfunção orgânica, hemoterapia, complicações clínicas, média de permanência na unidade de terapia intensiva, média de permanência hospitalar, custos e mortalidade) comparativos entre as populações aguda e crônica na unidade de terapia intensiva

4.3.3) Analisar dados acompanhados para obtenção de uma equação preditiva de doença crítica crônica.

## 5) REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:461-76.
2. Mechanick JI, Brett EM. Nutrition support of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:597-618.
3. Nelson JE, Kinjo K, Meier DE, Ahmad K, Morrison RS. When critical illness becomes chronic: informational needs of patients and families. *J Crit Care* 2005;20:79-89.
4. Spicher JE, White DP. Outcome and function following mechanical ventilation. *Arch Intern Med* 1987;147:421-5.
5. Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med* 2004;32:1527-34.
6. Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1568-73.
7. Nasraway SA, Button GJ, Rand WM, Hudson-Jinks T, Gustafson M. Survivors of catastrophic illness: Outcome after direct transfer from intensive care to extended care facilities. *Crit Care Med* 2000;28:19-25.
8. Vanhorebeek I, Van de Berghe G. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit Care Clin* 2006;22:1-15.
9. Nierman DM, Nelson JE, (EDs). Chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:461-715.
10. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:746-52.
11. Van de Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:509-28.
12. Hameed SM, Aird WC, Cohn SM. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003;31:S658-S67.

13. Hollis S, Lecky F, Yates DW, Woodford M. The effect of pre-existing medical conditions and age on mortality after injury. *J Trauma* 2006;61:1255-60.
14. Mayr VD, Dünser MW, Greil V, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R154.
15. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behavior* 2003;43:2-15.
16. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation *Lancet* 2004;364:545-8.
17. Mechanick JI, Brett EM. Nutrition and the chronically critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:33-9.
18. Ake G, Michael RP. Evolution of the intensive care unit as a clinical center and critical care medicine as a discipline. *Crit Care Clin* 2009;25:239-50.
19. Berthelsen PG, Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1190-5.
20. Singer M, Little R. ABC of intensive care. Cutting edge. *BMJ* 1999;319:501-4.
21. Stott S. Recent advances in intensive care. *BMJ* 2000;320:358-61.
22. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-9.
23. De Maio A, Torres MB, Reeves RH. Genetic determinants influencing the response to injury, inflammation, and sepsis. *Shock* 2005;23:11-7.
24. Dias FS, Loss SH. A Microcirculação nos Estados de Choque. In: Dias FS, ed. Choque. Porto Alegre: Edipucrs; 2002:43-64.
25. Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin* 2007;23:639-58.

26. Daly BJ, Rudy EB, Thompson KS, Happ MB. Development of a special care unit for chronically critically ill patients. *Heart Lung* 1991;20:45-51.
27. Gillespie DJ, Marsh HM, Divertie MB, Meadows JAr. Clinical outcome of respiratory failure in patients requiring prolonged (greater than 24 hours) mechanical ventilation. *Chest* 1986;90:364-9.
28. Gracey DR, Viggiano RW, Naessens JM, Hubmayr RD, Silverstein MD, Koenig GE. Outcomes of patients admitted to a chronic ventilator-dependent unit in an acute-care hospital. *Mayo Clin Proc* 1992;67:131-6.
29. Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Draper AD. Predicting the duration of mechanical ventilation: the importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996;110:469-79.
30. Cox CE, Carson SS, Lindquist JH, et al. Differences in one-year health outcomes and resource utilization by definition of prolonged mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11:R9.
31. Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto V, Farias A, Goldwasser R. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica: desmame e interrupção da ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* 2007;33:S128-S36.
32. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson SS, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest* 2005;128:3937-54.
33. Nierman DM. A structure of care for the chronically critically ill. *Crit Care Clin* 2002;18:477-91.
34. Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M. Provision of long-term mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 1998;14:819-32.
35. Estenssoro E, Reina R, Canales HS, et al. The distinct clinical profile of chronically critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 2006;10:R89.
36. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Webb SAR. Long-term survival from intensive care: a review. *Intensive Care Med* 2005;31:1306-15.

37. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2007;11:R55.
38. Douglas SL, Daly BJ, Brennan PF, Harris S, Nochomovitz M, Dyer MA. Outcomes of long-term ventilator patients: a descriptive study. *Am J Crit Care* 1997;6:99-105.
39. Dewar DM, Kurek CJ, Lambrinos J, Cohen IL, Zhong Y. Patterns in costs and outcomes for patients with prolonged mechanical ventilation undergoing tracheostomy: an analysis of discharges under diagnosis-related group 483 in New York state from 1992 to 1996. *Crit Care Med* 1999;27:2640-7.
40. Abelha FJ, Castro MA, Landeiro NM, Neves AM, Santos CC. Mortalidade e o tempo de internação em uma unidade de terapia intensiva cirúrgica. *Rev Bras Anestesiologia* 2006;56:34-45.
41. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG, O'Toole E, Montenegro H. Trial of a Disease Management Program to Reduce Hospital Readmissions of the Chronically Critically Ill. *Chest* 2005;128:507-17.
42. Nelson JE, Mercado AF, Camhi SL, et al. Communication about chronic critical illness. *Arch Intern Med* 2007;167:2509-15.
43. Carson SS. Chronic Critical Illness. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, eds. *Principles of Critical Care*. Chicago: McGraw-Hill; 2006:207-15.
44. Johnson KL, Renn C. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *AACN Clin Issues* 2006;17:39-49.
45. Bion JF. Susceptibility to critical illness: reserve, response and therapy. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 1:S57-S63.
46. Spitzer AR, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992;15:682-6.
47. Lorin S, Nierman DM. Critical illness neuromuscular abnormalities. *Crit Care Clin* 2002;18:553-68.
48. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:381-90.

49. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Provonost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review *Intensive Care Med* 2007;33:1876-91.
50. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24:1408-16.
51. Winkelman C. Inactivity and Inflammation in the Critically Ill Patient. *Crit Care Clin* 2007;23:21-34.
52. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 2007;35:139-45.
53. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36:2238-43.
54. Mechanick JI, Brett EM. Endocrine and metabolic issues in the management of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:619-41.
55. Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic– pituitary– adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001;17:25-41.
56. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased Mortality Associated with Growth Hormone Treatment in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-92.
57. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-34.
58. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Reactivation of Pituitary Hormone Release and Metabolic Improvement by Infusion of Growth Hormone-Releasing Peptide and Thyrotropin-Releasing Hormone in Patients with Protracted Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1311-23.
59. Olivecrona H, Hilding A, Ekstrom C, et al. Acute and Short-Term Effects of Growth Hormone on Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Serum Levels and Hepatic Messenger Ribonucleic Acid Responses in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:553-60.
60. Nørrelund H, Fisker S, Vahl N, et al. Evidence supporting a direct suppressive effect of growth hormone on serum IGFBP-1 levels.

Experimental studies in normal, obese and GH-deficient adults. *Growth Horm IGF Res* 1999 9:52-60.

61. Landys MM, Ramenofsky M, Wingfield JC. Actions of glucocorticoids at a seasonal baseline as compared to stress-related levels in the regulation of periodic life processes. *Gen Comp Endocrinol* 2006;148:132-49.
62. Korte SM, Olivier B, Koolhas JM. A new animal welfare concept based on allostasis. *Physiol Behav* 2007;92:422-8.
63. Carasa M, Nespoli G. Nursing the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:493-507.
64. Matthew TN. Common Sleep Problems in ICU: Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing Syndromes. *Crit Care Clin* 2008;24:565-87.
65. Brem H, Nierman DM, Nelson JE. Pressure ulcers in the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:683-94.
66. Thomas DC, Kreizman IJ, Melchiorre P, Ragnarsson KT. Rehabilitation of the patient with chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:695-715.
67. Thiele RI, Jakob H, Hund E, et al. Critical illness polyneuropathy: a new iatrogenically induced syndrome after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:826-35.
68. Thiele RI, Jakob H, Hund E, et al. Sepsis and catecholamine support are the major risk factors for critical illness polyneuropathy after open heart surgery. *Thorac cardiovasc Surg* 2000;48:145-50.
69. Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors Jr AF, Wenger NS, Lynn J. The Symptom Burden of Seriously Ill Hospitalized Patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:248-55.
70. McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, Gallagher J. Intensive Care Unit Syndrome: A Dangerous Misnomer. *Arch Intern Med* 2000;160:906-9.
71. Nelson JE, Tandon N, Mercado AF, Camhi SL, Ely EW, Morrison RS. Brain Dysfunction: Another Burden for the Chronically Critically Ill. *Arch Intern Med* 2006;166:1993-9.

72. Eddleston JM, White P, Guthrie E. Survival, morbidity, and quality of life after discharge from intensive care. *Crit Care Med* 2000;28:2293-9.
73. Abelha F, Santos C, Maia P, Castro M, Barros H. Quality of life after stay in surgical intensive care unit. *BMC Anesthesiology* 2007;7:8.
74. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-51.
75. Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002;288:2167-9.
76. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
77. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
78. Nierman DM, Mechanick JL. Bone Hyperresorption Is Prevalent in Chronically Critically Ill Patients. *Chest* 1998;114:1122-8.
79. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates Directly Regulate Cell Proliferation, Differentiation, and Gene Expression in Human Osteoblasts. *Cancer Res* 2000;60:6001-7.
80. Carrillo-López N, Fernández-Martín J, Cannata-Andía J. The role of calcium, calcitriol and its receptors in parathyroid regulation. *Nefrologia* 2009;29:103-9.
81. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982;72:339-53.
82. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine Therapy in Patients with Severe Nonthyroidal Illnesses and Low Serum Thyroxine Concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1-8.
83. Clore J, Schoolwerth A, Watlington CO. When is cortisol a mineralocorticoid? *Kidney Int* 1992;42:1297-308.
84. Winters SJ. Endocrine evaluation of testicular function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:709-23.



85. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3469-75.
86. Villareal DT, Morley JE. Trophic factors in aging. Should older people receive hormonal replacement therapy? *Drug Aging* 1994;4:492-509.
87. Tenover JL. Testosterone and the aging male. *J Androl* 1997;18:103-6.
88. Wang C, Alexander G, Berman N, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3578-83.
89. Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, Mitchell CJ, MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition* 2001;17:1-12.
90. Griffiths RD. Is parenteral nutrition really that risky in the intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:175-81.
91. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature \*. *Critical Care Medicine* 2008;36:2667-74 10.1097/CCM.0b013e3181844677.
92. Bagshaw S, Webb S, Delaney A, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 2009;13:R45.
93. Kaarlola A, Tallgren M, Pettila V. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted life-years among critically ill elderly patients. *Crit Care Med* 2006;34:2120 - 6.
94. Lipsett PA, Swoboda SM, Dickerson J, et al. Survival and Functional Outcome After Prolonged Intensive Care Unit Stay. *Ann Surg* 2000;231:262-8.
95. Merlani P, Chenaud C, Mariotti N, Ricou B. Long-term outcome of elderly patients requiring intensive care admission for abdominal pathologies: survival and quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:530-7.

# INSIGHTS FOR THE QUALITY OF CARE IN CHRONIC CRITIC ILLNESS: AN ALGORITHM TO EARLY DIAGNOSIS

Sérgio H. Loss<sup>1</sup>  
Cláudia B. Marchese<sup>2</sup>  
Márcio M Boniatti<sup>1</sup>  
Iuri C. Wawrzeński<sup>3</sup>  
Roselaine P Oliveira<sup>4</sup>  
Luciana N Nunes<sup>5</sup>  
Josué A Victorino<sup>6</sup>

Study performed at intensive care unit of Mãe de Deus Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil;

1 MD, Department of Critical Care, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brazil; Department of Clinical Nutrition, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil; Postgraduation Program in Medical Sciences of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

2 RD, Department of Clinical Nutrition, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brazil

3 MD, Department of Critical Care, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brazil

4 PHD, MD, Department of Critical Care, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brazil

5 Department of Statistics, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brazil

6 PHD, Department of Critical Care, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brazil; Department of Critical Care, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil; Postgraduation Program in Medical Sciences of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Mail to:

Sérgio Henrique Loss

Centro de Tratamento Intensivo

Hospital Mãe de Deus

Rua José de Alencar, 286

Porto Alegre, RS – Brasil – 90480-800.

Fone: 55 (51) 99874512

E-mail: [sergio.loss@gmail.com](mailto:sergio.loss@gmail.com)

**Keywords:** Critical illness; prolonged mechanical ventilation; cost control;  
hospital mortality; hyperglycemia; allostasis.

# **INSIGHTS FOR THE QUALITY OF CARE IN CHRONIC CRITIC ILLNESS: AN ALGORITHM TO EARLY DIAGNOSIS**

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To study the chronic critical illness epidemiology, cost and mortality in a general intensive care unit, as well as, identify early predictive variables in this condition.

**Design:** Prospective cohort study. The patients were subsequently admitted for a period of 6 months, including all admissions in this period. The main endpoints were length of stay, cost and mortality. Descriptive statistics, estimation of odds ratio, comparison of means, chi-square and logistic regression application were performed.

**Setting:** Medical and surgical intensive care unit.

**Patients:** 640 patients were admitted during the 6 months of data collection. 453 patients remained after exclusion criteria application. All patients submitted to more than 20 days of mechanical ventilation were considered as being chronically critically ill.

**Interventions:** none.

**Measurements and main results:** The incidence of chronic critical illness was 9.3%. Tracheostomy was present in 90.5% of chronically critically ill. The main results were total hospital length of stay significantly higher among chronic critical ill patients, as well as cost and hospital mortality. The logistic regression model showed that mechanical ventilation and hyperglycemia in the first 4 days, caloric intake less than 60% of planned, and length of hospital stay prior to

intensive care unit admission were independent predictors for the occurrence of chronic critical illness.

**Conclusions:** Chronic critical illness covers a distinct population in intensive care unit, with high mortality, high length of stay and elevated cost. Some features are already marked upon admission to or within the first week in intensive care unit, such as association during the first 4 days of mechanical ventilation and hyperglycemia, insufficient nutritional intake and higher mean hospital stay before intensive care unit admission.

## **INTRODUCTION**

Chronic critical illness (CCI) is one unexpected outcome resulting from technological advances in intensive care unit (ICU), providing a scenario where the patient survives the first insult and becomes dependent on some support to survive for a long period of time (1, 2). It gives rise to a population that develops distinct pathophysiologic characteristics in relation to the acute patient in the ICU, involving neuroendocrine (3, 4), metabolic (5-7) and neuromuscular (8, 9) adaptations, with a reported incidence of 5 and 20% (1, 10-12). The epidemiological characteristics of this population are high hospital and post-hospital mortality (10, 13-18), high cost (17, 19) and dependence on a support or social structure, with frequent re-hospitalizations, home care or institutionalization (10, 14, 15). The annual per capita cost of these patients is in the range of US\$200,000.00 and US\$500,000.00, which represents a potential public health problem (2, 17, 19, 20). There is no consensus regarding the CCI definition, and it is very difficult to perceive the transition from acute to chronic phase in critical patients (1, 15). However, it is common to link it with increased dependence on mechanical ventilation (MV) (1, 2), usually reported as more than 3 weeks, in addition to tracheostomy due to prolonged MV dependence (1, 2, 21, 22). Our objective of this study is to identify the most important epidemiological characteristics of this population. We also developed an algorithm to the early detection of CCI.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design

We conducted a prospective cohort study at the Mãe de Deus Hospital ICU, with 32 beds occupied by medical and surgical patients. It included all patients who were hospitalized in 2008, between June 1st and November 30th. Patients below 18 years of age, the immunosuppressed ones (acquired immunodeficiency syndrome - AIDS, chemotherapy for cancer, immunosuppression to active inflammatory disease and patients undergoing prior organ transplants) and those with ICU length of stay of less than 48 hours were excluded. Figure 1 shows the inclusion and exclusion process.

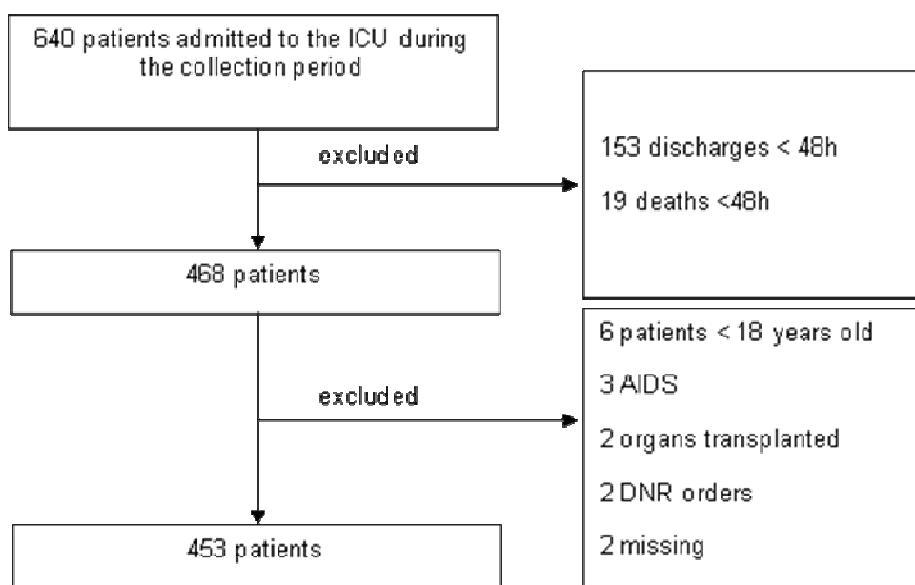


FIGURE 1- Flow of patient inclusion and exclusion during the study period; ICU: intensive care unit; AIDS: acquired immune deficiency syndrome; DNR: do not resuscitate.

This study was approved by the Mãe de Deus Hospital ethics committee and registered in the National System of Research and Ethics ([www.saude.gov.br/sisnep](http://www.saude.gov.br/sisnep), protocol number 0067.0.111.000-07. See appendix A). Preliminary results of this study were presented at ATS 2009 (Loss SH,

Victorino JA, Marchese CB, et al. Epidemiology and characteristics of chronic critical illness patients in a private hospital in southern Brazil. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Apr 2009; 179: A3124).

### **Definitions and outcomes**

The patients were classified as critically ill and chronically critically ill, which is the main issue of this study. Chronically critically ill is defined as those exposed to 21 or more days of mechanical ventilation and/or undergoing tracheostomy. Critically ill is defined as those undergoing less than 21 days of MV, not submitted to MV and not submitted to tracheostomy. The main endpoints of the study were length of stay, cost and mortality.

The patients were evaluated for the presence of prior chronic diseases, organ dysfunction in the ICU course, scores and clinical syndromes, as listed and defined in appendix B (Supplemental Digital Content).

We consider readmission to the ICU when it occurred 24 hours after discharge. We also monitored the occurrence of some accident or intercurrent during the ICU period that we called adverse events and included urinary tract infection, loss of catheter, probe or drain and accidents related to procedures.

With regard to nutrition, we considered inadequate nutritional intake when the protein-calorie intake was less than 60% of scheduled, without medical justification for this. Hyperglycemia was evaluated according to laboratory and capillary glucose results (Kit Accu-Chek Performa - Roche). When the half (or more) of the measures of the day was more than 160mg% the patient was considered hyperglycemic.

### **Data collection and statistical analysis**

The collected and monitored data are shown in appendix C (Supplemental Digital Content). The monitoring data were collected daily during the first 8 days of hospitalization and recorded on an Excel spreadsheet. It was also observed if the variable monitored daily remained changed after the eighth day, if changed after the eighth day (in both cases remained the daily monitoring) and finally, the total number of days with the variable altered. Data analysis was carried out (mean, standard deviation, absolute and relative frequencies) and the odds ratio (OR) estimated with a confidence interval of 95%. Statistical inference was also done through *t*-test for two independent samples, Chi-square and logistic regression models. To perform the *t*-test assumptions of homogeneity of variance and normality were tested. A *p* value of less than 0.05 was considered to be significant. As a strategy in logistic regression modeling, the criterion used was of  $\alpha=0.20$  for univariate models and  $\alpha=0.05$  for variables remaining in the multivariate model. Multivariate modeling used a backward selection method with Wald criterion for keeping variables in the final model. The number of variables in the model followed the rule "1 to 10". Thus, since the CCI group has 42 patients, the model included 4 variables. The model adjustment and calibration were respectively evaluated with construction of a ROC curve and Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. Statistical analysis was performed with SPSS 16 software.

### **RESULTS**

The CCI incidence was 9.3%. Table 1 summarizes the presentation and outcome between critically ill and chronically critically ill. There was no



difference between the two groups regarding the presence of previous morbidity (diabetes mellitus, cirrhosis, congestive heart failure, ischemic heart disease, previous stroke, major psychiatric disorders, dementia, alcohol or illicit drugs and chronic kidney disease. See appendix B in supplemental digital content), except for the prior presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD; OR=2.54 (1.04-6.20), p=0.041) and neuromuscular disease (OR=4.11 (1.52-11.17), p=0.005).

Among patients with CCI, 38 patients had a tracheostomy (90.5%), 9 of which had already had one before being admitted to the ICU and 29 underwent the procedure, with a mean and standard deviation for realization of  $16.8 \pm 8.1$  days.

There was no difference between the two groups regarding the development of renal dysfunction, hepatic dysfunction, thrombocytopenia, days without food and need for parenteral nutrition. The groups did not differ regarding fresh frozen plasma or platelet administration, but differed in relation to red blood cell transfusion (Table 1). Pressure ulcer was more frequent among patients with CCI (54.8%) than in the non CCI group (7.3%) with  $p < 0.001$ , and more often observed after the first 10 days of hospitalization. The variation of cumulative average SOFA score in the first 96 hours of critically ill survivors (338 patients,  $-0.57 \pm 1.6$  points) and non-survivors (73 patients,  $-0.09 \pm 2.7$  points) differed significantly ( $p = 0.048$ ), however it did not differ significantly between them at the end of eight days ( $-1.6 \pm 2.2$  and  $-1 \pm 4$  points,  $p = 0.260$  respectively). The cumulative change in SOFA score over the eight days among CCI patients was insignificant (less than 1 point). The three groups (CCI and non CCI survivors and non-survivors) were evaluated together in relation to daily

SOFA modification (analysis of variance, ANOVA) and no significant difference was found with both 4 and 8 days.

The total cost of critically ill patients was US\$ 13,935,127.00 (411 patients), while the chronically critically ill patients cost US\$ 4,324,110.00 (42 patients).

**TABLE 1- Baseline characteristics and outcome between chronically critically ill and critically ill patients**

Parameters	Results		p value
	CCI (42)	CIP (411)	
<b>GENERAL CHARACTERISTICS</b>			
Age (years)	66.9 ( $\pm$ 18.6)	66.3 ( $\pm$ 17.2)	0.824
Male	20 (47.6%)	215 (52.3%)	0.562
Pre-ICU days	18.3 ( $\pm$ 39.3)	3.9 ( $\pm$ 9.9)	0.022
ICU total days	36.8 ( $\pm$ 26.1)	7.5 ( $\pm$ 6.0)	<0.001
ICU re-admission	8 (19%)	28 (6.8%)	0.012
Surgery	22 (52.4%)	150 (36.5%)	0.043
Neurosurgery	11 (26.2%)	31 (7.5%)	0.001
Pressure ulcers	23 (54.8%)	30 (7.3%)	<0.001
Adverse events <sup>a</sup>	2 (4.8%)	9 (2.2%)	0.271
<b>SCORES</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.2 ( $\pm$ 4.8)	22.3 ( $\pm$ 10.6)	0.002
APACHE II score	18.7 ( $\pm$ 7.1)	13.7 ( $\pm$ 7.1)	0.003
APACHE II predicted mortality	26.8%	16.7%	<0.001
SOFA score day 1	4.4 ( $\pm$ 2.8)	2.5 ( $\pm$ 2.8)	<0.001
SOFA score day 2	4.5 ( $\pm$ 3.1)	2.5 ( $\pm$ 2.9)	<0.001
SOFA score day 3	4.3 ( $\pm$ 2.9)	2.4 ( $\pm$ 2.9)	<0.001
SOFA score day 4	4.2 ( $\pm$ 2.8)	2.4 ( $\pm$ 2.9)	<0.001
SOFA score day 5	4.3 ( $\pm$ 2.8)	2.9 ( $\pm$ 3.3)	0.016
SOFA score day 6	4.1 ( $\pm$ 2.9)	3.2 ( $\pm$ 3.5)	0.135
SOFA score day 7	4.1 ( $\pm$ 3.0)	3.4 ( $\pm$ 3.7)	0.311
SOFA score day 8	4.0 ( $\pm$ 2.8)	3.4 ( $\pm$ 3.7)	0.349
SOFA score variation <sup>b</sup> in 96h	-0.2 ( $\pm$ 2.0)	-0.4 ( $\pm$ 1.8)	0.490
SOFA score variation <sup>b</sup> in 8 days	-0.7 ( $\pm$ 3.1)	-1.4 ( $\pm$ 2.6)	0.083
<b>CLINICAL SCENARIOS</b>			
Hyperglycemia <sup>c</sup> day 1	10 (23.8%)	65 (15.8%)	0.184
Hyperglycemia <sup>c</sup> until day 8 <sup>d</sup>	1.9 ( $\pm$ 2.7)	0.8 ( $\pm$ 1.7)	0.018
Hyperglycemia <sup>c</sup> in first 96h	8 (19%)	17 (4.1%)	0.001
Sepsis day 1	11 (26.2%)	56 (13.6%)	0.029
Sepsis until day 8 <sup>d</sup>	2 ( $\pm$ 2.8)	0.8 ( $\pm$ 2.1)	0.015
Sepsis in first 96h	10 (23.8%)	43 (10.5%)	0.020
Severe ventilatory dysfunction <sup>e</sup> day 1	3 (7.1%)	15 (3.6%)	0.228
Severe ventilatory dysfunction <sup>e</sup> day 8	6 (14.3%)	25 (6.1%)	0.055
Glasgow < 15 day 1	26 (61.9%)	118 (28.7%)	<0.001
Glasgow < 15 until day 8 <sup>d</sup>	5.1 ( $\pm$ 3.6)	1.6 ( $\pm$ 2.9)	<0.001
Glasgow < 15 in first 96h	25 (59.5%)	87 (21.1%)	<0.001
Glasgow < 10 day 1	10 (23.8%)	22 (5.4%)	<0.001
Glasgow < 10 day 8	14 (33.3%)	25 (6.1%)	<0.001
Delirium	3 (7.1%)	38 (9.2%)	1.000
CPR day 1 to day 8	3 (7.1%)	8 (2.0%)	0.073

**TABLE 1- continued**

Parameters	Results		p value
	CCI (42)	CIP (411)	
<b>THERAPY</b>			
Blood (packed red blood cell units)	3.2 ( $\pm$ 3.9)	0.7 ( $\pm$ 2.1)	<0.001
MV day 1	32 (76.2%)	103 (25.1%)	<0.001
MV until day 8 <sup>d</sup>	6.0 ( $\pm$ 2.6)	1.4 ( $\pm$ 2.5)	<0.001
MV in first 96h	26 (61.9%)	49 (11.9%)	<0.001
MV total days until outcome	41.8 ( $\pm$ 40.4)	2.3 ( $\pm$ 4.4)	<0.001
VP-IT day 1	13 (31%)	83 (20.2%)	0.104
VP-IT until day 8 <sup>d</sup>	2.4 ( $\pm$ 2.5)	1.1 ( $\pm$ 2.0)	0.003
VP-IT in first 96h	7 (16.7%)	38 (9.2%)	0.302
Sedation day 1	19 (45.2%)	53 (12.9%)	<0.001
Sedation until day 8 <sup>d</sup>	3.3 ( $\pm$ 3.0)	0.9 ( $\pm$ 2.0)	<0.001
Sedation in first 96h	12 (28.6%)	23 (6.0%)	<0.001
Corticosteroid day 1	4 (9.5%)	52 (12.7%)	0.557
Corticosteroid until day 8 <sup>d</sup>	1.2 ( $\pm$ 2.5)	1.0 ( $\pm$ 2.2)	0.597
Corticosteroid in first 96h	4 (9.5%)	39 (9.5%)	1.000
Parenteral nutrition	1 (2.4%)	11 (2.7%)	0.909
Insufficient caloric intake <sup>f</sup>	6 (14.3%)	11 (2.6%)	0.005
<b>OUTCOME</b>			
Hospital stay in days	121.7 ( $\pm$ 104.1)	22.6 ( $\pm$ 21.3)	<0.001
Cost <sup>g</sup>	102.9 ( $\pm$ 81.9)	15.6 ( $\pm$ 17.9)	<0.001
ICU mortality	13 (30.9%)	50 (12.1%)	<0.001
Hospital mortality	23 (54.8%)	73 (17.8%)	<0.001

Data presented as mean  $\pm$  standard deviation and absolute and relative frequencies; CCI: chronic critical illness; CIP: critical illness patient; ICU=intensive care unit; BMI: body mass index (Kg/m<sup>2</sup>); APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; APACHE II mortality: calculation of mortality prediction for the score (<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>); SOFA: sequential organ failure assessment; PN: parenteral nutrition, Glasgow: neurological evaluation score (Teasdale G, Jennett B. Lancet 1974; 2(7822):81-84); MV: mechanical ventilation; VP-IT: vasopressor and/or inotropic infusion; sedation given by intravenous route; CPR: cardiopulmonary resuscitation; <sup>a</sup> adverse events: urinary tract infection, loss of catheter, probe or drain, accidents related to procedures; <sup>b</sup> cumulative variation of SOFA score observed from one day to another; <sup>c</sup> blood glucose >160mg%; <sup>d</sup> the total number of days in ICU in which the parameter was present between days 1 and 8; <sup>e</sup> PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200; <sup>f</sup> less than 60% of predicted caloric intake; <sup>g</sup> in thousands of US\$.

Among the 42 chronically critically ill, 23 died during hospitalization (54.8%). Regarding previous chronic morbidities, only dementia was significantly associated with death in this population (7 patients with the syndrome died (100%), p=0.009). Table 2 lists other variables among the CCI patients. In this population the total hospital stay and costs did not differ between survivors and non-survivors.

**TABLE 2- Clinical characteristics between chronically critically ill survivors and non-survivors**

Parameters	CCI		p value
	Survivors (19)	Non-survivors(23)	
Age (years)	58.4 (±16.6)	74 (±17.5)	0.005
Male	11 (57.9%)	9 (39.1%)	0.226
Pre-ICU days	7 (±20.1)	27.7 (±48.5)	0.071
Surgery	13 (68.4%)	9 (39.1%)	0.059
Neurosurgery	7 (36.8%)	4 (17.4%)	0.180
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,5 (±5.6)	25 (±4.2)	0.713
APACHE II score	15.5 (±4.9)	21.4 (±7.6)	0.006
SOFA score day 1	3.8 (±2.9)	5.0 (±2.8)	0.173
SOFA score day 2	4.3 (±3.1)	4.7 (±3.2)	0.664
SOFA score day 3	4 (±3.0)	4.5(±2.8)	0.567
SOFA score day 7	4.2 (±2.8)	4.1 (±3.1)	0.900
Hyperglycemia <sup>a</sup> day 1	2 (10.5%)	8 (34.8%)	0.083
Hyperglycemia <sup>a</sup> until day 8 <sup>b</sup>	1 (±2.3)	2.6 (±3.0)	0.063
Hyperglycemia <sup>a</sup> total days <sup>c</sup>	3.1 (±5.6)	8.2 (±13.4)	0.111
Hyperglycemia <sup>a</sup> in first 96h	1 (5.3%)	7 (30.4%)	0.054
Sepsis day 1	1 (5.3%)	10 (43.5%)	0.006
Sepsis until day 8 <sup>b</sup>	0.7 (±2.0)	3.1 (±3.0)	0.004
Sepsis total days <sup>c</sup>	2.1 (±5.6)	5.7 (±6.1)	0.060
Sepsis in first 96h	1 (5.3%)	9 (39.1%)	0.013
Severe hypoxemia <sup>d</sup> day 1	2 (10.5%)	1 (4.3%)	0.581
Severe hypoxemia <sup>d</sup> day 8	3 (15.8%)	3 (13%)	1.000
Creatinine > 2mg/dL day 1	0 (0%)	4 (17.4%)	0.114
Creatinine > 2mg/dL day 8	1 (5.3%)	6 (26.1%)	0.105
Platelets < 10 <sup>5</sup> day 1	0 (0%)	2 (8.7%)	0.492
Platelets < 10 <sup>5</sup> day 8	1 (5.3%)	3 (13%)	0.613
Glasgow score< 15 day 1	12 (63.2%)	14 (60.9%)	0.879
Glasgow score< 15 until day 8 <sup>b</sup>	5.4 (±3.6)	4.8 (±3.7)	0.606
Glasgow score< 15 total days <sup>c</sup>	30 (±32.0)	15.9 (±15.7)	0.090
Glasgow score< 15 in first 96h	12 (63.2%)	13 (56.5%)	0.663
Glasgow score< 10 day 1	4 (20.0%)	6 (27.3%)	0.723
CPR day 1 to day 8	2 (10.5%)	1 (4.3%)	0.581
Blood (packed red blood cell units)	3.7 (±4.4)	2.7 (±3.3)	0.425
VP-IT day 1	3 (15.8%)	10 (43.5%)	0.053
VP-IT until day 8 <sup>b</sup>	2.8 (±2.6)	2 (±2.40)	0.314
VP-IT total days <sup>c</sup>	7.1(±8.5)	3.8 (±3.6)	0.135
VP-IT in first 96h	2 (10.5%)	5 (21.7%)	0.428
IV sedation day 1	10 (52.6%)	9 (39.1%)	0.382
IV sedation until day 8 <sup>b</sup>	3.6 (±2.9)	3.1 (±3.2)	0.609
IV Sedation total days <sup>c</sup>	11.1 (±14.8)	6.9 (±6.9)	0.272
IV sedation in first 96h	6 (31.6%)	6 (26.1%)	0.695

Data presented as mean ± standard deviation and absolute and relative frequencies; CCI: chronic critical illness ICU: intensive care unit; BMI: Body mass index (Kg/m<sup>2</sup>); CPR: Cardiopulmonary resuscitation; VP-IT: vasopressor and/or inotropic infusion; IV: intravenous; <sup>a</sup> blood glucose > 160mg%; <sup>b</sup> total days in which the parameter was altered or used in the first 8 days; <sup>c</sup> total days of use or change in the parameter until the outcome; <sup>d</sup> PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200;.

Figure 2 shows daily records of mean SOFA in CCI patients, critical patients that survive and critical patients that do not survive. In day six a significant difference emerges regarding among these three populations (panel A). There are no differences regarding SOFA scores between chronically critically ill patients who survived and did not survive (panel B).

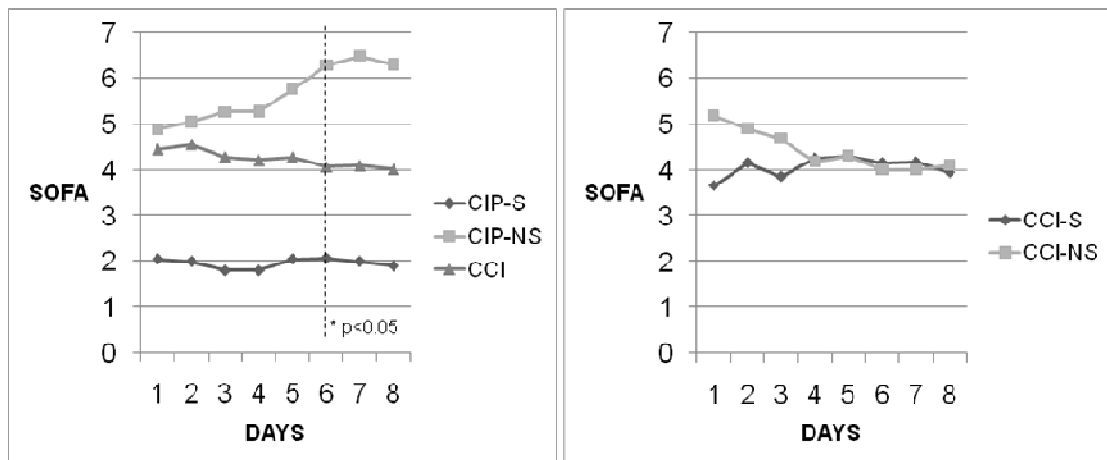


FIGURE 2 (pane A)- Daily records of the total SOFA score between patients with CCI and non CCI survivors (CIP-S) and non-survivors (CIP-NS). Note that the average cumulative change in the SOFA score in the chronic critical population over the eight days is insignificant (less than 1 point). CCI: chronic critical ill; CIP-S: critically ill survivor; CIP-NS: critically ill non-survivor, \* the dashed line shows the period in which the 3 groups differ significantly each other. When we compared daily SOFA modification (evaluation of cumulative improvement or worsening related to organ dysfunction) we did not find significant difference among groups. The means were compared by ANOVA,  $\alpha=5\%$ .

FIGURE 2 (panel B)- Daily records of the SOFA score between the patients with CCI survivors (CCI-S) and non-survivors (CCI-NS). There is no significant difference of the total SOFA scores from day 1 to day 8 between groups.

All the patients who underwent MV were grouped and evaluated in terms of the period of ventilation with higher sensitivity and specificity for mortality. The best cut-off value to discriminate mortality was three days long MV (sensitivity=79.2%, specificity=84.9%, area under curve=0.865).

We developed a logistic regression model that included the following variables: hospital stay pre-admission to the ICU, MV in first 4 days, hyperglycemia in first 4 days and insufficient caloric intake. Table 3 lists the variables most used in regression modeling logistics.

**TABLE 3- Variables tested in logistic regression modeling**

VARIABLE	OR and CI	p value
COPD	2.5 (1.04-6.2)	0.041
Previous neuromuscular disease	4.1 (1.5-11.2)	0.005
Pre-ICU days	1.04 (1.02-1.06)	<0.001
ICU re-admission	3.2 (1.4-7.6)	0.008
MV in first 4 days	12 (6-24)	<0.001
Hyperglycemia in first 4 days	5.4 (2.2-13.5)	<0.001
Sepsis in first 4 days	2.7 (1.2-5.8)	0.013
Sedation in first 4 days	5.7 (2.6-12.6)	<0.001
Glasgow < 15 in first 4 days	4.4 (2.3-8.6)	<0.001
APACHE II	1.07 (1.02-1.11)	0.003
SOFA score	1.2 (1.1-1.3)	<0.001
Insufficient caloric intake	4.9 (2.3-10.5)	<0.001

Data presented as odds ratio (OR) and confidence interval (CI); COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ICU: intensive care unit; MV: mechanical ventilation; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment; insufficient caloric intake refers to one or more days in first week with less than 60% of caloric intake relative to predicted patient's need, and absence of gastric or intestinal dysfunction.

Based on this model we made an ROC curve (Figure 3) to assess the quality of the developed model, demonstrating that it was well adjusted (area under the curve 0.813). Also, it was well calibrated (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test with  $p=0.380$ ). From this model we have coined the acronym PREDIICCI-4 (PRE-ICU hospitalization, Dextrose (hyperglycemia for 4 days), Invasive mechanical ventilation (4 days), Insufficient intake in the first week and Chronic Critical Illness) to refer to these variables, which were those that were significantly associated with the outcome. The equation with these variables is  $\text{LOGIT} = -3.715 + (2.404\text{MV}) + (1.273\text{Hyperglycemia}) + (1.597\text{Insufficient Nutrition}) + (0.030\text{PRE-ICU days})$ . The probability of CCI with simultaneous presence of the 4 variables in the equation, with PRE-ICU hospitalization of 5, 10, 15 and 20 days are, respectively, 84.7%, 86.5%, 88.3% and 89.7%.

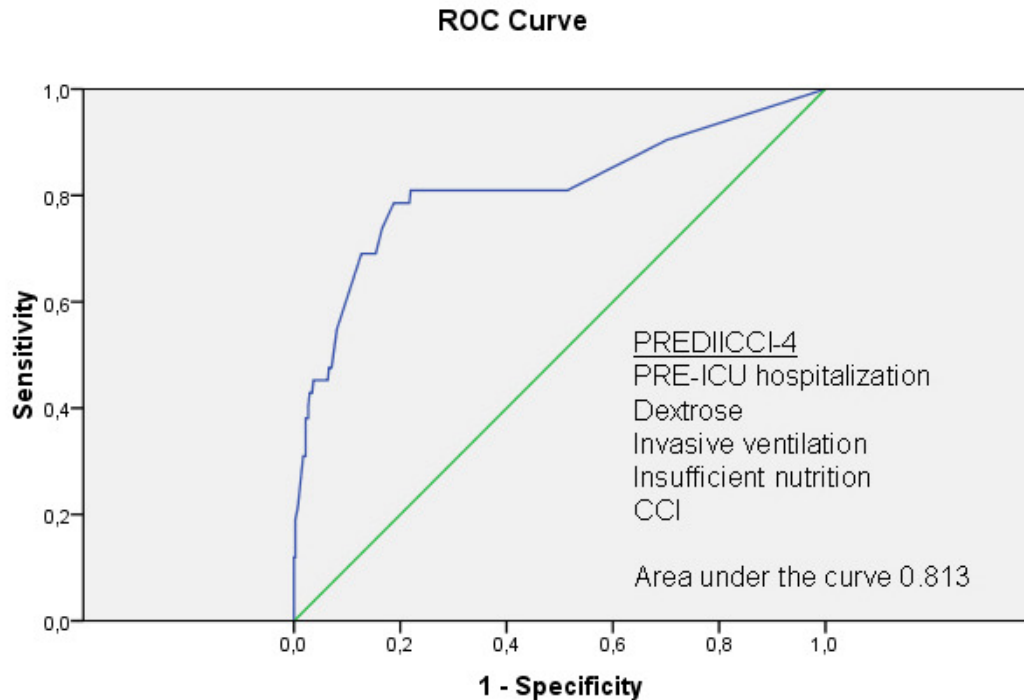


FIGURE 3- Predicting CCI. PREDICCI-4 means pre-ICU hospitalization, Dextrose (hyperglycemia), Invasive ventilation, low (insufficient) caloric intake and chronic critical illness; number 4 refers to the number of days required for MV and hyperglycemia compose the equation.

## DISCUSSION

One of the main goals of this study was to identify the incidence and epidemiology of CCI in a general ICU. To our knowledge, this is the first Brazilian study that evaluates CCI epidemiology in search of predictive variables that allow for its early recognition leading to a prompt and specific therapy. This population has been defined by different criteria (1, 2, 22, 23). We prefer to use a consensual definition, in order to compare our data with the largest number of studies. Thus, we defined chronically critically ill as a patient with a prolonged stay in the ICU, associated with a MV period longer than 20 days or tracheostomy. This concept is consistent with the proposed definition of



prolonged MV adopted in another study (21) and with the definition of prolonged MV published in the III Brazilian consensus on MV (24).

The CCI incidence in our study was 9.3%, similar to the indices found in other studies with the same target population (1, 10-12). Compared to acute patients, patients who progressed to CCI did not have a predominance of neither a particular gender nor age. There was no association between previous presence of a chronic disease (appendix B) and CCI. Exceptions encompassed neuromuscular abnormalities (grouped from different conditions such as paraplegia, muscular atrophy-related degenerative disease of the central nervous system or severe sequelae of stroke) and COPD. These two exceptions are not surprising because they are diseases known to involve the muscular system, which in essence belongs to the CCI nature. Neuromuscular dysfunction is prevalent and plays an important role in the pathogenesis of muscle fatigue, a characteristic issue in chronically critically ill patients (8).

Tracheostomy was highly prevalent in our sample and reflects the difficulty to weaning these patients from MV. Certainly the benefits of this procedure facilitate the patient care, such as comfort, safety, reduction of pneumonia related to MV, reduced work of breathing and optimization of MV weaning (25). The correlation of this procedure and reduced mortality has not been clearly demonstrated, as noted in a study that evaluated a population with expected MV time more than 7 days (26), nor in a retrospective study comparing mortality in tracheostomized individuals before and after 10 days (27). Studies that attempted to predict ventilatory support duration have suggested that there are certain populations of patients at higher risk of prolonged MV dependence (25), and presumably most of them would benefit from tracheostomy. We identified

early variables that predict prolonged MV and CCI (figure 3). The average time to perform tracheostomy in our patients was 17 days. Possibly, early tracheostomy could favorably impact the course of patients with CCI; this issue needs to be specifically studied.

It is a common argument among intensivists that older age and obesity are often associated with worse outcomes. In our study this was not observed; it is not unusual to find reports that reproduce this lack of association (28, 29). A prospective cohort study conducted in Australia from 2000 to 2005 showed that 80% of very elderly patients (aged over 80 years) were discharged from hospital (30). An exception was observed among the CCI group, where older patients presented higher mortality (Table 2).

In contrast, scores for predicting mortality (APACHE II) or severity (SOFA) have indicated patients with greater severity and chronicity on admission (Table 1). The average hospital stay before ICU admission may be related to the nature and the severity of patients who formed the CCI group. In this population this variable was significantly higher, around four times the average pre-ICU hospital stay of non CCI patients. Similarly, ICU re-admission was more frequent in the CCI group. Both situations have been associated with prolonged MV by Seneff and colleagues (31) in 1996, with hospital stay pre-ICU admission independently associated with prolonged MV. Moreover, in this survey this variable had a relative contribution to this outcome of 4.3% (the fifth highest among 11 predictors).

Cardiorespiratory arrest was not prevalent in the CCI group. This probably makes sense, given the fact that patients who had cardiorespiratory arrest are very sick, evolving to death before the deadline for the emergence of a chronic

status. In our study, cardiorespiratory arrest increased the chance of death about five times (OR =4.7 (1.4-15.8),  $p=0.012$ ). The daily application of SOFA score showed on the sixth day a differentiation between CCI and non-CCI patients (Figure 2, panel A). However, the SOFA score was not able to differentiate among chronically critically ill, survivors and non-survivors (Figure 2, panel B). Based on these data we consider that the scores APACHE II and SOFA, routinely used in many ICUs, could help predict the likelihood of prolonged stay in ICU. Previous studies have already shown an association between laboratory parameters (32) or index calculated by combining multiple variables (31), such as age, APACHE III, clinical and laboratory abnormalities, and duration of MV. Recently, Honarmand and colleagues (33) demonstrated that the SOFA score on days 0, 2 and 4, predicted the need for MV in surgical patients, without predicting the amount of time in ventilatory support. The fact that the SOFA score has presented a better performance in our study should be related to differences in the populations themselves. Our population comprised medical and surgical patients, while in Honarmand study, patients were mainly surgical and trauma victims. Patients with clinical complications (such as acute coronary syndrome) or re-admission due to infection were excluded from the analysis. In our study, the cumulative mean SOFA score did not change significantly during the first days in CCI patients (variation of less than 1 point, Figure 2), showing that in terms of organ dysfunction, neither worsening (and eventual death) nor significant improvement were observed over a week, suggesting that the intensity of therapy offered to these patients in the early days in the ICU may not have been complete. Thus, the result of these disorders is sufficient to determine chronicity, but insufficient to cause death. In

the course of time these deficiencies "take their toll", which explains the late mortality observed (Table 1).

This evolution of critically ill patients over time is consistent with the theory of allostatic load, which represents all excessive or insufficient organic adjustments (34, 35). The organ dysfunction could be understood, thus, as an early process of aging and would represent a new function adjustment of each organ system in the face of oxygen supply to and demand from the tissues. Furthermore, it is also influenced by the intensity of the inflammatory (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) and anti-inflammatory (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) responses (34-36). This whole process is influenced by elements of therapy (corticosteroids (37, 38), nutrients (39, 40), vasopressor agents (41, 42), blood transfusions (43, 44)) or clinical complications (hyperglycemia (45), hypoxia (46), immobility (47)) that contribute to a clinical predominance of SIRS or CARS. The variable association between anergy, hypothermia, leucopenia, lymphocyte dysfunction and increased susceptibility to infections, accompanied by increased anti-inflammatory interleukins, particularly interleukin-4 and interleukin-10, qualify CARS (36). All these variables (except steroids use) predominate in our CCI population (Table 1) and possibly play an important role both in its appearance and outcome. Hyperglycemia has been associated with worse outcome in critically ill patients (48-51) and, in our study, was strongly associated with CCI (OR=5.4 and CI=2.2-13.5,  $p<0.001$ ). Our data recommend the adoption of a validated protocol of glycemic control and its application to obtain adequate metabolic control (52). Perhaps the best results are obtained with the application of a glycemic control protocol in the first days in ICU, also including patients without

diabetes, with two goals: avoid the transition from the acute to the chronic phase or shortening it, actions that may improve outcome.

The search for clinical variables that perpetuate inflammation, its treatment, and prevention of new situations that generate new waves of inflammation in the body with a compensatory anti-inflammatory activity present (and therefore immunosuppressed) should be a permanent focus of attention. In this context, the early and adequate control of blood glucose, early mobilization of patients, muscle training, individualized nutrition therapy, judicious use of corticosteroids and intensive clinical monitoring, are very important measures.

Myopathy of critically ill patients has been the focus of interest in recent studies, and it is related to immobility, inflammation, hyperglycemia, prolonged sedation and MV (47, 53-55), all of which are related to CCI. Prolonged MV is associated with numerous important structural and functional changes in the diaphragm (56, 57). To start with, MV results in a rapid onset of diaphragmatic atrophy in both animals and humans. MV is also associated with a time-dependent induction of diaphragmatic contractile dysfunction, resulting in depressed diaphragmatic-specific force production at both sub maximal and maximal stimulation frequencies. Hence, it is feasible that MV-induced diaphragmatic weakness may play an important role in weaning difficulties. MV-induced diaphragmatic atrophy in animal models occurs due to both a reduction in protein synthesis and an increase in diaphragmatic protein degradation. MV-induced diaphragmatic atrophy is also associated with ultra structural changes in the diaphragm including diverse areas of abnormal sarcomere structure and irregular Z-line structure. Furthermore, MV results in significant changes in diaphragmatic gene expression (58), and results in oxidative damage to the

diaphragm. Prevention of MV-induced oxidative damage in the diaphragm has been demonstrated to retard MV-induced diaphragmatic atrophy and contractile dysfunction in animals. Ventilatory support of patients with respiratory failure should be adequate, brief and gentle; also it should not make their mobilization more difficult, mainly if performed by trained staff (59), especially with the current technology available to mobilize critically ill patients (60). In turn, immobility and muscle resorption are associated with worse outcomes due to an increase in immunosuppression, oxidative stress and reduced distribution of nitrogen (61). In this context, the adoption of a protocol for pausing sedation could benefit patients at risk of CCI.

For the chronic patient who is stable and presents a new clinical instability, therapeutic measures should not exceed the response capabilities of the different systems. Examples of these limitations would be the different outcomes observed at different times of hemodynamic resuscitation (62, 63), and the increased mortality related to late administration of growth hormone in septic patients (64). The treatment should then be scaled to the moment and for the biological reserve of the patient, respecting their allostatic adaptation.

Food intake was more often insufficient in the population with CCI. In our study we considered daily nutritional intake as insufficient when administration of nutrients was less than 60% of the ideally planned. This probably represents the difficulty in maintaining an adequate nutritional therapy based on the complexity of the overall management of those patients. There is much speculation concerning the link between malnutrition and poor wound healing or pressure ulcers (65) and muscular fatigue (66). Severe patients may not tolerate the administration of polymeric enteral formulas, especially if infused

more quickly or concomitantly with MV (67, 68). Woodcock and colleagues (69) demonstrated that, for severely ill patients where there was no certainty about the feasibility or efficiency in the use of the digestive tract, parenteral nutrition appeared to be safer than enteral nutrition with polymeric formula. Semi-elemental feeds may determine a better absorption of amino acids, better nitrogen retention, less production of feces and consequently lower intra-abdominal pressure, which may allow using the digestive tract as a route of nutritional support (7). For patients with myopathy and CCI it is speculated that the relatively higher protein intake of essential amino acids (and vitamin E) could prevent proteolysis more efficiently than the intake of proteins enriched with branched amino acids (61). An interesting strategy to try to improve the nutritional support of patients at risk of CCI, or even the chronically critically ill, would be the administration of semi-elemental diets in the first week to patients who are intolerant and/or in combination with parenteral nutrition through a defined institutional protocol of nutritional therapy (70), aiming at the reduction between what is prescribed and what the patient actually consumes.

We used APACHE II to predict hospital mortality rate, as well to predict ICU mortality rate. The observed and predicted ICU mortality rates of critically ill patients were respectively 12.1% and 16.7% (standardized mortality rate (SMR) of 0.72 (0.54-0.95),  $p=0.0173$ ). As to patients with CCI there was no excess mortality in the ICU, contrary to the initial expectations of our group. The observed and predicted ICU mortality rates were respectively 30.9% and 26.8% (SMR=1.15 (0.64-1.92),  $p =0.5917$ ). Not all studies allowed to associate CCI and high mortality in ICU, but this association was evident when monitoring was performed for an extended period of time (10, 12, 14, 15, 71-74). By extending

the mortality evaluation period throughout hospitalization, we have, respectively, observed and predicted hospital mortality of chronically critically ill at 52.4% and 26.8% (SMR=2 (1.3-2.9),  $p < 0.001$ ) and for the critical patients at 17.8% and 16.7% (SMR=1.07 (0.8-1.3),  $p = 0.543$ ). The contribution of CCI as a cause of excess late mortality is clearly observed. Our population of chronically critically ill patients is similar to that of Estenssoro and colleagues (12), with a higher mortality rate occurring later, indicating that the consequences of humoral, hormonal and neurological changes may extend over a long period of time, including the period after hospitalization, which has also been described by others (2, 5, 10, 13, 71). Zilberberg et al (75) failed to show increased mortality related to prolonged MV. However, it should be noted that in this study prolonged MV was defined as ventilation period exceeding 96 hours, a period of time which we think does not safely discriminate between, acute patients and those who will become chronically ill. Our data suggest that three days in MV has a high sensitivity and specificity for the outcome mortality. This suggests that, maybe, the choice of a shorter period of time (such as 3 or 4 days) to predict candidates for prolonged ventilation, would add a considerable number of patients who will not be chronic, since they are very ill and will not survive the required time for the definition of CCI.

CCI patients accounted for 9.35% of the total population studied and consumed 40.24% of the resources (table 1). The average cost per day of a chronic patient was US\$ 846.00. The critical patient had a mean daily cost of US\$ 691.00. Our data suggest that a differentiated management for ICU patients, with a reduction of 1% in CCI incidence and 10% in the mean length of stay for the chronically critically ill, could determine a saving of US\$ 808,000.00



per year. This amount saved could be reinvested in hiring human resources for the implementation of protocols for this population, such as protocol to avoid pneumonia associated ventilation, to sepsis, nutritional support, weaning from MV, glucose control, mobilization and to avoid deep venous thrombosis or pulmonary embolism.

Logistic regression allowed us to detect four variables that together pointed to early CCI: prolonged hospital stay pre-admission to the ICU, MV (first 4 days), hyperglycemia (first 4 days) and inadequate nutrition in the first week (figure 3). We coined the acronym PREDIICCI-4 (Figure 4) with these variables (**PRE**-ICU hospital stay, **D**extrose (hyperglycemia), **I**nvasive ventilation, **I**nsufficient nutrition and **CCI**), reinforcing the early prediction (4 days) with two of them (MV and hyperglycemia). Other compositions of four variables using the variable COPD (in place of pre-ICU hospitalization or inadequate nutrition therapy) were also significant, but with slightly lower sensitivity and specificity.

Our study has some limitations. We only considered CCI the patients with prolonged MV. It could be very interesting compare such patients with others with different justifications for an extended stay in ICU. We did not follow up on the CCI survivors after hospital discharge, to check the outcome after a longer period of time. We did not explore the interactions between COPD and CCI in more details, since neither recent pulmonary function test data nor an appropriate functional staging of their disease were always available. We also did not study sleep or psychiatric disorders, which are possibly relevant to the construction of better treatment for CCI patients. Finally, this study was conducted in a single center.

In sum, our data demonstrate the complex, serious and fragile nature of CCI patients. Early detection is important to apply a more appropriate therapy, which requires improving the understanding and the care to these patients. Management is multidisciplinary in order to maintain patient stability by offering individualized ventilatory support, differentiated nutritional support, provide mobilization and muscle training (59, 76, 77). Sustainability is a point-of-care for CCI, not only for morbidity and hospital occupation importance, but also for reducing mortality and costs. We have to enhance the efforts on precaution rather than prevention. One of these examples, easy to do, is not to allow wrong feeding with too large periods of “nil by mouth”. The importance of glucose control seems to be more integrated with the development of CARS when we analyze the data of better flow, which means to prevent MODS in the very beginning of critical illness. Insulin improves skeletal muscle blood flow which means improvement of endothelial function (78). Integrating knowledge of how to better ventilate, offer nutrition and avoid sepsis and MODS depends on education and awareness of this new entity - CCI.

## **CONCLUSION**

CCI is a distinct status of critically ill patients and is characterized by prolonged hospital stay, high cost and high mortality, the last being more evident after ICU discharge. Age, overweight, obesity and previous chronic diseases were no predisposition to CCI. According to the logistic regression we developed, the four best predictors for the development of CCI are length of hospital stay prior to ICU admission, hyperglycemia, MV and inadequate calorie-protein intake. These variables should be evaluated in a multicenter

study analyzing its efficiency in early detection of patients who may develop CCI and submit them to differentiated treatment protocols to check whether these measures reduce the incidence of CCI, improve outcome and reduce costs.

## REFERENCES

1. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:461-76.
2. Nelson JE, Kinjo K, Meier DE, Ahmad K, Morrison RS. When critical illness becomes chronic: informational needs of patients and families. *J Crit Care* 2005;20:79-89.
3. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-34.
4. Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:509-28.
5. Mechanick JI, Brett EM. Nutrition support of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:597-618.
6. Mechanick JI, Brett EM. Endocrine and metabolic issues in the management of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:619-41.
7. Mechanick JI, Brett EM. Nutrition and the chronically critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:33-9.
8. Lorin S, Nierman DM. Critical illness neuromuscular abnormalities. *Crit Care Clin* 2002;18:553-68.
9. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:381-90.
10. Spicher JE, White DP. Outcome and function following mechanical ventilation. *Arch Intern Med* 1987;147:421-5.
11. Nierman DM. A structure of care for the chronically critically ill. *Crit Care Clin* 2002;18:477-91.

12. Estenssoro E, Reina R, Canales HS, et al. The distinct clinical profile of chronically critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 2006;10:R89.
13. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2007;11:R55.
14. Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1568-73.
15. Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med* 2004;32:1527-34.
16. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG, O'Toole E, Montenegro H. Trial of a Disease Management Program to Reduce Hospital Readmissions of the Chronically Critically Ill. *Chest* 2005;128:507-17.
17. Cox CE, Carson SS, Lindquist JH, et al. Differences in one-year health outcomes and resource utilization by definition of prolonged mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11:R9.
18. Merlani P, Chenaud C, Mariotti N, Ricou B. Long-term outcome of elderly patients requiring intensive care admission for abdominal pathologies: survival and quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:530-7.
19. Lipsett PA, Swoboda SM, Dickerson J, et al. Survival and Functional Outcome After Prolonged Intensive Care Unit Stay. *Ann Surg* 2000;231:262-8.
20. Nierman DM, Nelson JE, (EDs). Chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002;18:461-715.
21. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson SS, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRG consensus conference. *Chest* 2005;128:3937-54.
22. Gracey DR, Viggiano RW, Naessens JM, Hubmayr RD, Silverstein MD, Koenig GE. Outcomes of patients admitted to a chronic ventilator-dependent unit in an acute-care hospital. *Mayo Clin Proc* 1992;67:131-6.

23. Gillespie DJ, Marsh HM, Divertie MB, Meadows JAr. Clinical outcome of respiratory failure in patients requiring prolonged (greater than 24 hours) mechanical ventilation. *Chest* 1986;90:364-9.
24. Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto V, Farias A, Goldwasser R. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica: desmame e interrupção da ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* 2007;33:S128-S36.
25. King C, Moores LK. Controversies in mechanical ventilation: When should a tracheotomy be placed? *Clin Chest Med* 2008;29:253-63.
26. Blot F, Similowski T, Trouillet J-L, et al. Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1779-87.
27. Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, Redelmeir DA. The effect of tracheostomy timing during critical illness on long-term survival. *Crit Care Med* 2008;36:2547-57.
28. Kaarlola A, Tallgren M, Pettila V. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted life-years among critically ill elderly patients. *Crit Care Med* 2006;34:2120 - 6.
29. Peake SL, Moran JL, Ghelani DR, Lloyd AJ, Walker MJ. The effect of obesity on 12-month survival following admission to intensive care: A prospective study. *Crit Care Med* 2006;34:2929-39.
30. Bagshaw S, Webb S, Delaney A, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 2009;13:R45.
31. Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Draper AD. Predicting the duration of mechanical ventilation: the importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996;110:469-79.
32. Sapijaszko MJA, Brant R, Sandham D, Berthiaume Y. Nonrespiratory predictor of mechanical ventilation dependency in intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* 1996;24:601-7.
33. Honarmand A, Safavi M, Moradi D. The use of infection probability score and sequential organ failure assessment scoring systems in predicting mechanical ventilation requirement and duration. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:440-7.

34. McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: Towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism* 2003;52:10-6.
35. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behavior* 2003;43:2-15.
36. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2008;29:617-25.
37. Colin G, Annane D. Corticosteroids and human recombinant activated protein C for septic shock. *Clin Chest Med* 2008;29:705-12.
38. Van der Poll T, Barber AE, Coyle SM, Lowry SF. Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3604-6.
39. Singer P, Shapiro H, Theilla M, Anbar R, Singer J, Cohen J. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med* 2008;34:1580-92.
40. Yaqoob P. Fatty acids and the immune system: from basic science to clinical applications. *Proc Nutr Soc* 2004;63:89-104.
41. Van der Poll T, Lowry SF. Epinephrine inhibits endotoxin-induced IL-1 beta production: roles of tumor necrosis factor-alpha and IL-10. *Am J Physiol* 1997;273:R1885-90.
42. Van der Poll T, Jansen J, Endert E, Sauerwein HP, Van Deventer SJH. Noradrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and interleukin 6 production in human whole blood. *Infect Immun* 1994;62:2046-50.
43. Avall A, Hyllner M, Bengtson JP, Carlsson L, Bengtsson A. Postoperative Inflammatory Response after Autologous and Allogeneic Blood Transfusion. *Anesthesiology* 1997;87:511-6.
44. Williams AP, Gettinger A. Transfusion therapy in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:127-31.
45. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas

- hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood* 2008;112:82-9.
46. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol* 2005;175:6257-63.
47. Brower RG. Consequences of bed rest. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl):S422-S8.
48. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-51.
49. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
50. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
51. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 2009;37:3001-9.
52. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
53. Jonghe B, Lacherade J-C, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl):S309-S15.
54. Rennie MJ. Anabolic resistance in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl):S398-S9.
55. Hough CL. Neuromuscular sequelae in survivors of acute lung injury. *Clin Chest Med* 2006;27:691-703.
56. DeRuisseau KC, Kavazis AN, Deering MA, et al. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2005;98:1314-21.
57. Jubran A. Critical illness and mechanical ventilation: effects on the diaphragm. *Respir Care* 2006;51:1054-61.

58. DeRuisseau KC, Shanelly RA, Akunuri N, et al. Diaphragm Unloading via Controlled Mechanical Ventilation Alters the Gene Expression Profile. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1267-75.
59. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36:2238-43.
60. Needham DM, Truong AD, Fan E. Technology to enhance physical rehabilitation of critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl):S436-S41.
61. Chambers MA, Moylan JS, Reid MB. Physical inactivity and muscle weakness in the critically ill. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl):S337-S46.
62. Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of Systemic Oxygen Delivery in the Treatment of Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
63. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
64. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased Mortality Associated with Growth Hormone Treatment in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-92.
65. Brem H, Nierman DM, Nelson JE. Pressure ulcers in the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:683-94.
66. Ghignone M, Quintin L. Malnutrition and respiratory function. *Int Anesthesiol Clin* 1986;24:65-74.
67. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: Frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29:1955-61.
68. Griffiths RD, Bongers T. Nutrition support for patients in the intensive care unit. *Postgrad Med J* 2005;81:629-36.
69. Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, Mitchell CJ, MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition* 2001;17:1-12.



70. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN* 2009;33:277-316.
71. Nasraway SA, Button GJ, Rand WM, Hudson-Jinks T, Gustafson M. Survivors of catastrophic illness: Outcome after direct transfer from intensive care to extended care facilities. *Crit Care Med* 2000;28:19-25.
72. Dewar DM, Kurek CJ, Lambrinos J, Cohen IL, Zhong Y. Patterns in costs and outcomes for patients with prolonged mechanical ventilation undergoing tracheostomy: an analysis of discharges under diagnosis-related group 483 in New York state from 1992 to 1996. *Crit Care Med* 1999;27:2640-7.
73. Abelha FJ, Castro MA, Landeiro NM, Neves AM, Santos CC. Mortalidade e o tempo de internação em uma unidade de terapia intensiva cirúrgica. *Rev Bras Anesthesiol* 2006;56:34-45.
74. Nelson JE, Mercado AF, Camhi SL, et al. Communication about chronic critical illness. *Arch Intern Med* 2007;167:2509-15.
75. Zilberberg MD, Luippold RS, Sulsky S, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med* 2008;36:724-30.
76. Nelson JE. Palliative care of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18:659-81.
77. Scheinhorn DJ, Chao DC, Stearn-Hassenpflug M. Liberation from prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2002;18:569-95.
78. Zuran I, Poredos P, Skale R, Voga G, Gabrscek L, Pareznik R. Intensive insulin treatment improves forearm blood flow in critically ill patients: a randomized parallel design clinical trial. *Critical Care* 2009;13:R198.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No final do século IXX e início do século XX ocorreram progressos em relação à compreensão das doenças e uma necessidade de desenvolver o atendimento ao paciente mais grave, com elevado risco de morte. Surge, então, a necessidade de uma estrutura de maior eficiência para tratar e monitorar estes indivíduos: nascem as unidades de terapia intensiva. Graças a elas aumentaram o conhecimento para o tratamento de condições críticas e consequente melhora da sobrevida, principalmente para aqueles que eram vítimas de trauma.

Com o passar das décadas outros desafios surgiram, e o inevitável estímulo a progressão do conhecimento. Foram desenvolvidas novas terapias, mais tecnologia e, em consequência, uma maior complexidade no manejo destes pacientes. Desta maneira surgem os médicos intensivistas e profissionais de outras áreas, principalmente enfermeiros, fisioterapeutas e nutricionistas, com atuação focada na recém denominada terapia intensiva, capazes de oferecerem a melhor assistência possível ao doente conhecido como crítico.

Muito desta tecnologia e conhecimento realmente salvaram vidas. Contudo, no final do século XX e início deste século, observou-se o surgimento de um tipo de paciente que passava a depender de toda essa tecnologia para sua sobrevivência. Forjou-se, então, uma denominação distinta, para diferenciá-los do grupo até então usual destas unidades de tratamento: “doentes críticos crônicos” (que em suas listas de problemas também passa a ser enumerado o diagnóstico “doença crítica crônica”). Estes pacientes formam um dos paradigmas atuais da terapia intensiva, caracterizando-se por apresentarem uma elevada permanência hospitalar, alta taxa de mortalidade e elevado custo.

Muitos estudos têm avaliado este novo tipo de paciente nas unidades de terapia intensiva. Muito já aprendemos a respeito deles: presença de desnutrição, fraqueza muscular, imunossupressão, perda dos pulsos de vários sistemas hormonais e uma necessidade permanente de algum tipo de suporte ou maior vigilância. Neste contexto esse estudo agrega conhecimentos. O mais importante deles talvez seja o fato de ser possível o seu reconhecimento

precoce, o que nos oferece a chance de construir uma terapia mais adequada, buscando ou reverter o processo que encaminha à cronicidade, ou abreviá-la, melhorando o desfecho desta população. Acreditamos ter demonstrado que a concomitância de algumas variáveis se associa ao surgimento da doença crítica crônica. Uma delas já está presente na internação e outras se manifestam nos primeiros dias de curso na unidade de terapia intensiva (UTI). São elas: internação hospitalar prolongada prévia ao ingresso na UTI, ventilação mecânica nos primeiros 4 dias, presença de hiperglicemia nos primeiros 4 dias e ingestão calórica insuficiente em um ou mais dias na primeira semana. Como se pode observar, em três delas podemos intervir: controle adequado da glicemia, oferta de uma terapia nutricional adequada e a oferta de suporte ventilatório seguro, breve, associado a uma preocupação em manter o trofismo muscular. Estas variáveis devem ser estudadas em um novo ensaio clínico, multicêntrico, testando sua eficiência em redefinir precocemente o curso da terapia dos doentes que a apresentam e checar se este manejo diferenciado diminui a incidência de doença crítica crônica ou melhora o desfecho em longo prazo dos doentes que a desenvolve.

## **ANEXOS**

## APPENDIX A

APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA

SISNEP – SISTEMA NACIONAL DE ÉTICA E PESQUISA

[www.saude.gov.br/sisnep](http://www.saude.gov.br/sisnep)

Título do Projeto de Pesquisa
Verificar o perfil epidemiológico do paciente de prolongada internação em centro de terapia intensiva em hospital geral privado
Situação Data Inicial no CEP Data Final no CEP Data Inicial na CONEP Data Final na CONEP
Aprovado no CEP 05/11/2007 16:00:37 17/12/2007 15:38:28
Descrição Data Documento Nº do Doc Origem
3 - Protocolo Aprovado no CEP 17/12/2007 15:38:27 Folha de Rosto 206/07 CEP
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List) 05/11/2007 16:00:37 Folha de Rosto 0067.0.111.000-07 CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet 05/11/2007 11:46:23 Folha de Rosto FR164857 Pesquisador

## APPENDIX B- DEFINITION OF CLINICAL SCENARIOS AND SCORES

PARAMETERS	DEFINITION
Chronic pulmonary obstructive disease (COPD)	Documented flow restriction with spirometry and associated clinic condition
Cardiac insufficiency	Echocardiography or scintigraphy demonstrating an ejection fraction <40%
Ischemic heart disease	Proper documentation functional and structural or prior myocardial infarction
Cirrhosis	Documented by liver biopsy
Impaired renal function	Baseline serum creatinine greater than 1.5 mg%
Neuromuscular dysfunction	Patients with major functional limitations secondary sequelae of stroke; paraplegia; quadriplegia; primary myopathy; degenerative diseases of the central nervous system determinants of muscle dysfunction
Severe psychiatric abnormalities	Severe bipolar disorder, major depression, illicit drug use and schizophrenia
Dementia	Significant cognitive disabilities registered or documented in the medical record, associated with degenerative diseases of the central nervous system or sequelae of stroke
Diabetes	Fasting glucose greater than 125 mg% or greater than 199mg% 2h after the ingestion of 75g of glucose
Hyperglycemia	Glucose levels greater than 160mg%
BMI	Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )
Sepsis	2 SIRS criteria associated with proven or very probable infection
SIRS: systemic inflammatory response syndrome	Two or more of the following: Body temperature less than 36°C or greater than 38°C; heart rate greater than 90 beats per minute; tachypnea, with greater than 20 breaths per minute or, an arterial partial pressure of carbon dioxide less than 32 mmHg; white blood cell count less than 4000 cells/mm <sup>3</sup> or greater than 12,000 cells/mm <sup>3</sup> or the presence of greater than 10% immature neutrophils (band forms)
ARDS: acute respiratory distress syndrome	Bilateral diffuse infiltration seen in conventional lung radiography, pulmonary edema dependent on the increased vascular permeability (no absolute blood volume overload or congestive heart failure) and decreased blood oxygenation (ratio between partial pressure of oxygen in arterial blood and inspired oxygen fraction - PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> - less than 200
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (Vincent JL et al.Intensive Care Med.1996;22:707-710)
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
Ventilatory dysfunction	Defined conform SOFA score
Hemodynamic dysfunction	Defined conform SOFA score
Coagulation dysfunction	Defined conform SOFA score
Hepatic dysfunction	Defined conform SOFA score
Renal dysfunction	Defined conform SOFA score
Neurologic dysfunction	Defined conform SOFA score
Gastrointestinal dysfunction	Inability to initiate or maintain enteral nutrition therapy, gastrointestinal bleeding secondary to stress

## APPENDIX C - COLLECTED AND MONITORED DATA

Name	Serum creatinine > 2mg/dL day 1 e 8
Age	Hepatic dysfunction <sup>†</sup>
Gender	Hemodynamic dysfunction <sup>†</sup>
Identification data*	High dose vasopressor day 1 and 8
Diagnosis in ICU admission	Platelet dysfunction <sup>†</sup>
Pre-ICU length of stay	Platelet < 10 <sup>5</sup> days 1 and 8
Previous chronic diseases	Metabolic acidosis <sup>†</sup>
BMI	Gastrointestinal dysfunction <sup>†</sup>
Readmission after ICU discharge	Neurologic dysfunction <sup>†</sup>
Surgery	Glasgow score < 10 days 1 and 8
Neurosurgery	Pneumonia associated to MV <sup>‡</sup>
APACHE II score	Nil by mouth <sup>†</sup>
SOFA score <sup>†</sup>	Enteral nutrition <sup>†</sup>
Capillary glucose <sup>†</sup>	Parenteral nutrition <sup>†</sup>
Sepsis <sup>†</sup>	Insufficient caloric intake <sup>†</sup>
MV <sup>‡</sup>	Intravenous sedation <sup>†</sup>
Hemodialysis <sup>†</sup>	Cardiopulmonary resuscitation
Corticosteroid <sup>†</sup>	Pressure ulcer
Intravenous insulin use <sup>†</sup>	Adverse effect <sup>§</sup>
Vasopressor and/or inotropic <sup>†</sup>	Do not resuscitate order
Blood and his products use <sup>†</sup>	ICU length of stay <sup>†</sup>
Ventilatory dysfunction <sup>†</sup>	Hospital length of stay
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200mmHg day 1 and 8	Survival or death
Renal dysfunction <sup>†</sup>	Hospitalization costs

ICU: intensive care unit; BMI- body mass index (kg/m<sup>2</sup>); APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment; MV: mechanical ventilation; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>- partial pressure of oxygen/inspired fraction of oxygen ratio; \*: registration records, payer (health care provider or private), bed number; †: variables measured between days 1 and 8; ‡: values measured daily between days 1 and 8, also registered if were remained impaired after day 8, or started late (after day 8) and the total number of days with the abnormal variable; §: accidental loss of probes or drains and accidental extubation.