

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

AVALIAÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES  
CRÍTICOS CRÔNICOS COMPARANDO DUAS DEFINIÇÕES EM UMA  
COORTE HISTÓRICA

Diego Silva Leite Nunes

Porto Alegre

2014

## CIP - Catalogação na Publicação

SILVA LEITE NUNES, DIEGO

AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA E FATORES ASSOCIADOS EM  
PACIENTES CRÍTICOS CRÔNICOS COMPARANDO DUAS DEFINIÇÕES  
EM UMA COORTE HISTÓRICA / DIEGO SILVA LEITE NUNES. --  
2014.

46 f.

Orientador: SILVIA REGINA RIOS VIEIRA.

Coorientador: SÉRGIO HENRIQUE LOSS.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2014.

1. doença crítica crônica. 2. ventilação mecânica  
prolongada. 3. paciente crítico. 4. respiração  
artificial. 5. sobrevida. I. REGINA RIOS VIEIRA,  
SILVIA, orient. II. HENRIQUE LOSS, SÉRGIO, coorient.  
III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES  
CRÍTICOS CRÔNICOS COMPARANDO DUAS DEFINIÇÕES EM UMA  
COORTE HISTÓRICA

Diego Silva Leite Nunes

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvia Regina Rios Vieira

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

Porto Alegre

2014

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Jose Roberto Goldim

Prof. Dr. Edison Capp

Prof. Dr. Márcio Manozzo Boniatti

Prof. Dr. Sérgio de Vasconcellos Baldisserotto

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha família, por tudo que ela representa na minha vida.  
Especialmente à minha esposa e colega de mestrado, Oellen Stuani Franzosi.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Professora Silvia Vieira pela orientação, paciência, atenção e dedicação.  
Agradeço à Dra. Roselaine Pinheiro pela prestatividade e pela extrema ajuda na coleta dos dados e orientação.  
Agradeço ao MD Sérgio Henrique Loss, colaborador e padrinho, pela motivação e pelas orientações.  
Agradeço ao Dr. Cassiano pela prestatividade, viabilizando a execução deste estudo.  
Agradeço à Dra. Bruna Genro pela disponibilidade e auxílio com a análise e orientação para adequação do projeto às questões éticas.  
Agradeço à minha maior parceira nessa aventura, minha esposa Oellen Stuani Franzosi, pela paciência e notável ajuda.  
Enfim, agradeço a Deus por tudo.

## RESUMO

**Base teórica:** O avanço no conhecimento e a introdução de tecnologias mais sofisticadas para o cuidado do paciente crítico trouxeram importante incremento na sobrevivência deste grande grupo de pacientes. Por outro lado, existe um estrato de pacientes que sobrevivem à condição crítica aguda, porém permanecem dependentes de algum tipo de suporte de manutenção da vida por longos períodos. A doença crítica crônica (DCC) como é conhecida, apesar de descrita desde a década de 80, ainda não possui um critério de definição claro, levando a divergências nos resultados de estudos e prejudicando o avanço em pesquisas que investigam estratégias de tratamento.

**Objetivo:** Avaliar a sobrevivência e fatores associados à DCC em uma população de pacientes críticos comparando dois critérios de diagnóstico desta condição.

**Metodologia:** Coorte histórica com avaliação de variáveis clínicas e desfechos durante a internação hospitalar em uma população de doentes críticos de uma única unidade de tratamento intensivo (UTI). Os pacientes foram alocados em três grupos, dois com critérios de DCC definidos por  $\geq 14$  ou  $\geq 21$  dias de ventilação mecânica (VM) e um terceiro grupo de pacientes críticos agudos ( $< 14$  dias de VM). Recrutamento e alocação foram feitos através de um banco de dados institucional e dos registros hospitalares das internações ocorridas de janeiro de 2007 a dezembro de 2010.

**Resultados:** No período analisado ocorreram 3.023 internações na UTI, 2.783 apresentavam os critérios de inclusão e compuseram a análise final. Em relação ao tempo de VM, 163 pacientes apresentaram  $\geq 14$  dias e 89  $\geq 21$  dias. A mortalidade hospitalar e na UTI foi inferior no grupo de pacientes críticos agudos quando comparado com os dois grupos de DCC ( $\geq 14$  e  $\geq 21$  dias de VM) (16.3% *versus* 55.8% e 58.4%  $p < 0.001$ ; 10.6% *versus* 47.3% e 53.9%  $p < 0.001$  respectivamente). Quando comparados os dois grupos de DCC ( $\geq 14$  e  $\geq 21$  dias de VM), não houve diferença estatisticamente significativa para mortalidade hospitalar e na UTI (57.2% *versus* 58.4%  $p = 0.5$ ; 39.2% *versus* 53.9%  $p = 0.18$  respectivamente). O pequeno

número de pacientes em cada grupo pode ter limitado o poder das análises. Ambos os grupos de DCC tiveram escores de gravidade mais altos, desenvolveram mais complicações na UTI, apresentaram maior tempo de internação hospitalar e mortalidade quando comparados aos críticos agudos.

**Conclusão:** O estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa quanto às características e desfechos clínicos entre as duas definições de DCC. Por outro lado, mostrou que os dois grupos de DCC apresentaram desfechos piores quando comparados com os pacientes críticos agudos. Estes resultados justificam o uso do critério de  $\geq 14$  dias de VM para a identificação mais precoce dos doentes críticos crônicos.

**Palavras-chave:** paciente crítico, respiração artificial, ventilação mecânica prolongada, traqueostomia, doença crítica crônica, paciente crítico crônico, sobrevida, mortalidade.

## ABSTRACT

**Theoretical basis:** Progress in knowledge and the introduction of more advanced technologies for critical patient care brought about an important increase in the survival of this large group of patients. On the other side, there exists a subset of patients who survive their acute critical illness, but they remain dependent on some kind of life support for long periods. Despite being described since the 1980s, the chronic critical illness (CCI) has still not been clearly defined. This situation led to divergent studies' results and jeopardized the progress in research focused on treatment strategies for CCI.

**Objective:** To assess the survival and CCI-associated factors in a population of critically ill patients comparing two diagnostic criteria of this condition.

**Methodology:** Historical cohort study assessing clinical variables and outcomes during hospital stay, in a population of critically ill patients of a single intensive care unit (ICU). The patients were divided into three groups, two of these with different criteria of CCI, defined by  $\geq 14$  or  $\geq 21$  days of mechanical ventilation (MV), and a third group with acutely critically ill patients (less than 14 days of MV). The recruitment and allocation were carried out through an institutional database and medical records of admissions occurred from January 1, 2007 to December 31, 2010.

**Results:** In the study period 3,023 ICU admissions occurred, 2,783 met the inclusion criteria and made part of the final analysis. As far as MV days are concerned, 163 patients had  $\geq 14$  days and 89  $\geq 21$  days. Hospital and ICU mortality were lower in the group of acutely critically ill patients compared with the two CCI groups ( $\geq 14$  days and  $\geq 21$  MV days) (16.3% versus 55.8% and 58.4%  $p < 0.001$ ; 10.6% versus 47.3% and 53.9%  $p < 0.001$  respectively). The comparative analysis between the two CCI groups ( $\geq 14$  days and  $\geq 21$  MV days, respectively) was not statistically significant for hospital and ICU mortality (57.2% versus 58.4%  $p = 0.5$ ; 39.2% versus 53.9%  $p = 0.18$ , respectively). The small number of patients in the two groups may have limited the power of analyzes. Both CCI groups had higher severity scores, developed more ICU complications, showed higher hospital length of stay and mortality when compared with the acutely critically ill patients.

**Conclusion:** This study did not show significant difference between the two CCI definitions regarding characteristics and clinical outcomes. However, it showed that both groups had worse outcomes when compared with the acutely critically ill patients. This result justifies the use of the CCI criteria of  $\geq 14$  days of MV for earlier identification of this subset of patients.



**Keywords:** critically ill patient, artificial respiration, prolonged mechanical ventilation, tracheostomy, chronic critical illness, chronically critically ill patient, survival, mortality.

**LISTA DE FIGURAS**

## DISSERTAÇÃO

Figura 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas.....16

Figura 2: Marco teórico do estudo.....22

## ARTIGO

Figure 1: Flow diagram of study participants.....36

## LISTA DE TABELAS

### DISSERTAÇÃO

Tabela 1: Conceitos de doença crítica crônica ao longo dos anos.....14

### ARTIGO

Table 1: Clinical characteristics of CCI compared to non-CCI patients..... 37

Table 2: Outcomes of CCI compared to non-CCI patients.....38

Table 3: Comparison of clinical characteristics between two groups  
of CCI patients.....39

Table 4: Comparison of outcomes between two Groups of CCI patients.....40

Table 5: Predictors of CCI in multivariable analyses.....40

## LISTA DE ABREVIATURAS

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ARDS: acute respiratory distress syndrome

ARF: acute renal failure

CCI: chronic critical illness

CRP: cardiopulmonary resuscitation

DCC: doença crítica crônica

EN: enteral nutrition

HD: hemodiálise convencional

HDVVC: hemodiálise venovenosa contínua

IV: intravenous

MV: mechanical ventilation

PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica

PN: parenteral nutrition

PCR: parada cardiorrespiratória

SARA: síndrome da angústia respiratória aguda

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

UTI: Unidade de tratamento intensivo

VM: ventilação mecânica

VMP: ventilação mecânica prolongada

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3. MARCO TEÓRICO.....	23
4. JUSTIFICATIVA.....	24
5. OBJETIVOS.....	25
5.1 OBJETIVO GERAL.....	25
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
7. ARTIGO.....	31
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	49

## 1. INTRODUÇÃO

A Medicina Intensiva teve seu início na década de 50, em Copenhagen, durante a epidemia de Poliomielite. Nesta ocasião, os pacientes que evoluíam com comprometimento bulbar pela doença e consequente depressão respiratória eram ventilados manualmente por profissionais de saúde que se revezavam para atender os pacientes sem interromper o suporte respiratório. Neste mesmo período foi fabricado o primeiro respirador artificial, que consistia em uma cápsula de ferro hermeticamente fechada em que o paciente ficava com o tronco e os membros dentro do aparelho, e a cabeça fora do dispositivo. Por pressão negativa aplicada dentro da cápsula, no mesmo número de vezes em que se desejava manter a frequência respiratória, o tórax era expandido <sup>1</sup>. Em 1953, o anestesista Bjor Ibsen introduziu o conceito de ventilação mecânica (VM) por pressão positiva como conhecemos hoje, e criou a primeira Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) da Europa <sup>1</sup>.

Desde então, essas unidades vem crescendo em número e em complexidade pelo mundo. Os pacientes que necessitam internar na UTI são chamados de pacientes críticos e tem nestas unidades, o suporte para as disfunções orgânicas enquanto a causa base da disfunção é diagnosticada e tratada. Passados 60 anos de especialidade, saímos de UTIs que eram capazes de tratar disfunção respiratória de causa central, como na poliomielite, para UTIs complexas com profissionais de saúde especializados, com capacidade de dar suporte a várias disfunções orgânicas simultaneamente no mesmo paciente <sup>2,3</sup>.

O avanço no conhecimento da especialidade e a introdução de tecnologias mais sofisticadas para o cuidado do paciente crítico trouxeram importante incremento na sobrevida deste grande grupo de pacientes <sup>4</sup>. Por outro lado, existe um estrato de pacientes que sobrevivem à condição crítica aguda, porém permanecem dependentes de algum tipo de suporte de manutenção da vida por longos períodos <sup>4, 5</sup>. Essa condição é chamada de doença crítica crônica (DCC). Apesar de haver descrição deste grupo de pacientes desde a década de 80, o conhecimento a respeito das características desta população, de seus fatores de risco, da mortalidade em longo prazo e principalmente da capacidade física funcional, do dano cognitivo, do retorno à atividade econômica após a alta hospitalar, bem como de estratégias de abordagem

para evitar tais desfechos ainda é pouco estudada e os resultados são variados conforme o centro estudado<sup>6, 7, 8</sup>.

Um fator que dificulta a evolução de pesquisas neste grupo de pacientes é o grande número de definições de DCC<sup>7</sup>. Observa-se as definições de DCC ao longo dos anos na tabela 1 extraída e modificada de Wiencek C e Winkelman C no artigo de revisão *Chronic Critical Illness: prevalence, profile and pathophysiology*. Em geral, os critérios usam o tempo de dependência de suporte ventilatório na tentativa de definir de forma mais objetiva o diagnóstico de DCC. No entanto, esta condição é mais abrangente e não deve ser abordada como um critério absoluto<sup>9</sup>. O doente crítico crônico apresenta também uma série de alterações metabólicas como perda de massa magra, aumento de gordura corporal e edema. Essas alterações associadas à miopatia e à neuropatia contribuem para perda de força muscular. Além disso, têm sido associadas à doença metabólica óssea e alterações hormonais. Associa-se ainda à DCC, alterações neurológicas como coma, *delírium* e depressão. Por todas estas características, pacientes com DCC são pacientes com internações caracteristicamente prolongadas, com alto custo e com poucas medidas de intervenção que modifiquem os desfechos desfavoráveis desta população de doentes críticos<sup>10, 11, 12</sup>.

Por outro lado, a característica em comum é a dependência de algum suporte de UTI por longos períodos, mais frequentemente suporte ventilatório. Porém, ainda considerando o critério ventilatório, os resultados dos estudos baseiam-se em diferentes pontos de corte do tempo de ventilação para diagnóstico da DCC<sup>13</sup>. Questiona-se se os critérios para definição de DCC de quatro, quatorze ou vinte e um dias de suporte ventilatório têm o mesmo impacto nos desfechos clínicos dos pacientes e nas variáveis clínicas e se diferem da população de pacientes críticos não crônicos<sup>7, 14</sup>.

Tabela 1: Conceitos de doença crítica crônica ao longo dos anos

Ano	Autor	Conceito
2014	Kahn et al	8 dias ou mais na UTI com uma ou mais entre seis condições: ventilação mecânica, traqueostomia, AVE, TCE, sepse ou ferimentos graves.
2013	Loss et al	14 dias de ventilação mecânica ou traqueostomia por dependência de suporte ventilatório.
2012	Carson et al	21 dias ou mais de ventilação mecânica por pelo menos 6h/dia.
2011	Boniatti et al	Traqueostomia por dependência de suporte ventilatório ou 21 dias ou mais de ventilação mecânica
2008	Zilberberg et al	Suporte ventilatório por causa aguda por tempo maior ou igual a 96h.
2007	Scheinorn et al	Ventilação prolongada por falência respiratória.
2005	MacIntyre et al	Necessidade de ventilação mecânica por 21 dias consecutivos e ou tempo maior ou igual a 6h por dias.
2005	Daly et al	Pacientes necessitando de ventilação mecânica por tempo maior ou igual a 72h que sobrevivem a alta hospitalar.
2004	Nelson et al	Uma síndrome de significativa deteriorização do metabolismo e de funções neuroendócrinas, neuropsiquiátricas e imunológicas. Definida pela realização de traqueostomia por falência de desmame da ventilação mecânica.
2002	Nierman	Pacientes que sobrevivem a doença crítica, mas ficam com significativo comprometimento funcional e dependência de cuidados intensivos de enfermagem e de tecnologia avançada.
2002	Carson and Bach	Pacientes que necessitam de cuidados contínuo e ventilação mecânica prolongada em uma UTI por semana ou meses; 21 dias de UTI indica que as condições mais facilmente reversíveis teriam sido resolvidas.
2000	Nasraway et al	Uma pequena parcela de pacientes de UTI que por causa de doenças subjacentes ou complicações sofrem uma prolongada e complicada evolução. Sobreviventes da doença aguda severamente enfraquecidos frequentemente dependentes de ventilação mecânica ou diálise renal.
1997	Douglas et al	Pacientes que necessitam de e de cuidados intensivos de enfermagem tratamento médico para doença primária; geralmente com estada na UTI de duas semanas.
1985	Girard and Raffin	Pacientes de UTI que não sobrevivem a despeito do extraordinário suporte de vida por semanas a meses.

Extraído e modificado de *Wiencek, C. Winkelman, C. Chronic critical illness: prevalence, profile, and pathophysiology. AACN Adv Crit Care 2010.* UTI, unidade de tratamento intensivo; AVE, acidente vascular encefálico; TCE, traumatismo crânioencefálico.



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura está focada no grupo de pacientes críticos que evolui com dependência prolongada do suporte intensivo da UTI, grupo conhecido como doentes críticos crônicos. Também está focada nas características e nos desfechos mortalidade e tempo internação após diagnóstico da condição crônica. A estratégia de busca envolveu quatro bases de dados: *PubMed*, *LILACS*, *CAPES* e *SciELO*. Os descritores usados foram: (1)*critical illness*, (2)*prolonged mechanical ventilation*, (3)*chronic critical illness*, (4)*the chronically critically ill*, (5)*length of stay*, (6)*mortality* e (7) *characteristics*.

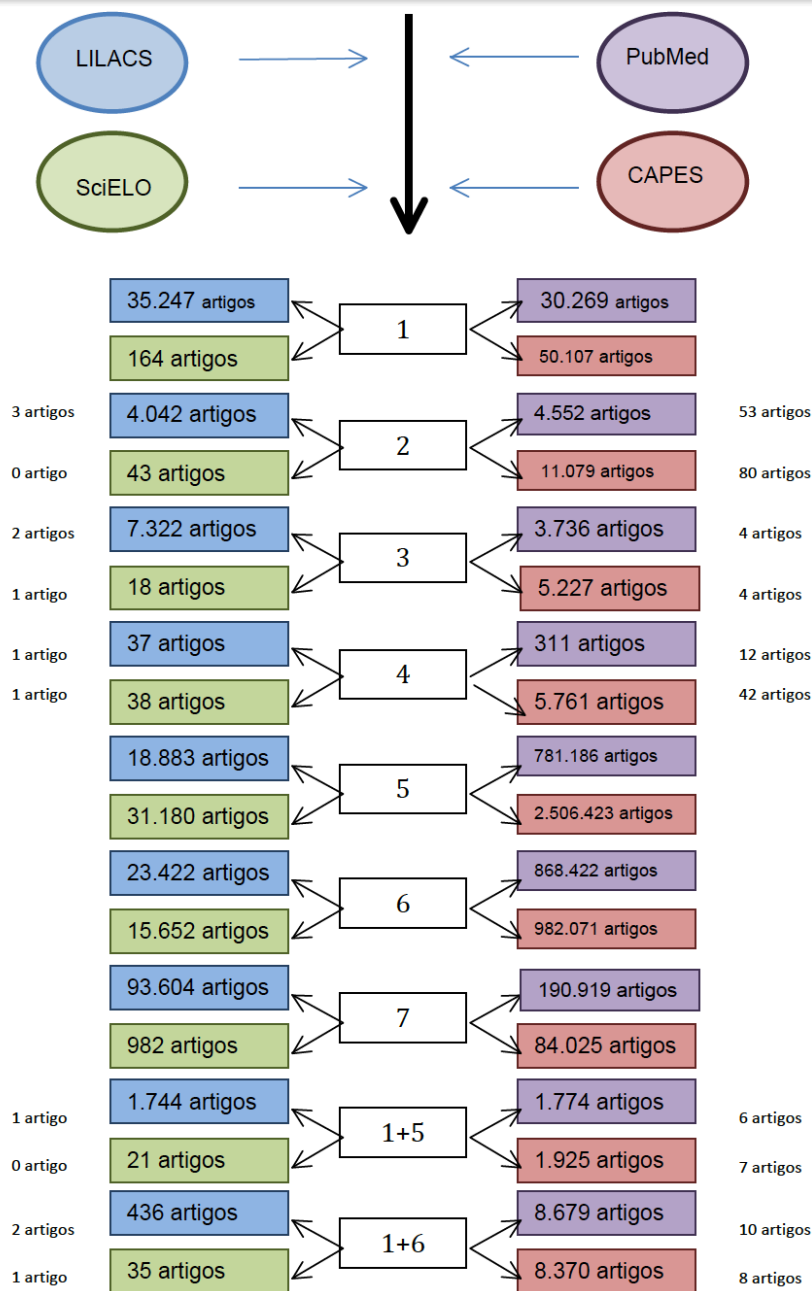
A metodologia de busca está descrita na Figura 1.

O termo doença crítica crônica foi descrito pela primeira vez em 1985 por Girard and Raffin, quando mencionavam pacientes que permaneciam por mais de duas semanas na UTI com necessidade de suporte intensivo<sup>6</sup>.

Desde então, os critérios para definição de paciente crítico crônico têm sido modificados conforme se observa na tabela 1. Porém, apesar dos critérios de diagnóstico serem bastante restritos ao tempo de VM, eles tentam caracterizar da forma mais objetiva um estado clínico em que ocorre uma série de alterações metabólicas, neuroendócrinas e imunológicas, tendo como causa ou consequência a dependência crônica de suporte intensivo, mais frequentemente ventilatório, e desfechos distintos dos doentes críticos com evolução aguda<sup>15,16,17</sup>.

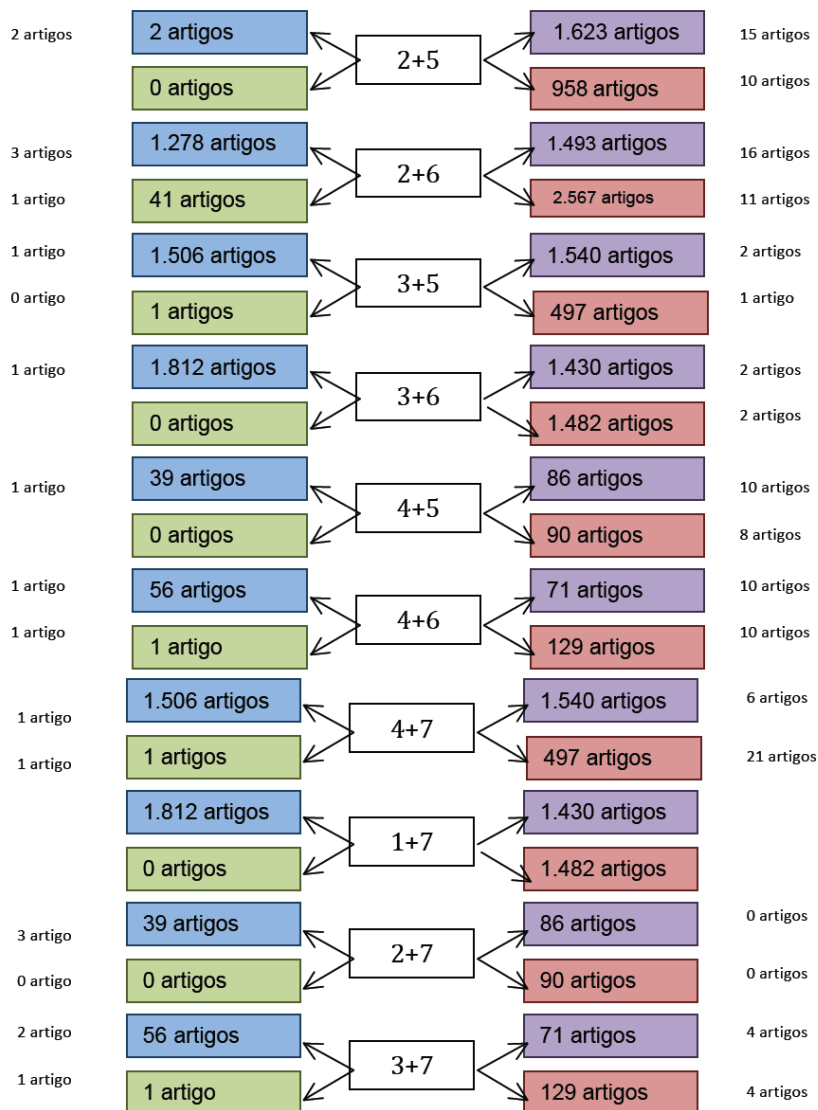
De maneira diferente da doença crítica com evolução aguda, na DCC a persistência do estado inflamatório traz alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário e adrenal, com alterações nos níveis de cortisol sérico e nos níveis de renina, angiotensina e aldosterona, interferindo no metabolismo proteico e ósseo, na composição corporal e no tônus vascular. Como consequência dessas alterações, ocorre retenção hídrica, edema, vasoconstrição da pele e ulcerações. Perda de massa muscular e edema levam à fraqueza e dependência de suporte ventilatório<sup>18,19,20</sup>.

Figura 1: Estratégia de Busca de Referencias Bibliográficas



Em cada box central, os números indicados correspondem aos descritores de fator de estudo: (1)critical illness, (2)prolonged mechanical ventilation, (3)chronic critical illness, (4)the chronically critically ill e aos descritores de desfecho: (5)length of stay e (6)mortality (7) Characteristics. Cada box lateral corresponde a uma base de dados conforme coloração indicativa. Na coluna mais lateral estão descritos quantos artigos foram selecionados em cada busca para leitura e análise na íntegra do manuscrito.

Figura 1: Estratégia de Busca de Referencias Bibliográficas (continuação)



Em cada box central, os números indicados correspondem aos descritores de fator de estudo: (1)critical illness, (2)prolonged mechanical ventilation, (3)chronic critical illness, (4)the chronically critically ill e aos descritores de desfecho: (5)length of stay e (6)mortality (7) Characteristics. Cada box lateral corresponde a uma base de dados conforme coloração indicativa. Na coluna mais lateral estão descritos quantos artigos foram selecionados em cada busca para leitura e análise na íntegra do manuscrito.

Em estudos experimentais realizados com ratos submetidos à VM por tempo prolongado, a análise da ultraestrutura e da atividade mitocondrial de miócitos do diafragma dos animais mostra alterações celulares compatíveis com degeneração, bem como aumento de fatores teciduais induzidos por hipóxia e marcadores de estresse oxidativo<sup>20,21,22,23</sup>. Estratégias para manejo ventilatório, reabilitação respiratória e modelos de tomada de decisão em grupo têm sido descritas para abordagem de pacientes submetidos a períodos prolongados de VM<sup>24,25,26</sup>. Algumas estratégias de

treinamento muscular têm apresentado resultados promissores em amostras pequenas<sup>27,28</sup> assim como estratégias para o cuidado prolongado destes pacientes fora do hospital<sup>29,30</sup>. Entretanto, estratégias de intervir metabolicamente nos fatores que levam à degeneração muscular do diafragma durante a ventilação mecânica prolongada (VMP) testadas em ratos ainda não foram testadas em humanos<sup>31</sup>.

Possivelmente, as alterações de ultraestrutura e de metabolismo do diafragma durante a VM não sejam as únicas causas que levam à persistência da disfunção ventilatória, mas contribuam junto a um conjunto de alterações metabólicas sistêmicas, induzidas pelo estado persistente de inflamação, para a dependência de suporte ventilatório por longos períodos.

Um ponto importante a destacar é a diferença do conceito de VMP para doentes críticos gerais e para doentes críticos em pós-operatório de cirurgias eletivas de grande porte. Nesta última condição, a permanência por mais de 48 a 72 horas em suporte ventilatório já é considerada VMP e um marcador de piores desfechos<sup>32,33</sup>.

Outra característica da DCC é a perda da capacidade de responder a novos insultos, bem como o baixo tônus vagal que atuaria como um contra regulador ao estado de inflamação e também às alterações da imunidade predispondo a novas infecções<sup>18,34</sup>.

Sabe-se que aproximadamente 10% dos pacientes críticos agudos submetidos à VM irão tornar-se crônicos<sup>12</sup>. Existe variação deste percentual pela diferença de critérios entre os estudos. Apesar de a proporção entre críticos agudos e crônicos nas UTIs permanecer a mesma, o número de doentes críticos crônicos vem crescendo, acompanhando a demanda crescente por cuidados intensivos<sup>13,35</sup>.

A DCC está associada à recorrência de episódios de instabilidade, reinfecção, maior incidência de delirium, alterações cognitivas, maior permanência hospitalar, necessidade de cuidadores ou *homecare*, maior ocorrência de reinternações, maior mortalidade hospitalar um ano após a alta, bem como maior custo ao sistema de saúde<sup>36,37</sup>.

O impacto econômico da DCC é substancial, chegando a representar mais de 60% do custo da UTI<sup>38</sup>. Apesar de grande parte das avaliações de custo considerar

como VMP período superior a 96 horas de suporte ventilatório ao invés de quatorze ou vinte e um dias (critérios mais atuais de DCC), o fato de estes pacientes permanecerem mais tempo internados, apresentarem mais reinternações e frequentemente outras disfunções como renal, necessitando de hemodiálise, imprime um custo individual maior, chegando ser a três a quatro vezes maior que o custo dos doentes críticos que não necessitam de VMP<sup>38,39</sup>. Um estudo avaliou o custo médio da internação de pacientes críticos dependentes de suporte ventilatório prolongado encontrando o valor em dólares de \$149.624,00 (\$102.540,00 a \$225.843,00). Nesta coorte, 69% necessitaram de VM por seis meses<sup>40</sup>. Um estudo que avaliou o custo-efetividade da VMP orienta que é necessário ter instrumentos de identificação de pacientes que possam ter desfechos piores para otimizar o valor deste recurso terapêutico<sup>41</sup>. Estratégias de desospitalização e cuidados domiciliares trazem redução de custos, mas nem sempre com impacto nos desfechos da DCC<sup>26,42</sup>. Também se observa significativa prevalência de depressão nos cuidadores de pacientes com DCC após a alta hospitalar<sup>43,44</sup>.

Considerando o impacto da DCC nos desfechos dos pacientes, tentativas de prever a evolução para a cronicidade e seus desfechos têm sido buscadas. Um estudo conduzido por Carson *S e cols.* validou um modelo de predição de mortalidade em pacientes com vinte e um dias ou mais de suporte ventilatório mostrando que os fatores preditores de mortalidade foram: necessidade de vasopressor, hemodiálise, contagem de plaquetas < 150.000 e idade maior ou igual a 50 anos<sup>45</sup>. Em um outro trabalho desenvolvido na cidade de Porto Alegre em 2008 em uma amostra de 456 pacientes, destes 41 (9,3%) críticos crônicos, os fatores de risco associados a esta condição foram necessidade de VM, presença de hiperglicemia nos primeiros quatro dias da internação da UTI, internação prolongada previamente à internação da UTI e oferta calórica abaixo da programada. Também verificou uma mortalidade de 30% neste grupo de pacientes ainda na UTI e 54% de mortalidade hospitalar. Maior tempo de internação e maior custo também foram apresentados<sup>15</sup>.

Uma grande coorte de pacientes com suporte ventilatório prolongado avaliou 817 doentes críticos encontrando piores desfechos no primeiro ano naqueles pacientes mais idosos, com piores índices prognósticos, mais comorbidades e dependentes de

cuidados de enfermagem no momento da internação. Entretanto, o critério de VMP usado foi de 48 horas ou mais de suporte ventilatório<sup>46,47</sup>.

Clark P. A. e Lettieri, C. J em um estudo publicado em 2013 estudaram as variáveis preditivas de VMP no momento da intubação. Usando o critério de 14 dias de suporte ventilatório, observaram que acidose, disfunção renal e taquicardia foram fatores preditores muito específicos<sup>48</sup>.

Nos últimos anos, alguns estudos buscaram avaliar a capacidade funcional deste grupo de pacientes após a alta hospitalar. Combes A *e cols* em um estudo multicêntrico com 17 UTIs avaliou a capacidade funcional em uma população de 141 pacientes críticos crônicos após 57 meses da alta hospitalar. O resultado encontrado foi uma capacidade significativamente inferior quando comparada à população geral do mesmo local<sup>49</sup>.

Montuclard L *e cols* encontraram piores escores de qualidade de vida além de moderada incapacidade funcional em uma população de 30 críticos crônicos utilizando para esta variável o escore Activities of Daily Living<sup>50</sup>. Da mesma forma, Delle Karth G *e cols*, em uma corte retrospectiva, avaliaram a capacidade funcional de 28 pacientes críticos crônicos, dois anos após a alta, e encontraram moderada incapacidade funcional em atividades diárias<sup>51</sup>.

Estudo conduzido na cidade de Porto Alegre avaliou qualidade de vida e capacidade funcional, esta também pelo escore Activities of Daily Living, em uma coorte de pacientes críticos gerais. Não encontrou redução da capacidade funcional após dois anos da alta hospitalar, exceto em pacientes com sequelas neurológicas.

Entretanto, não avaliou separadamente os pacientes com critérios para cronicidade da doença crítica<sup>52</sup>.

Apesar de divergências entre os resultados de vários estudos, existe concordância de que a DCC representa um estado metabólico diferente do doente crítico agudo e que imprime desfechos piores tanto em morbidade e mortalidade, quanto em capacidade funcional e qualidade de vida.

Muitas divergências entre os resultados dos estudos e dificuldades em avançar na investigação das causas da DCC residem na variabilidade dos conceitos desta condição. Desta forma, sabendo que as características da DCC são: maior permanência hospitalar, maior dependência de suporte intensivo, maior morbidade e maior mortalidade, é necessário comparar estes desfechos e as características clínicas desta condição entre os diferentes critérios diagnósticos de DCC em uma mesma população. Assim, talvez iremos observar diferenças entre eles ou que a partir de um ponto de corte de tempo de suporte ventilatório os desfechos são semelhantes. Essa informação pode antecipar o diagnóstico e instigar a equipe médica da UTI a lançar mão de estratégias que tentem intervir na evolução da DCC. Do mesmo modo, a uniformização dos critérios diagnósticos é um passo importante na condução de estudos que busquem estratégias terapêuticas.

### 3. MARCO TEÓRICO

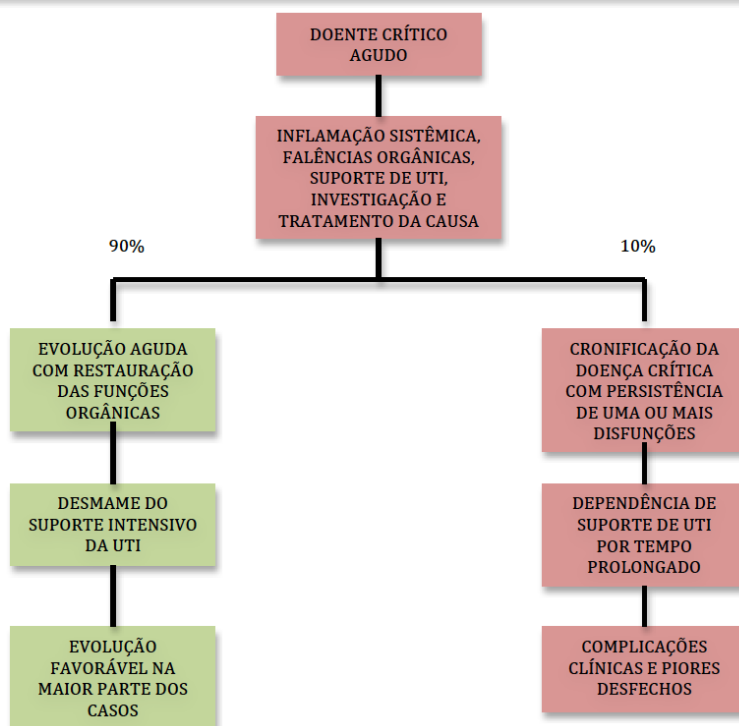
A doença crítica representa um estado de inflamação sistêmica desencadeado por um insulto ao organismo, levando ao comprometimento de órgãos ou sistemas. Neste momento, o paciente necessita de cuidados na UTI para suporte total ou parcial dos sistemas comprometidos enquanto a causa base é investigada e tratada.

Uma vez resolvido o fator desencadeante, a tendência é de esfriamento do quadro inflamatório sistêmico, retomada das funções orgânica e consequente desmame do suporte de UTI.

Entretanto, por motivos ainda pouco conhecidos, um estrato de pacientes apresenta evolução arrastada com persistência da necessidade do suporte intensivo por longos períodos. Esse grupo de pacientes caracteriza-se por apresentar piores desfechos clínicos tanto durante a internação como por longos períodos após a alta hospitalar.

A Figura 2 representa de forma esquemática o marco teórico do estudo.

Figura 2: Marco Teórico do Estudo





#### 4. JUSTIFICATIVA

A DCC é identificada na população de doentes críticos há três décadas. Desde então, sua definição vem mudando à medida que se observa desfechos semelhantes em diferentes conceitos de DCC. Apesar de não haver claro consenso em relação aos critérios diagnósticos, a população de doentes críticos crônicos vem crescendo anualmente, pressionando os serviços de saúde para ampliar os leitos de terapia intensiva na ausência de outra alternativa terapêutica para esta população.

Uma ampla faixa de tempo de suporte ventilatório é usada para conceituar a DCC em diferentes estudos. Aguardar até a terceira semana de suporte ventilatório para iniciar abordagem de pacientes crônicos na terapia intensiva torna o critério diagnóstico bastante específico. Por outro lado, atrasa o início do pequeno número de estratégias de abordagem destes pacientes.

Estudos que busquem comparar diferentes critérios entre si e com a população considerada crítica aguda podem auxiliar na abordagem mais precoce destes pacientes, bem como auxiliar pesquisas básicas em busca da fisiopatologia da DCC.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a sobrevida e fatores clínicos associados à DCC em uma população de pacientes críticos, comparando dois critérios de diagnóstico desta condição.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar os desfechos estudados e variáveis clínicas entre a população de doentes críticos agudos e crônicos.

Identificar os fatores de risco associados à DCC na população em estudo.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med*. 2014 Aug;14(4):376-9.
2. Reisner-Sénélar, L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen's records. *Intensive Care Med* 2011; 31(7): 1084-6.
3. Puri, N. Puri, V. Dellinger, R. P. History of technology in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2009; 25(1): 185-200.
4. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 446–54.
5. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002; 18: 461-76
6. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care* 1985;30:339–347.
7. Wiencek, C. Winkelman, C. Chronic critical illness: prevalence, profile, and pathophysiology. *AACN Adv Crit Care* 2010; 21(1): 44-61
8. Girard, Timothy D. Brain dysfunction in patients with chronic critical illness. *Respiratory Care* 2012; 57(6): 947.
9. Carson, S. S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Resp Care* 2012 57(6): 848-56.
10. Nelson JE, Kinjo K, Meier DE, Ahmed K, Morrison RS. When critical illness become chronic: informational needs of patients and families. *J Crit Care* 2005; 20: 79-89.
11. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms. *J Neuroendocrinol Metab*. 1998; 83: 1827-84.
12. MacIntyre N R. Chronic Critical Illness: The growing Challenge to Health Care. *Respiratory Care* 2012; 57(6):1021-27.
13. Carson S S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Resp Care* 2012; 57(6): 848-56.

14. Boniatti M M, Friedman G, Castilho R H, Vieira S R R, Fialkow L. Characteristics of chronically critically ill patients: comparing two definitions. *Clinics* 2011; 66(4): 701-704.
15. Loss S H, Marchese C B, Boniatti M M, Wawrzoniak I C, Oliveira R P, Nunes L N, Victorino J A. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* 2013 59(3): 241-247.
16. Nierman D. A structure of care for the CCI. *Crit Care Clin.* 2002;18:477–491
17. Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin.* 2002;18: 509–528.
18. Gentile L F, Cuenca A G, Efron P A, Ang D, Bihorac A, McKinley B A, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* Jun 2012; 72(6): 1491–1501.
19. Schuetz P, Muller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrin Metab Clin North Am.* 2006;35:823–838.
20. Bruells C S, Maes K, Rossaint R, Thomas D, Cielen N, Bleilevens C, et al. Prolonged mechanical ventilation alters the expression pattern of angiogenic factors in a pre-clinical rat model. *PLoS One* 2013; 8(8): e70524
21. Kavazis A N, Talbert E E, Smuder A J, Hudson MB, Nelson WB, Powers S K. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(6): 842-50.
22. Bernard N, Matecki S, Py G, Lopez S, Mercier J, Capdevila, X. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Medicine* 2003; 29(1): 111-118.
23. Powers S K, Kavazis A N, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function, *Crit Care Med* 2009; 37(10): S347-53.
24. White A C. Long-term mechanical ventilation: management strategies. *Respir Care* 2012; 57(6): 889-97.
25. Cox C E, Lewis C L, Hanson L C, Hough C L, Kahn J M, White D B, et al. Development and pilot testing of a decision aid for surrogates of patients with prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2012; 30(8): 2327-34.

26. Dermot Frengley J, Sansone GR, Shakya K, Kaner R. Prolonged mechanical ventilation in 540 seriously ill older adults: effects of increasing age on clinical outcomes and survival. *J Am Geriatr Soc* 2007; 62(1): 1-9.
27. Chen SY, Su CL, Wu YT, Wang LY, Wu CP, Wu HD, Chiang LL. Physical training is beneficial to functional status and survival in patients with prolonged mechanical ventilation. *J. Formos. Med. Assoc* 2011; 110(9): 572-579.
28. Chen YH, Lin HL, Hsiao HF, Chou LT, Kao KC, Huang CC, Tsai YH. Effects of exercise training on pulmonary mechanics and functional status in patients with prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 2012; 57(5): 727-34.
29. Campbell G B, Happ M B. Symptom identification in the chronically critically ill. *AACN Adv Crit Care* 2010; 21(1): 64-79.
30. Daly B J, Douglas S L, Kelley C G, O'toole E, Montenegro, H. Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill. *Chest* 2005; 128(2): 507-17.
31. McClung J M, Van Gammeren D, Whidden M A, Falk D J, Kavazis A N, Hudson M B, et al. Apocynin attenuates diaphragm oxidative stress and protease activation during prolonged mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2009; 37(4): 1373-1379.
32. Cislighi F, Condemmi A M, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 3,269 CABG patients. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73(12): 615-21.
33. Cislighi F, Condemmi A M, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 5123 cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26(5): 396-403.
34. Schmidt H, Hoyer D, Wilhelm J, et al. The alteration of autonomic function in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Clin.* 2008;24(1):149–161.
35. Divo M J, Murray S, Cortopassi F, Celli B R. Prolonged mechanical ventilation in Massachusetts: the 2006 prevalence survey. *Resp Care* 2010; 55(12): 1693-8.
36. Carson S, Cox C, Holmes G, Howard A, Carey T. The changing epidemiology of mechanical ventilation: a population-based study. *J Int Care Med.* 2006;21:173–182.

37. Nelson J, Mercado A, Camhi S, et al. Communication about chronic critical illness. *Arch Int Med*. 2007;167(22): 2509–2515.
38. Zilberberg M, deWit M, Pirone J, Shorr A. Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation: implications for health care delivery. *Crit Care Med*. 2008;36:1451–1455.
39. Donahoe M P. Current venues of care and related costs for the chronically critically ill. *Respir Care* 2012; 57(6): 867-86.
40. Bigatello L M, Stelfox H T, Berra L, Schmidt U, Gettings E M. Outcome of patients undergoing prolonged mechanical ventilation after critical illness. *Crit Care Med* 2007; 35(11):2491-7.
41. Cox C E, Carson S S, Govert J A, Chelluri L, Sanders G D. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35(8): 1918-27.
42. Douglas SL, Daly BJ, Kelley CG, O’Toole E, Montenegro H. Chronically critically ill patients: health-related quality of life and resource use after a disease management intervention. *Am J Crit* 2007; 16(5): 447-57.
43. Douglas SL, Daly BJ, Kelley CG, O’Toole E, Montenegro H. Impact of a disease management program upon caregivers of chronically critically ill patients. *Chest* 2005; 128(6): 3925-36.
44. Douglas S L, Daly B J, O’Toole E, Hickman R L. Depression among white and nonwhite caregivers of the chronically critically ill. *J Crit Care* 2010; 25(2): 364.e11-9.
45. Carson SS, Garrett J, Hanson L C, Lanier J, Govert J, Brake M, et al. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2008; 36(7): 2061-9.
46. Chelluri L, Rotondi A J, Sirio C A, Donahoe M P, Pinsky M R, Mendelsohn A B, et al. 2-Month mortality and functional status of critically ill adult patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Chest* 2002; 121(2): 549-558.
47. Chelluri L, Im K A, Belle S H, Schulz R, Rotondi A J, Donahoe M P, et al. Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit care Med* 2004; 32(1): 61-69.

48. Clark PA, Lettieri C J. Clinical model for predicting prolonged mechanical ventilation. *Journal of Critical Care* 2013; 28(5): 880.e1-880.e7
49. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, Chastre J. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring  $\geq 14$  days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2003; 31(5):1373-81.
50. Montuclard L, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Misset B, De Jonghe B, Carlet J. Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit Care Med* 2000; 28(10):3389-95.
51. Delle Karth G, Meyer B, Bauer S, Nikfardjam M, Heinz G. Outcome and functional capacity after prolonged intensive care unit stay. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118(13-14):390-6.
52. Cabral CR, Teixeira C, Oliveira RP, Hass JS, Azzolin KO. Avaliação da mortalidade e qualidade de vida dois anos após a alta do CTI: dados preliminares de uma coorte prospectiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009; 21(1):18-24.

## 7. ARTIGO

### SURVIVAL ASSESSMENT AND ASSOCIATED FACTORS IN CHRONIC CRITICAL ILLNESS PATIENTS COMPARING TWO DEFINITIONS IN A HISTORICAL COHORT STUDY

Autors: Nunes D S L<sup>1</sup>, Oliveira R P<sup>2</sup>, Loss S H<sup>3</sup>, Teixeira C<sup>2</sup>, Franzosi OS<sup>1</sup>, Vieira S R R<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Student of post graduated UFRGS

<sup>2</sup>Professor of School of Medicine of UFCSPA

<sup>3</sup> Doctor of medical team of Intensive Care Unit of HCPA

<sup>4</sup> Professor of School of Medicine of UFRGS



## ABSTRACT

**Theoretical basis:** Progress in knowledge and the introduction of more advanced technologies for critical patient care brought about an important increase in the survival of this large group of patients. On the other side, there exists a subset of patients who survive their acute critical illness, but they remain dependent on some kind of life support for long periods. Despite being described since the 1980s, the chronic critical illness (CCI) has still not been clearly defined. This situation led to divergent studies' results and jeopardized the progress in research focused on treatment strategies for CCI.

**Objective:** To assess the survival and CCI-associated factors in a population of critically ill patients comparing two diagnostic criteria of this condition.

**Methodology:** Historical cohort study assessing clinical variables and outcomes during hospital stay, in a population of critically ill patients of a single intensive care unit (ICU). The patients were divided into three groups, two of these with different criteria of CCI, defined by  $\geq 14$  or  $\geq 21$  days of mechanical ventilation (MV), and a third group with acutely critically ill patients (less than 14 days of MV). The recruitment and allocation were carried out through an institutional database and medical records of admissions occurred from January 1, 2007 to December 31, 2010.

**Results:** In the study period 3,023 ICU admissions occurred, 2,783 met the inclusion criteria and made part of the final analysis. As far as MV days are concerned, 163 patients had  $\geq 14$  days and 89  $\geq 21$  days. Hospital and ICU mortality were lower in the group of acutely critically ill patients compared with the two CCI groups ( $\geq 14$  days and  $\geq 21$  MV days) (16.3% versus 55.8% and 58.4%  $p < 0.001$ ; 10.6% versus 47.3% and 53.9%  $p < 0.001$  respectively). The comparative analysis between the two CCI groups ( $\geq 14$  days and  $\geq 21$  MV days, respectively) was not statistically significant for hospital and ICU mortality (57.2% versus 58.4%  $p = 0.5$ ; 39.2% versus 53.9%  $p = 0.18$ , respectively). The small number of patients in the two groups may have limited the power of analyzes. Both CCI groups had higher severity scores, developed more ICU complications, showed higher hospital length of stay and mortality when compared with the acutely critically ill patients.

**Conclusion:** This study did not show significant difference between the two CCI definitions regarding characteristics and clinical outcomes. However, it showed that both groups had worse outcomes when compared with the acutely critically ill patients. This result justifies the use of the CCI criteria of  $\geq 14$  days of MV for earlier identification of this subset of patients.

Keywords: critically ill patient, artificial respiration, prolonged mechanical ventilation, tracheostomy, chronic critical illness, chronically critically ill patient, survival, mortality.

## INTRODUCTION

Intensive care first appeared during the poliomyelitis epidemics in Europe in 1950s<sup>1</sup>. Since then, intensive care units have grown in number and complexity providing support for several physical dysfunctions while the root cause is investigated and treated<sup>2, 3</sup>. The specialty evolution and the introduction of new technologies led to an important increase in the survival of this large group of patients<sup>4</sup>.

However, there exists a subset of patients who survive their acute critical illness, but they remain dependent on some kind of life support for long periods<sup>4, 5</sup>. Chronic critical illness (CCI), as it is known, represents 5 to 10% of ICU critical patients<sup>6, 7, 8, 9</sup>. These patients show persistent systemic inflammation, a characteristic of critical illness, which leads, over the long term, to metabolic, neuroendocrine and immune changes, which seem to be the cause of CCI prolonged physical dysfunctions, more frequently ventilator dysfunction<sup>7, 10, 11, 12</sup>. Therefore, CCI gives rise to distinct morbidity and mortality, leading to a higher hospital stay and higher hospitalization costs regarding this group of patients when compared with the acute critically ill ones<sup>13, 14, 15, 16</sup>.

A factor that hinders development of research in this regard is the large number of CCI definitions<sup>7, 17</sup>. Generally, criteria use the duration of dependence on ventilatory support in an attempt to define more objectively the diagnosis; nevertheless, no consensus exists about the ventilation period characterizing CCI<sup>14, 17</sup>. Several divergences between study results and the difficulty in moving forward in the investigation of CCI causes lie in the variability of concepts of this condition<sup>18</sup>.

The objective of this study was to compare the survival and clinical factors associated with two CCI criteria applied to an historical cohort of critically ill patients of a large-size ICU of a Brazilian metropolis.

## METHODOLOGY

Population and location of study: all patients admitted from January 1, 2007 to December 31, 2010 in a clinical-surgical ICU of a large-size private hospital in the capital of the State of Rio Grande do Sul, Brazil. The ICU has 31 beds and treats adult patients. It count with a medical team, all of them being intensivists. Another members of the ICU team are also nurses, nursing technicians, nutritionists and physiotherapists, exclusively belonging to the ICU team. Furthermore, the hospital has a medical residency program in intensive care.

Design of the study: historical cohort including all admissions occurred from January 1, 2007 to December 31, 2010. Data were collected from an institutional database and medical records. All cases with discharge in less than 24 hours from ICU admission, definition of treatment limitation and incomplete data that would not allow an assessment of inclusion criteria or outcome variables were excluded.

The use of institutional database was authorized by the study center. The study was evaluated and approved by the Institutional Research Ethics Committee of the proponent institution. The informed consent was waived because no contact being established with patients and family members. When database did not had a studied variable, the group researched in the patient's chart.

Two descriptive analyses were carried out. The first one established as CCI criterion 14 or more days of mechanical ventilation (MV) and the second one 21 or more days of MV. For each analysis, clinical variables and outcomes between acute critically and chronically ill patients were compared. In this first analyses, we did not conduct comparing the two CCI groups included in this study, because they were overlapping.

In the second analyses, we compare two concepts of CCI. We made a categorization in the Cohort into three distinct groups: the first with less than 14 days of VM (non-CCI), the second with 14 to 20 days of MV and an third 21 days or more of VM. In this way, the statistic analysis comparing the two concept of CCI was

possible.

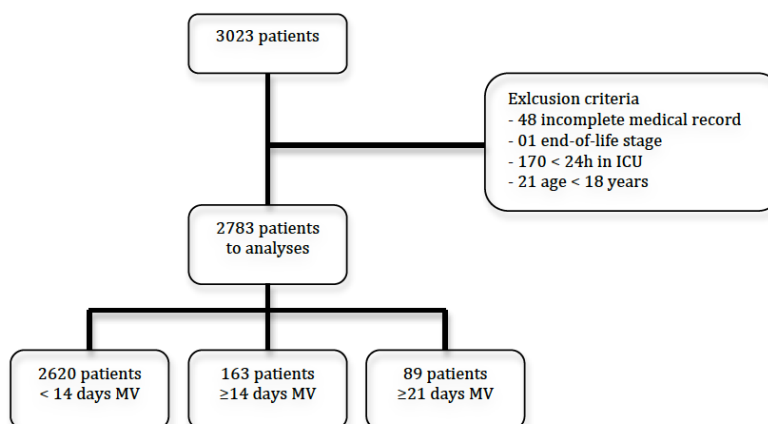
The evaluated clinical variables were: age, gender, origin, type of admission (clinical or surgical), hospital length of stay prior to ICU admission, SOFA, APACHE II, TISS in first 24 hours, number of comorbidities, sepsis at admission, need of vasopressors use, insulin and dialysis, development of polyneuropathy, delirium, sepsis or SARA in ICU. The outcomes were length of stay and mortality in the ICU and in the hospital.

Statistical analysis: normality of variables was tested through the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were compared by using the Mann-Whitney U-test for independent samples due to the variable distribution. Chi-square or Fisher's exact test were used to compare qualitative variable percentages. In order to assess the risk factors associated with the development of CCI, Poisson regression was conducted with robust variances for dichotomous outcomes since a cohort is involved in the study. In building the model, the significance level of  $p < 0.1$  in the univariate analysis was adopted. Statistical analyses were conducted with the support of the Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS), adopting a significance level of 5%.

## RESULTS

In the study period 3,023 ICU admissions occurred. Figure 1 shows the flowchart detailing the selection and allocation of patients. One hundred and seventy patients were excluded because their ICU length of stay was less than 24 hours, or due to treatment limitation decisions. Other 48 patients were excluded because no records were found in the database and in the charts that would provide the inclusion or outcome criteria assessment, while 21 were not included for being under 18 years. Therefore, 2,783 patients were allocated to the final analysis of this cohort. One hundred sixty seven out of these patients were identified with the CCI criterion of fourteen or more MV days and 89 with 21 or more MV days.

**Figure 1: Flow diagram of study patients**



**MV:** mechanical ventilation,  $\geq$ : equal or more than

Table 1 and 2 show clinical characteristics and outcomes of each CCI diagnosis criterion adopted in this study, comparing them with the population of acutely ill patients. It can be observed that, for both criteria, chronically critically ill patients showed longer hospital stay prior to ICU admission, as well as higher severity scores. TISS score in the first 24 hours is also higher, which leads to the assumption of higher degree of nursing care for both groups of chronically critically ill patients.

Table 1: Clinical characteristics of CCI compared to non-CCI patients

Variable	Valid N	Missing (%)	CCI MV 14 dias	CCI MV 21 dias	Non-CCI
N	2783		163	89	2620
Age <sup>1</sup>	2777	6	75 (59 – 83)	75 (57 – 83)	72 (59 – 81)
Gender %male	2783	0	58.9	60.7	53.6
Place before admission	2783	0			
Emergency (%)			24.5	21.3	32.8 <sup>ab</sup>
Ward (%)			39.3	39.3	21.5 <sup>ab</sup>
Another hospital (%)			17.2	13.5	9.1 <sup>a</sup>
Another ICU (%)			0.6	1.1	0.8
Homecare (%)			0.6	1.1	0.3
Home (%)			1.8	3.4	2.9
Operation room (%)			13.5	20.2	28.2 <sup>a</sup>
Hemodinamic room (%)			2.5	1.9	3.8
Radiologic room (%)			0	1.3	0.1
Dialysis (%)			0	0	0.6
Readmission on ICU <24h of discharge (%)	2783	0	4.9	4.5	2.3 <sup>a</sup>
Type of admission	2660	163(5.9)			
Clinical (%)			76.6	74.7	65.1 <sup>a</sup>
Elective surgery (%)			12.3	19.3	27.9 <sup>a</sup>
Emergency surgery (%)			11	6	7 <sup>a</sup>
Num. of comorbidities	2783	0			
None (%)			20.2	18	17
1 (%)			23.9	24.7	25.5
2 (%)			19	20.2	21.6
>2 (%)			36.8	37.1	35.9
Nutrition	2776	7(0.3)			
NP (%)			1.9	2.2	1.1 <sup>ab</sup>
NE (%)			71.6	75.3	21.2 <sup>ab</sup>
NE+PN (%)			4.9	5.5	0.4 <sup>ab</sup>
Oral (%)			14.8	14.6	70.7 <sup>ab</sup>
None (%)			6.8	2.2	6.6 <sup>ab</sup>
APACHE <sup>1</sup>	2248	535(19.22)	20 (18.0 – 24.7)	21 (18.0 – 23.5)	15 (10 – 20) <sup>ab</sup>
SOFA <sup>1</sup>	2777	6(0.21)	5 (3 – 8)	5 (3 – 8)	2 (0 – 5) <sup>ab</sup>
TISS 24h <sup>1</sup>	2755	28(1)	26 (23 – 33)	7 (23 – 32)	15 (13 – 24) <sup>ab</sup>
Sepsis on admission	2781	2(0.1)			
Sepsis (%)			53.4	57.3	20.9 <sup>ab</sup>
Severe sepsis (%)			41.7	46.1	12.3 <sup>ab</sup>
Septic shock (%)			33.1	34.8	9 <sup>ab</sup>
Vasopressor use(%)	2783	0	83.4	89.9	32.4 <sup>ab</sup>
Inotropic use(%)	2783	0	4.6	3.4	3.9
IV insulin protocol (%)	2783	0	13.5	13.5	3.9 <sup>ab</sup>
Dialysis	2783	0			
Conventional (%)			14.7	18	6.3 <sup>ab</sup>
CVVHD (%)			25.2	28.1	4.6 <sup>ab</sup>
Corticoids	2783	0			
None (%)			36.8	31.5	81.3 <sup>ab</sup>
Stress dose (%)			50.9	57.3	13.4 <sup>ab</sup>
High doses (%)			12.3	11.2	5.3 <sup>ab</sup>
During ICU stay					
Polyneuropathy (%)	2781	2(0.1)	28.8	37.1	2.9 <sup>ab</sup>
Delirium (%)			19.6	25.8	9.2 <sup>ab</sup>
Hyperglycemia (%)	2778	5(0.2)	38.9	42	11.9 <sup>ab</sup>
Hypoglycemia (%)	2778	5(0.2)	19.1	23.7	5.7 <sup>ab</sup>
Hypernatremia (%)	2778	5(0.2)	14.8	15.9	2.5 <sup>ab</sup>
Hypertension (%)	2778	5(0.2)	18.5	17	10.3 <sup>a</sup>
Hypotension (%)	2778	5(0.2)	72.8	79.5	27.8 <sup>ab</sup>
Sepsis (%)	2778	5(0.2)	61.1	71.6	10.4 <sup>ab</sup>
ARDS (%)	2778	5(0.2)	9.9	12.5	0.8 <sup>ab</sup>
VAP (%)	2778	5(0.2)	37	43.2	2.5 <sup>ab</sup>
CPR (%)	2783	0	14.1	13.5	3.9 <sup>ab</sup>
ARF (%)	2778	5(0.2)	32.7	35.2	9.8 <sup>ab</sup>
Pressure ulcer (%)	2777	6(0.3)	11.7	13.6	0.8 <sup>ab</sup>
Cateter infeccion (%)	2778	5(0.2)	13	19	1 <sup>ab</sup>
Empirical antibiotic (%)	2778	5(0.2)	16.7	17	4.2 <sup>ab</sup>

a, p< 0.05 in comparisons between CCI by ≥14 days of mechanical ventilation and non-CCI patients

b, p< 0.05 in comparisons between CCI by 21 days of mechanical ventilation and non-CCI patients

1, median, interquartile interval (25-75)

CCI, chronic critically ill; MV, mechanical ventilation; ICU, critical care unit; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score; IV, intra venous; TISS 24h, Therapeutic Intervention Scoring System in the first 24 hours; ARDS, acute respiratory distress syndrome; VAP, ventilator acquired pneumonia; PN, parenteral nutrition; NE, enteral nutrition; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ARF, acute renal failure

Hospitalizations from the ward were more frequent in CCI, while those from the emergency room and operating room were more prevalent for non-chronically critically ill patients.

Chronically critically ill patients of both groups showed a significant difference, when compared to the acutely ill ones, in terms of frequency of severe sepsis at admission and higher use of corticoids and vasopressors. They also had more ICU complications such as alterations in glycaemia and blood pressure levels, sodium disorder, polyneuropathy, delirium, acute respiratory distress syndrome (ARDS), ventilator-associated pneumonia (VAP), cardiopulmonary resuscitation (CPR) and need for renal replacement therapy.

Likewise, ICU and hospital length of stay, such as mortality, were similar in both CCI groups and significantly higher in the statistical comparison with the group of non-chronically ill patients. Since in this first analysis both CCI groups were overlapping, no comparison tests were conducted between them.

Table 2: Outcomes of CCI compared to non-CCI patients

Variable	Valid N	Missing (%)	CCI MV ≥ 14 days	CCI MV ≥ 21 days	Non-CCI
N	2783		163	89	2620
Days in the ICU <sup>1</sup>	2783	0	31 (22 – 46)	41 (30 – 56)	6 (3 – 8) <sup>a,b</sup>
Days in the hospital <sup>1</sup>	2783	0	48 (36 – 74)	61 (44 – 84)	17 (11 – 19) <sup>a,b</sup>
ICU mortality	2783	0	47.2	53.9	10.6 <sup>a,b</sup>
Hospital mortality	2783	0	55.8	58.4	16.3 <sup>a,b</sup>

a, p< 0.05 in comparisons between CCI by 14 days of mechanical ventilation and non-CCI patients

b, p< 0.05 in comparisons between CCI by 21 days of mechanical ventilation and non-CCI patients

<sup>1</sup>, median, interquartile interval (25-75)

CCI, chronic critically ill; ICU, critical care unit; MV, mechanical ventilation

The results of the analysis comparing the two definitions of CCI are represented in tables 3 and 4. From their observation, we found that the variables concerning age, length of stay prior to ICU admission, higher severity and nursing care scores, ICU and hospital length of stay do not show statistical difference between the two CCI criteria. On the other hand, these results were different for the non-CCI patients.



Table 3: Comparison of clinical characteristics between two groups of CCI patients

Variable	Valid N	CCI >14 e <21 days MV	Non-CCI ≥21 days MV	p
N	2783	74	89	
Age <sup>1</sup>	2777	75.5 (62.2 – 83.2)	55 (59 – 83)	ns
Gender %male	2783	56.8	60.7	ns
Place before admission	2783			
Emergency (%)		28.4	21.3	ns
Ward (%)		39.2	39.3	ns
Another hospital (%)		21.6	13.5	ns
Another ICU (%)		0	1.1	ns
Homecare (%)		0	1.1	ns
Home (%)		0	3.4	ns
Operation room (%)		5.4	20.2	0.02
Hemodinamic room (%)		5.4	1.9	ns
Radiologic room (%)		0	1.3	ns
Dialysis (%)		0	0	ns
Days in hospital before admission in the ICU <sup>1</sup>	2783	1 (0 – 10)	1 (0 – 11)	ns
Readmission on ICU <24h of discharge (%)	2783	5.4	4.5	ns
Type of admission	2660			
Clinical (%)		78.9	74.7	ns
Elective surgery (%)		4.2	19.3	0.004
Emergency surgery (%)		16.9	6	0.004
Num. of comorbidities	2783			
None (%)		23	18	ns
1 (%)		23	24.7	ns
2 (%)		17.6	20.2	ns
>2 (%)		36.5	37.1	ns
Nutrition	2776			
NP (%)		1.4	2.2	ns
NE (%)		67.1	75.3	ns
NE+PN (%)		4.1	5.5	ns
Oral (%)		15.1	14.6	ns
None (%)		2.2	2.2	ns
APACHE <sup>1</sup>	2248	21 (17 -26)	21 (18 - 23.5)	ns
SOFA <sup>1</sup>	2777	6 (3 – 8)	5 (3 – 8)	ns
TISS 24h <sup>1</sup>	2755	28 (23 – 35)	27 (23 – 32)	ns
Sepsis on admission	2781			
Sepsis (%)		48.6	57.3	ns
Severe sepsis (%)		36.5	46.1	ns
Septic shock (%)		31.1	34.8	ns
Vasopressor use (%)	2783	75.7	89.9	0.02
Inotropic use (%)	2783	5.4	3.4	ns
IV insulin protocol (%)	2783	13.5	13.5	ns
Dialysis	2783			
Conventional (%)		10.8	18	ns
CVVHD (%)		21.6	28.1	ns
Corticoids	2783			
None (%)		43.2	31.5	ns
Stress dose (%)		43.2	57.3	ns
High doses (%)		13.5	11.2	ns
During ICU stay				
Polyneuropathy (%)	2781	18.9	37.1	0.01
Delirium (%)		12.2	25.8	0.04
Hyperglycemia (%)	2778	35.1	42	ns
Hypoglycemia (%)	2778	9.5	23.7	ns
Hypernatremia (%)	2778	13.5	15.9	ns
Hypertension (%)	2778	20.3	17	ns
Hypotension (%)	2778	64.9	79.5	ns
Sepsis (%)	2778	48.6	71.6	ns
ARDS (%)	2778	6.6	12.5	0.05
VAP (%)	2778	29.7	43.2	ns
CPR (%)	2783	14.9	13.5	ns
ARF (%)	2778	35.2	9.8	ns
Pressure ulcer (%)	2777	9.5	13.6	ns
Cateeter infeccion (%)	2778	5.4	19.3	0.01
Empirical antibiotic (%)	2778	16.2	17	ns

1. median, interquartile interval (25-75)

CCI, chronic critically ill; MV, mechanical ventilation; ICU, critical care unit; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score; IV, intra venous; TISS 24h, Therapeutic Intervention Scoring System in the first 24 hours; ARDS, acute respiratory distress syndrome; VAP, ventilator acquired pneumonia; Emp. ATB Treat, empirical antimicrobial treatment; PN, parenteral nutrition; NE, enteral nutrition; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ARF, acute renal failure

These results suggest that two CCI groups have the same characteristics and outcomes. Nevertheless, the small number of patients contained in each group limits the power of the study in detecting differences.

The risk factors for CCI, when multivariable analysis was performed in the CCI group with 14 or more days of MV, consisted in an elevated APACHE score, use of corticoids, development sepsis and VAP in ICU. Results are show in table 5.

**Table 4: Outcomes between two definitions of CCI patients groups**

Variable	Valid N	CCI >14 e <21 days MV	Non-CCI ≥21 days MV	p
N	<b>2783</b>	<b>74</b>	<b>89</b>	
Days in the ICU <sup>1</sup>	2783	22 (16 – 32)	41 (30 – 56)	<0.001
Days in the hospital <sup>1</sup>	2783	38,5 (27 – 58,2)	61 (44 – 84,5)	<0.001
ICU mortality (%)	2783	39,2	53,9	ns
Hospital mortality (%)	2783	52,7	58,4	ns

1, median, interquartile interval (25-75)

CCI, chronic critically ill; MV, mechanical ventilation; ICU, critical care unit.

**Table 5: Predictors of CCI in multivariable analyses**

Variable	CCI MV ≥14 dias (n=163)	OR	IC 95%
APACHE <sup>1</sup>	20 (18.0 – 24.7)	1.06	1.04 – 1.08
Corticoids			
None (%)	36.8	1	
Stress dose (%)	50.9	2.08	1.41 – 3.05
High doses (%)	12.3	2.67	1.66 – 4.27
During ICU stay			
Sepsis (%)	61.1	2.92	2 – 4.29
VAP (%)	37	2.51	1.74 – 3.62

1, median, interquartile interval (25-75)

CCI, chronic critically ill; MV, mechanical ventilation; ICU, critical care unit; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; VAP, ventilator acquired pneumonia

## DISCUSSION

The results of this study suggest that, independently of the duration of MV used for the definition criterion, critically ill patients already have poor outcomes starting from two weeks, as well as the CCI group defined by 21 days or more of MV. Both CCI groups studied were different from the acutely critically ill one in the analysis of clinical characteristics and outcomes.

Despite consensus about CCI suggested 21 days of MV to define a critically ill patient as chronic,<sup>19</sup> there is a tendency to decrease this criterion in studies about prolonged mechanical ventilation. This is due to the fact that studies that used less days as definition of CCI also showed poor outcomes<sup>6, 20, 21</sup>. A large multicenter cohort study in the United States evaluated more than 3 million patients and found a prevalence of 7.6% of CCI. In this study the author used a consensus-derived CCI definition of eight days of ICU stay with other clinical associated conditions<sup>22</sup>.

When we independently compared clinical characteristics and outcomes between the two CCI groups studied, the results were numerically approximated and without significant statistical difference in most of the variables and in mortality. However, those results are not the same as those observed in other studies that show more severity scores in prolonged mechanical ventilation population that needs more than 21 days in MV<sup>9, 23</sup>. The absence of difference may be due to the limited power of the study that contained a small number of patients in each group when analyzed separately.

The same reason above can explain that age has not been a risk factor for CCI in multivariate analysis, which is at odds with findings of other studies<sup>23, 24</sup>. In spite of this, the other risk factors found are in agreement with the literature<sup>6</sup>.

Probably, a major contribution of this study is to show that, in as early as 14 days of MV, critically ill patients have different features and poorer outcomes than acutely ill patients with less time of MV. These results can justify the early approach to this group before reaching 21 days of MV.

This study is a historical cohort. Therefore, the results need to be interpreted with caution. Cohort studies are exposed to selection bias. We tried to avoid this systematic error by excluding cases with incomplete information about inclusion criteria or outcomes and by checking information in the medical records about variables when inconsistent values were observed in the institutional database. Only two researchers manipulated the database.

The data of this report may be extrapolated for other critically ill patients despite representing patients of the private health system. However, extrapolation of the results should be carefully evaluated if future assessment after hospital discharge is made, due to the fact that home care is directly related to the family's specific financial and socio-economic conditions. Nevertheless, we believe that the outcomes during hospital stay can be extrapolated and used for the public health system.

## **CONCLUSION**

This study did not show significant differences between the two CCI definitions regarding patient's characteristics and clinical outcomes. However, it showed that both groups had worse outcomes when compared with the acutely critically ill patients. This result justifies the use of the CCI criteria of 14 or more days of MV for earlier identification of this subset of patients. Moreover, the development of a diagnosis criterion that takes into account neuroendocrine, immunologic and psychiatric changes is necessary in future studies for a more comprehensive approach of CCI patients.

**PAPER REFERENCES**

1. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med*. 2014 Aug;14(4):376-9.
2. Reisner-Sénélar L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen's records. *Intensive Care Med* 2011; 31(7): 1084-6.
3. Puri N, Puri V, Dellinger R P. History of technology in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2009; 25(1): 185-200.
4. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 446–54.
5. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002; 18: 461-76
6. Loss S H, Marchese C B, Boniatti M M, Wawrzyniak I C, Oliveira R P, Nunes L N, Victorino J A. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* 59(3): 241-247.
7. Wiencek C, Winkelman C, Chronic critical illness: prevalence, profile, and pathophysiology. *AACN Adv Crit Care* 2010; 21(1): 44-61.
8. Nierman D A. Structure of care for the CCI. *Crit Care Clin*. 2002;18:477–491
9. Boniatti M M, Friedman G, Castilho R H, Vieira S R R, Fialkow L. Characteristics of chronically critically ill patients: comparing two definitions. *Clinics* 2011; 66(4): 701-704.
10. Gentile L F, Cuenca A G, Efron P A, Ang D, Bihorac A, McKinley B A, Moldawer L L, Moore F A. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. Jun 2012; 72(6): 1491–1501.
11. Schuetz P, Muller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrin Metab Clin North Am*. 2006;35:823–838.
12. Bruells C S, Maes K, Rossaint R, Thomas D, Cielen N, Bleilevens C, Bergs I, et al. Prolonged mechanical ventilation alters the expression pattern of angio-neogenetic factors in a pre-clinical rat model. *PLoS One* 2013; 8(8): e70524

13. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care* 1985;30:339–347.
14. Nelson JE, Kinjo K, Meier DE, Ahmed K, Morrison RS. When critical illness become chronic: informational needs of patients end families. *J Crit Care* 2005; 20: 79-89.
15. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms. *J Neuroendocrinol Metab.* 1998; 83: 1827-84.
16. Zilberberg M, deWit M, Pirone J, Shorr A. Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation: implications for health care delivery. *Crit Care Med.* 2008;36:1451–1455.
17. Carson S S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Resp Care* 2012 57(6): 848-56.
18. MacIntyre N R. Chronic Critical Illness: The growing Challenge to Health Care. *Respiratory Care* 2012; 57(6):1021-27.
19. MacIntyre N R, Epstein S K, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRRC consensus conference. *CHEST* 2005; 128(6): 3937-54.
20. Clark P A, Lettieri C J. Clinical model for predicting prolonged mechanical ventilation. *Journal of Critical Care* 2013; 28(5): 880.e1–880.e7
21. Busl K M, Ouyang B, Boland T A, Pollandt S, Temes R E. Prolonged Mechanical Ventilation is Associated With Pulmonary Complications, Increased Length of Stay, and Unfavorable Discharge Destination Among Patients With Subdural Hematoma. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014
22. Kahn J M, Le T, Angus D C, Cox C, E. Hough C L, White D B, et al. The Epidemiology of Chronic Critical Illness in the United States. *Crit Care Med* 2014;
23. Carson S S, Garrett J, Hanson L C, Lanier J, Govert J, et al. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2008; 36(7): 2061-9.

24. Chelluri L, Im K A, Belle S H, Schulz R, Rotondi A J, Donahoe M P, et al. Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit care Med* 2004; 32(1): 61-69.



## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados deste estudo não encontraram diferenças em termos de desfechos de mortalidade na UTI e no hospital entre os grupos de doentes críticos crônicos definidos por 14 ou 21 dias de suporte ventilatório. O número de pacientes em cada grupo pode ter limitado o poder do estudo em encontrar diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Por outro lado, os resultados mostraram desfechos significativamente piores com 14 ou mais dias de VM quando comparados aos pacientes com menor tempo de suporte ventilatório.

Desta forma, apesar de haver poucas estratégias para abordagem da DCC e elas se concentrarem mais na preparação dos familiares e equipe de reabilitação do paciente do que qualquer intervenção medicamentosa, se justifica adotá-las precocemente quando o doente crítico atinge a segunda semana em suporte ventilatório sem perspectivas de desmame iminente.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

A DCC, apesar de observada há mais de 20 anos na terapia intensiva, ainda tem suas causas e mecanismos fisiopatológicos pouco compreendidos.

Os estudos futuros devem buscar mais do que um critério diagnóstico que se baseie no tempo de suporte a uma única disfunção. Devem estudar mais profundamente a fisiopatologia da dependência de suporte intensivo por longos períodos. Dessa forma, talvez seja possível a construção de um critério mais abrangente de DCC, além de permitir o avanço em estratégias terapêuticas mais eficazes para esta condição.