

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
PNEUMOLÓGICAS

DISSERTAÇÃO  
PRESENÇA DE SEPSE NA ADMISSÃO NA UTI COMO  
FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CRÍTICA CRÔNICA:  
UMA ANÁLISE PAREADA POR ESCORE DE  
PROPENSÃO

Aluna: Gabriele Heinen Schuster  
Orientador: Prof. D. Thiago Costa Lisboa

Porto Alegre, Dezembro de 2021

## INSTITUIÇÃO

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas  
Rua Ramiro Barcelos, 2400  
Bairro Santa Cecília, Porto Alegre, RS

## DISSERTAÇÃO

Presença de sepse na admissão na uti como fator de risco para doença crítica crônica: uma análise pareada por escore de propensão

## ALUNO

Gabriele Heinen Schuster, Médica especialista em Medicina Interna;  
Residente de terapia intensiva do Hospital Moinhos de Vento

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de mestre.

## ORIENTADOR

Thiago Costa Lisboa, Médico especialista em Medicina Intensiva,  
Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS

Porto Alegre, 2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Schuster, Gabriele Heinen  
PRESENÇA DE SEPSE NA ADMISSÃO NA UTI COMO FATOR DE  
RISCO PARA DOENÇA CRÍTICA CRÔNICA: UMA ANÁLISE PAREADA  
POR ESCORE DE PROPENSÃO / Gabriele Heinen Schuster.  
-- 2021.  
54 f.  
Orientador: Thiago Costa Lisboa.

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

1. Doença crítica crônica. 2. Sepsis. 3. Falência  
orgânica. 4. Unidade de terapia intensiva. 5.  
Pacientes criticamente enfermos. I. Lisboa, Thiago  
Costa, orient. II. Título.

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

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta dissertação aos meus pais que sempre me apoiaram e não mediram esforços para que completasse minha formação.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Vivaldo e Gladys, e irmão Lucas por sempre me apoiarem.

Ao Ricardo que, mesmo longe, esteve sempre presente me escutando e incentivando para realizar este projeto.

Ao meu orientador, Dr Thiago, pela confiança e por estar sempre disponível a ajudar.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas .....	<b>6</b>
Lista de tabelas .....	<b>7</b>
Abstract .....	<b>8</b>
Resumo .....	<b>10</b>
Introdução .....	<b>12</b>
Referencial teórico .....	<b>12</b>
Justificativa .....	<b>15</b>
Objetivos .....	<b>17</b>
Hipótese .....	<b>17</b>
Referências bibliográficas .....	<b>18</b>
Considerações finais .....	<b>22</b>
Suplemento .....	<b>23</b>
Apêndice .....	<b>24</b>
Anexo .....	<b>30</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

CCI - Chronic critical illness

DCC - Doença crítica crônica

ICU- Intensive care unit

IQR - Intervalo Interquartil

MV – Multivariado

SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3

SIRS - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SOFA - Sequential Organ Failure assessment Score

UTI – Unidade Terapia Intensiva

VM - Ventilação mecânica

GM-CSF - Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

IL-6 – Interleucina 6

IL 17 – Interleucina 17

MDSCs - Myeloid-derived suppressor cell

GLM - Modelo Linear Geral

OR – Odds Ratio

D1 - Dia 1

DPOC -Doença Pulmonar obstrutiva crônica

RRA - Redução do Risco Absoluto

## LISTA DE TABELAS

### SUPLEMENTO

Tabela 1 - Definições relacionadas a tempo e a outros fenômenos da doença crítica crônica - página 44



## ABSTRACT

**Objective:** a great percentage of critically ill patients survive their initial acute illness but develop persistent organ failures necessitating prolonged intensive care, a syndrome known as chronic critical illness (CCI). This study aims to perform a paired analysis through a propensity score in order to assess the presence of sepsis at ICU admission as an independent risk factor for CCI.

**Methods:** a post-hoc analysis of a prospective cohort of all 2223 critically ill patients admitted from January 2013 to December 2017 at 3 different ICUs (specialized oncology, transplant and thoracic surgery units) in a tertiary university hospital was performed. Permanence at ICU of 10 or more consecutive days was used as definition for CCI. The role of sepsis on admission was assessed as a factor associated with the development of chronic critical illness and then a propensity score was developed considering factors associated with the development of chronic critical illness by a multivariate model, including the following variables: Charlson scores greater than or equal to 3, use of vasopressors on D1, mechanical ventilation, elevated SAPS 3, COPD and type of admission to the ICU.

Model integrity was examined using standard diagnostic statistics and plots and Hosmer-Lemeshow for goodness-of-fit. Patients were matched according to the probability of development of chronic critical illness as per the propensity score and were matched for to the presence or absence of sepsis on ICU admission, using the “optimal matching” method. All tests were two-tailed, and p value <0.05 defined statistical significance. All analysis were performed in R (4.0.3).

**Results:** of the 2223 patients enrolled, 392 (17.6%) had sepsis on admission to the ICU. Vasopressors were required for 724 (32.4%) patients during their ICU stay and 307 patients (13.8%) developed CCI. In-hospital and ICU mortality was higher among patients who developed CCI (58.6% and 45.6%, respectively). After matching the variables of the multivariate model for the development of CCI associated with the presence of sepsis on admission, 386 septic patients and 386 control patients could be selected according to inclusion and exclusion criteria. After the balance of covariates that reduced the difference between the groups, the presence of sepsis on admission, OR 3,14; IC 95% (2.27 – 4.34), as well as

COPD, mechanical ventilation, and SAPS 3, were independently associated with the development of CCI.

**Conclusion:** the presence of sepsis at admission was an independent risk factor associated with development of CCI for the studied population. The findings of this study can help identify patients who are at greater risk for the development of CCI, allowing prevention and the early detection of this condition in order to reduce secondary damage.

Key Words: chronic critical illness, sepsis, critically ill patients, organ failure, intensive care unit

## RESUMO

**Objetivo:** uma grande porcentagem de pacientes criticamente enfermos sobrevive à sua doença aguda inicial, mas passa a experimentar falências orgânicas persistentes, necessitando de cuidados intensivos prolongados, uma síndrome conhecida como doença crítica crônica (DCC). Este estudo tem como objetivo avaliar a presença de sepse na admissão na UTI como fator de risco independente para o desenvolvimento de DCC através de uma análise pareada por escore de propensão aplicado na admissão à UTI para avaliar o risco de desenvolvimento de DCC

**Métodos:** foi realizada uma análise post-hoc de uma coorte prospectiva de 2.223 pacientes gravemente enfermos admitidos de janeiro de 2013 a dezembro de 2017 em 3 UTIs diferentes (unidades especializadas em oncologia, transplante e cirurgia torácica) em um hospital universitário terciário. A permanência na UTI de 10 ou mais dias sucessivos foi utilizada como definição para DCC. Avaliado o papel da sepse na admissão como fator associado ao desenvolvimento de doença crítica crônica e então, desenvolvido um escore de propensão considerando fatores associados ao desenvolvimento de doença crítica crônica por modelo multivariado, sendo incluídas as seguintes variáveis: escores de Charlson maior ou igual 3, uso de vasopressores no D1, ventilação mecânica, SAPS 3 elevado, DPOC e o tipo de admissão na UTI.

A integridade do modelo foi examinada usando estatísticas e gráficos de diagnóstico padrão e o teste do goodness-of-fit de Hosmer-Lemeshow. Os pacientes foram pareados de acordo com a probabilidade de desenvolver doença crítica crônica conforme o escore de propensão e foram pareados de acordo com a presença ou ausência de sepse da admissão, pelo método de "optimal matching". Todos os testes foram bicaudais e o valor de  $p < 0,05$  definiu significância estatística. Todas as análises foram realizadas em R (4.0.3).

**Resultados:** Dos 2.223 pacientes cadastrados, 392 (17,6%) apresentavam sepse na admissão na UTI. Nesta coorte, 724 (32,4%) pacientes necessitaram de vasopressores durante a internação na UTI. 307 pacientes (13,8%) desenvolveram doença crítica crônica. A mortalidade intra-hospitalar e na UTI foi maior entre os pacientes que desenvolveram DCC (óbito na UTI 45,6%, óbito intra-hospitalar 58,6%). Após o pareamento das variáveis do modelo multivariado para o desenvolvimento de DCC associado à presença de sepse na admissão,

encontramos 386 pacientes sépticos e 386 pacientes controles. Após o balanço das covariáveis que reduziu a diferença entre os grupos, a presença de sepse na admissão foi associada de forma independente ao desenvolvimento de DCC, OR 3,14 com IC 95% (2.27 – 4.34), juntamente com DPOC, ventilação mecânica e SAPS 3.

**Conclusão:** A presença de sepse na admissão foi um fator de risco independente associado ao desenvolvimento de DCC na população estudada. Os achados deste estudo podem ajudar a identificar os pacientes que apresentam maior risco para o desenvolvimento de DCC, permitindo a prevenção e o reconhecimento precoce dessa condição, a fim de reduzir danos secundários.

Palavras chaves: doença crítica crônica, sepse, pacientes criticamente enfermos, falência orgânica, unidade de terapia intensiva

## INTRODUÇÃO

A doença crítica crônica é uma condição que afeta muitos pacientes gravemente doentes que sobrevivem a uma doença aguda. Não existe uma definição fidedigna quanto ao exato momento em que ocorre a transição da doença aguda para a crítica crônica, mas muitos trabalhos estão propondo critérios para definir a síndrome (1). Em estudo realizado na Austrália, pacientes de 182 unidades de terapia intensiva foram avaliados e sugeriu-se que essa transição ocorre em algum ponto da segunda semana de internação. Adicionalmente, sugere que o diagnóstico e a gravidade da doença na admissão não têm maior valor para prever mortalidade do que têm as características pré-mórbidas do paciente(2).

A sepse, definida como disfunção orgânica causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção é uma das doenças mais prevalentes nas UTIs e apresenta alta morbidade e mortalidade (3) (4). Muitos pacientes após internação hospitalar por sepse apresentarão limitações nas atividades cotidianas. Os avanços no tratamento da sepse representam implicações para os pacientes, para as famílias e para o sistema de saúde(5).

## REFERENCIAL TEÓRICO

O termo doente crítico crônico foi descrito pela primeira vez em 1985 por Girard e Raffin e avaliou pacientes que sobreviveram a um episódio inicial de doença crítica, mas ficaram dependentes de cuidados intensivos (6). São pacientes que apresentam alterações metabólicas, nutricionais, neuroendócrinas, neuropsiquiátricas e imunológicas (7). Os avanços tecnológicos que propiciaram o suporte às disfunções orgânicas levaram a um aumento de sobrevivência dos pacientes críticos, acarretando longa permanência hospitalar, intenso sofrimento, grande consumo de recursos, com alta taxa de mortalidade(8, 9).

Apesar dos mais de trinta anos desde a descrição inicial da doença crítica crônica, sabe-se muito pouco a respeito das características da população acometida, mortalidade a longo prazo, capacidade funcional e cognição, fatores de risco e possibilidade de retorno às atividades realizadas antes da internação hospitalar.

Devido a falta de uniformidade dos conceitos e terminologias (Tabela 1 suplemento), a prevalência de doentes críticos crônicos pode variar conforme a literatura. Estima-se que acometa uma média de 5-20% dos pacientes internados em UTIs (1, 7).

Com o avanço tecnológico e melhor manejo da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), os pacientes que sobrevivem a doença aguda permanecem num estado de inflamação crônica, de imunossupressão adaptativa e progressivo catabolismo proteico(10). Mira et. al propuseram a teoria da reação inflamatória persistente com a supressão da resposta imune adaptativa associado ao catabolismo após um insulto inicial, por exemplo infecção(11).

A inflamação persistente aumenta o metabolismo e a quebra de proteínas, resultando em fraqueza, disfunção do diafragma e perda de massa magra. Tais condições contribuem para ventilação mecânica prolongada (12, 13) e longa permanência na UTI. Associado ao longo tempo de internação e à imobilidade no leito, estes pacientes podem desenvolver úlceras de decúbito e má cicatrização de feridas. São pacientes que estão suscetíveis a infecções por germes multirresistentes, já que muitos apresentam ruptura da barreira cutânea, por úlceras de pressão, ou por invasão por cateteres e sondas (7).

Após o insulto inicial, como trauma ou sepse, os granulócitos na medula óssea sofrem desmarginalização migrando para o local da infecção ou lesão (10). O esvaziamento da medula óssea, associado a apoptose de linfócitos em órgãos linfoides secundários favorece a produção de progenitores hematopoiéticos. Então ocorre o evento denominado mielopoiese-granulopoiese de emergência quando há formação de precursores mielopoieticos que podem se diferenciar em granulócitos maduros, macrófagos e células dendríticas. Este fenômeno pode ser mediado por fatores de crescimento (GM-CSF) e citocinas (por exemplo, IL-6 e IL-17) produzidos durante a resposta inicial da SIRS(14-16). A produção de células supressoras mieloides derivadas (MDSCs) na medula óssea, órgãos linfoides secundários e até mesmo em órgãos do sistema reticuloendotelial é um dos resultados da mielopoiese de emergência. As MDSCs produzem mediadores pró-inflamatórios e imunossupressores contribuindo para vigilância imunológica contra infecções secundárias. Em estudos recentes como o de Moldawer, Efron e colegas demonstrou que a expansão de MDSCs pode

explicar a persistência da desregulação imune observada em doentes críticos crônicos. Este estudo mostrou que o número de MDSCs aumenta rapidamente após a sepse e está persistentemente elevado por até 28 dias, suprimiu a proliferação de linfócitos T e diminuiu a liberação de citocinas TH1 e TH2. Além disso, a expansão persistente da MDSCs correlacionou-se com desfechos adversos, incluindo mortalidade precoce, permanência prolongada na UTI, além de ser forte preditor independente de infecções nosocomiais (17).

Ocorrem alterações no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal, com modificações nos níveis séricos de cortisol, renina, angiotensina e aldosterona (18). Tal fenômeno favorece a perda da secreção pulsátil dos hormônios da hipófise anterior, contribuindo para um anabolismo prejudicado, apesar da nutrição adequada, além de baixos níveis de hormônios-alvo (19).

A disfunção cerebral é vista como delirium, distúrbio agudo da consciência e cognição, e coma. Pode ser resultado de lesão cerebral isquêmica ou traumática, distúrbios tóxicos ou metabólicos, ou como efeitos colaterais de medicamentos, especialmente agentes sedativos frequentemente usados na UTI (9, 20, 21). O comprometimento cognitivo pode se manifestar de forma insidiosa e comprometer a qualidade de vida do paciente e o seu retorno às atividades da vida diária. Períodos prolongados de delirium estão relacionados a piores resultados em testes cognitivos. Além do comprometimento cognitivo, há estudos mostrando que a incidência de depressão é de 28% e de estresse pós-traumático é de 22% após internação prolongada (22-24).

Nas UTIs uma das doenças mais prevalentes é a sepse que é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta do hospedeiro desregulada à infecção. Afeta mais de 19 milhões de pessoas a cada ano (3) e no Brasil, conforme estudo SPREAD (Sepsis PREvalence Assessment Database) (4), estima-se mais de 200.000 mortes por sepse em pacientes adultos tratados na UTI. Pacientes que sobrevivem apresentam novas limitações funcionais, perdas cognitivas, ansiedade, depressão e até estresse pós-traumático (25, 26).

Evidências recentes demonstram que a resposta fisiopatológica à sepse é complexa e variável. Inicialmente, ocorre no hospedeiro a ativação das vias pró inflamatórias e vias imunes inatas anti-inflamatórias, além de alterações nas vias imunes adaptativas. As alterações do sistema imunológico variam e

dependem tanto do hospedeiro quanto do patógeno, bem como do momento em que foi iniciado o tratamento e se o paciente foi submetido a cirurgias recentes ou outras infecções (27). As alterações do sistema imunológico em resposta a sepse são complexas e prolongadas. Muitos pacientes continuam a apresentar alterações inflamatórias e imunossupressão após a sepse (28). A combinação do resultado séptico inicial e das anormalidades nos sistemas de controle do hospedeiro contribuem para a disfunção orgânica persistente (29).

Após a internação por sepse, os pacientes que sobrevivem, desenvolvem de uma a duas novas limitações nas atividades da vida diária, como incapacidade de gerenciar as finanças, tomar banho, se vestir ou ir ao banheiro sem auxílio (5). As causas são multifatoriais, devido a miopatias, neuropatias, prejuízo cognitivo e cardiorrespiratório (30).

Declínios cognitivos e funcionais observados após sepse estão associados a aumento significativo na necessidade de cuidadores, tempo de internação, depressão e mortalidade (31-34). A melhora na sobrevida da sepse é um problema de saúde pública e pouco reconhecido, com importantes implicações para os pacientes, para as famílias e para o sistema de saúde(5).

#### JUSTIFICATIVA

É importante a identificação de preditores para o desenvolvimento da doença crítica crônica. Esta análise foi projetada para avaliar a presença de sepse na admissão na UTI como fator de risco independente para o desenvolvimento da doença crítica crônica. É importante reconhecer os fatores de risco, a fim de identificá-los precocemente e criar estratégias para prevenir o seu desenvolvimento, ou caso contrário, auxiliar no momento de discutir os objetivos do tratamento e hora de definir enfoque nos cuidados paliativos. A doença crítica crônica é uma síndrome cada vez mais prevalente, com várias definições na literatura, mas ainda não há consenso quanto aos critérios diagnósticos.

Devido ao fato de não haver critérios diagnósticos definidos para doença crítica crônica, os pacientes foram analisados de acordo com a definição de doença crítica crônica baseado em um tempo de permanência superior a dez dias na UTI. Jai N Darvall e colaboradores (35) observaram que o tempo de ventilação mecânica como preditor para desenvolvimento da doença crítica



crônica identificou apenas um terço dos pacientes e que, em aproximadamente 10 dias de internação na unidade de terapia intensiva, o insulto inicial não era mais a causa dominante para a manutenção do paciente na UTI. Além do mais, Jeffcote e colaboradores(36) observaram que pelo menos 30% dos pacientes com doença crítica persistente não receberam ventilação mecânica após o décimo dia de internação, e as definições com base em uma única forma de falência orgânica são insuficientes para identificar tais pacientes. A doença crítica crônica parece ser o ponto final clínico comum de vários processos fisiopatológicos não resolvidos ou de lenta resolução que afetam os sistemas do corpo.

Neste estudo, os pacientes foram analisados de acordo com a definição de doença crítica crônica baseado em um tempo de permanência superior a dez dias na UTI (36). Foi avaliado o papel da sepse na admissão como fator associado ao desenvolvimento de doença crítica crônica, e então desenvolvido um escore de propensão considerando fatores associados ao desenvolvimento de doença crítica crônica por modelo multivariado. Os pacientes foram combinados de acordo com a probabilidade de desenvolver DCC conforme escore de propensão e a presença de sepse da admissão.

O pareamento por escores de propensão é um método muito utilizado na literatura médica e epidemiológica para estimar os efeitos de tratamentos, exposições e intervenções ao usar dados observacionais. É possível criar pares comparáveis com base na semelhança das características observadas através de escores de propensão, e assim equilibrar as distribuições dos preditores nos grupos intervenção e controle (37, 38). Fazendo com que as diferenças encontradas sejam provavelmente devido à intervenção. Necessita de dados representativos e comparáveis para ambos os grupos de tratamento e comparação. Utiliza modelos de regressão logística para estimar as participações em função das características observáveis. É útil quando não se pode fazer a randomização dos grupos. Em estudos observacionais os escores de propensão são usados para a redução de vieses decorrentes de diferenças nas distribuições dos preditores e para aumentar a precisão das estimativas de efeitos (39).

## OBJETIVOS

O objetivo primário é avaliar a presença de sepse em pacientes na admissão na unidade de terapia intensiva como fator de risco independente para o desenvolvimento de doença crítica crônica.

Objetivos secundários são avaliar fatores associados ao desenvolvimento de doença crítica crônica e desfechos nessa população de pacientes.

## HIPÓTESE

A presença de sepse na admissão na UTI é fator de risco para o desenvolvimento de doença crítica crônica, definido como tempo de permanência superior a 10 dias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States\*. *Crit Care Med*. 2015;43(2):282-7.
2. Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, Bailey M, van Lint A, Chavan S, et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):566-73.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-72.
4. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1180-9.
5. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94.
6. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*. 1985;30(5):339-47.
7. Loss SH, Marchese CB, Boniatti MM, Wawrzyniak IC, Oliveira RP, Nunes LN, et al. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(3):241-7.
8. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):446-54.
9. Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1527-34.
10. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(6):1491-501.

11. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin.* 2017;33(2):245-58.
12. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310(15):1591-600.
13. Rosenthal MD, Rosenthal CM, Moore FA, Martindale RG. Persistent, Immunosuppression, Inflammation, Catabolism Syndrome and Diaphragmatic Dysfunction. *Curr Pulmonol Rep*2017. p. 54-7.
14. Scumpia PO, Kelly-Scumpia KM, Delano MJ, Weinstein JS, Cuenca AG, Al-Quran S, et al. Cutting edge: bacterial infection induces hematopoietic stem and progenitor cell expansion in the absence of TLR signaling. *J Immunol.* 2010;184(5):2247-51.
15. Ueda Y, Kondo M, Kelsoe G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow. *J Exp Med.* 2005;201(11):1771-80.
16. Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, Moreno C, Scumpia PO, Laface DM, et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Mol Med.* 2011;17(3-4):281-92.
17. Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T, Vanzant EL, Szpila BE, Mohr AM, et al. Human Myeloid-derived Suppressor Cells are Associated With Chronic Immune Suppression After Severe Sepsis/Septic Shock. *Ann Surg.* 2017;265(4):827-34.
18. Schuetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):823-38, x.
19. Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin.* 2002;18(3):509-28.
20. Nelson JE. Palliative care of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin.* 2002;18(3):659-81.
21. 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(18):1993-9.
22. Patel MB, Jackson JC, Morandi A, Girard TD, Hughes CG, Thompson JL, et al. Incidence and Risk Factors for Intensive Care Unit-related

Post-traumatic Stress Disorder in Veterans and Civilians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(12):1373-81.

23. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Bienvenu OJ, Needham DM. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):796-809.

24. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(5):421-34.

25. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(1):62-9.

26. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2375.

27. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51.

28. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862-74.

29. Krumholz HM. Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med.* 2013;368(2):100-2.

30. Borges RC, Carvalho CR, Colombo AS, da Silva Borges MP, Soriano FG. Physical activity, muscle strength, and exercise capacity 3 months after severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1433-44.

31. Banaszak-Holl J, Fendrick AM, Foster NL, Herzog AR, Kabeto MU, Kent DM, et al. Predicting nursing home admission: estimates from a 7-year follow-up of a nationally representative sample of older Americans. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004;18(2):83-9.

32. Langa KM, Chernew ME, Kabeto MU, Herzog AR, Ofstedal MB, Willis RJ, et al. National estimates of the quantity and cost of informal caregiving for the elderly with dementia. *J Gen Intern Med.* 2001;16(11):770-8.

33. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA.* 2002;287(16):2090-7.

34. Mehta KM, Yaffe K, Langa KM, Sands L, Whooley MA, Covinsky KE. Additive effects of cognitive function and depressive symptoms on mortality in elderly community-living adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(5):M461-7.
35. Darvall JN, Boonstra T, Norman J, Murphy D, Bailey M, Iwashyna TJ, et al. Persistent critical illness: baseline characteristics, intensive care course, and cause of death. *Crit Care Resusc.* 2019;21(2):110-8.
36. Jeffcote T, Foong M, Gold G, Glassford N, Robbins R, Iwashyna TJ, et al. Patient characteristics, ICU-specific supports, complications, and outcomes of persistent critical illness. *J Crit Care.* 2019;54:250-5.
37. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(35-36):597-603.
38. Benedetto U, Head SJ, Angelini GD, Blackstone EH. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(6):1112-7.
39. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.

### CONCLUSÃO:

Em nossa coorte, em UTIs cirúrgicas, a presença de sepse na admissão foi um fator de risco independente associado ao desenvolvimento de DCC baseado em um tempo de permanência na UTI superior a dez dias.

Os achados deste estudo podem auxiliar na identificação dos pacientes que estão em maior risco para o desenvolvimento de DCC, permitindo o manejo precoce desta condição a fim reduzir danos, orientar as famílias sobre possibilidade de limitações na funcionalidade do paciente, e até mesmo planejamento de tratamento e cuidados paliativos.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo de coorte realizado em três unidades de terapia intensiva de um hospital terciário da região Sul do Brasil, conforme a definição de DCC como permanência na UTI superior a dez dias, os pacientes que desenvolveram doença crítica crônica tinham idade média de 60 anos, apresentavam SAPS 3 e SOFA elevados, maior mortalidade hospitalar e na UTI, além de tempo de internação hospitalar prolongado. Em nossa coorte, nos pacientes com DCC, a necessidade de VM foi de aproximadamente 90% e houve maior índice de traqueostomia. Também necessitaram de mais droga vasoativa e hemodiálise. As condições clínicas mais propensas ao desenvolvimento de doença crítica crônica em nossa coorte são DPOC, imunossupressão e câncer.

No modelo multivariado, ajustado pelas variáveis diferentes nos grupos pareados, a sepse é fator de risco independente para desenvolvimento de doença crítica crônica, juntamente com o DPOC, necessidade de ventilação mecânica e SAPS 3.

Como não há critérios diagnósticos estabelecidos para classificação de DCC, estes achados podem auxiliar na avaliação dos pacientes vulneráveis e, então, criar estratégias para prevenir o seu desenvolvimento, ou fornecer substrato para discutir objetivos de tratamento e até cuidados paliativos.

## SUPLEMENTO

Tabela 1: Definições relacionadas a tempo e a outros fenômenos da doença crítica crônica

Ano	Autor	Definição
2015	Kahn et al.	8 dias ou mais na UTI com uma ou mais de seis condições: VM, traqueotomia, AVC, trauma craniano, sepse e lesão grave
2013	Loss et al.	21 dias sob VM ou traqueotomia
2012	Carson et al.	21 dias sob VM por pelo menos 6 horas ao dia
2011	Boniatti et al.	21 dias sob VM ou traqueotomia
2008	Zilberberg et al.	96 horas ou mais sob VM
2007	Scheinhorn et al.	VM prolongada por insuficiência respiratória
2005	MacIntyre et al.	21 dias sob VM por pelo menos 6 horas ao dia
2005	Daly et al.	72 horas ou mais sob VM
2004	Nelson et al.	Dependência prolongada de suporte ventilatório ou traqueotomia associado com alterações metabólicas, neuroendócrinas, neuropsiquiátricas e imunológicas
2002	Nierman	Sobreviventes de doença crítica que apresentam comprometimento funcional significativo e dependência de cuidados intensivos de enfermagem e tecnologia avançada
2002	Carson e Bach	21 dias ou mais de cuidados contínuos e dependência de VM na UTI
2000	Nasraway et al.	Pacientes com doenças graves prévias ou complicações durante permanência na UTI, frequentemente dependentes de VM ou terapia de substituição renal
1997	Douglas et al.	Pacientes com necessidade de cuidados intensivos de enfermagem e tempo de permanência de 2 semanas ou mais na UTI
1985	Girard e Raffin	Pacientes que não sobrevivem apesar de suporte extraordinário à vida por semanas ou meses



## APÊNDICE

### DISFUNÇÃO CRÔNICA DE ÓRGÃOS

*Gabriele Schuster; Vinicius Felice; Gilberto Friedman; Thiago Lisboa*

#### INTRODUÇÃO

Com o avanço tecnológico da medicina pacientes que antes estavam destinados a morte, hoje, desfrutam de recursos que aumentaram a expectativa de vida.<sup>1</sup> Criadas desde o século passado, as unidades de terapia intensiva (UTIs) passaram por avanços em todas as áreas (tecnológica, humana, robótica), permitindo manter um paciente vivo, mesmo durante doença muito grave. No entanto, essa sobrevida não vem sem consequências.<sup>1</sup> Avanços nas abordagens terapêuticas para pacientes críticos, como ventilação mecânica (VM), monitoramento invasivo e não invasivo, ventilação extracorpórea e terapia de substituição renal, associados a melhor compreensão do comportamento fisiopatológico em pacientes críticos, levaram, nas últimas décadas, a uma queda das taxas de mortalidade. No entanto, alguns pacientes extremamente graves sobrevivem por períodos mais longos de hospitalização apresentando disfunção orgânica por períodos prologados. Lamentavelmente, nesse subgrupo de pacientes, não ocorre melhora significativa nos desfechos a despeito do suporte prologado.

Esse paciente, que resistiu ao insulto ameaçador inicial à vida e ficou dependente de cuidados intensivos com terapias de suporte orgânico invasivo como VM, suporte hemodinâmica invasivo com vasopressor, hemodiálise ou mesmo dispositivos e sistemas de circulação extracorpórea para sua sobrevivência é chamado paciente crítico portador de disfunção orgânica crônica.<sup>1,2</sup> Apesar de descrito há muito tempo, ainda sabemos pouco a respeito dessa população de pacientes que vem crescendo. Não se sabe ao certo, o exato momento em que ocorre a transição da doença aguda para a crítica crônica, mas muitos trabalhos estão propondo critérios para definir a síndrome.<sup>1</sup> Theodore Iwashyna e cols. publicaram um grande estudo observacional multicêntrico retrospectivo que incluiu 1.028.235 pacientes graves admitidos em 182 UTIs da Austrália e Nova Zelândia durante um período de 15 anos.<sup>3</sup> Os autores estabeleceram empiricamente o início da transição de doença crítica aguda para persistente e constatou-se que essa transição ocorre a partir da segunda semana de internação. Além do mais, mostrou que o diagnóstico e a severidade da doença na admissão não são preditivos de mortalidade, mas sim de morbidade.

#### DEFINIÇÃO

Essa denominação descrita inicialmente, em 1985, por Girard e Raffin, ainda é a mais utilizada, porém pouco se sabe e há poucos estudos, até o momento, sobre esse subgrupo de pacientes.<sup>4</sup> A sua marca característica é a dependência da ventilação mecânica, apesar de outras dependências.<sup>5</sup> A duração do suporte ventilatório tem sido o mais importante marcador da disfunção crônica, e já foram propostos diferentes períodos de ventilação mecânica para definir a disfunção crônica. Períodos definidos como duas ou três semanas de dependência ventilatória parecem comparáveis do ponto de vista de risco de desfecho desfavorável. A indicação de traqueostomia, como substituta do tempo de VM, também já foi proposto na literatura. Deve-se distinguir os pacientes com disfunção orgânica crônica daqueles dependentes

de ventilação mecânica como resultado de um distúrbio respiratório e/ou neuromuscular, que não cumpram os critérios para doença crítica (ou aqueles que superaram a doença crítica e não mais têm as características fisiopatológicas compatíveis com disfunção crônica). Esses pacientes são definidos como dependentes de suporte ventilatório prolongado.

Kahn e cols. propuseram uma definição que consiste em pelo menos oito dias de internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica por pelo menos 96 horas, necessidade de traqueostomia, sepse, lesões cutâneas como úlceras de pressão, acidente vascular encefálico e traumatismo crânio encefálico.<sup>1</sup> Outra proposta, do Provent 14, utiliza um escore de prognóstico simplificado com variáveis como idade entre 50 e 65 anos, contagem de plaquetas menor que 100.000 mm<sup>3</sup>, necessidade de vasopressor, necessidade de hemodiálise e admissão não traumática na UTI, medidos no 14º dia de ventilação mecânica, predizendo desfechos em até um ano.<sup>6</sup> Outras denominações estão listadas na Tabela 1

Ano	Autor	Definição
2015	Kahn e cols.	Oito dias ou mais na UTI com uma ou mais de seis condições: ventilação mecânica, traqueotomia, acidente vascular cerebral, trauma craniano, sepse e lesão grave
2013	Loss e cols.	21 dias sob ventilação mecânica ou traqueotomia
2012	Carson e cols.	21 dias sob ventilação mecânica por pelo menos seis horas ao dia
2011	Boniatti e cols.	21 dias sob ventilação mecânica ou traqueotomia
2008	Zilberberg e cols.	96 horas ou mais sob ventilação mecânica
2007	Scheinhorn e cols.	Ventilação mecânica prolongada por insuficiência respiratória
2005	MacIntyre e cols.	21 dias sob ventilação mecânica por pelo menos seis horas por dia
2005	Daly e cols.	72 horas ou mais sob ventilação mecânica
2004	Nelson e cols.	Dependência prolongada de suporte ventilatório ou traqueotomia associado a alterações metabólicas, neuroendócrinas, neuropsiquiátricas e imunológicas
2002	Nierman	Sobreviventes de doença crítica que apresentam comprometimento funcional significativo e dependência de cuidados intensivos de enfermagem e tecnologia avançada
2002	Carson e Bach	21 dias ou mais de cuidados contínuos e dependência de ventilação mecânica na UTI
2000	Nasraway e cols.	Pacientes com doenças graves prévias ou complicações durante permanência na UTI, frequentemente dependentes de ventilação mecânica ou terapia de substituição renal
1997	Douglas e cols.	Pacientes com necessidades de cuidados intensivos de enfermagem e tempo de permanência de duas semanas ou mais na UTI
1995	Girard e Raffin	Pacientes que não sobrevivem apesar de suporte extraordinário à vida por semanas ou meses

Adaptado de: Loss, RBTI 2017

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da disfunção crônica múltipla de órgãos em pacientes críticos crônicos é complexa. É uma síndrome caracterizada por fraqueza muscular, cicatrização prejudicada de feridas, perda corporal de massa magra, alterações neuroendócrinas e predisposição a infecções. Essas alterações receberam uma denominação: síndrome de catabolismo, imunossupressão e inflamação persistente (PICS).<sup>9</sup>

Muitos autores têm abordado sobre o conceito do paciente crítico crônico, sua prevalência e consequências. No entanto, muito pouco ou quase nada se sabe sobre a sua fisiopatologia. Mira e cols.<sup>9</sup> propuseram a teoria da reação inflamatória persistente com a supressão da resposta imune adaptativa associado ao catabolismo após um insulto inicial, por exemplo, infecção (Figura 1).

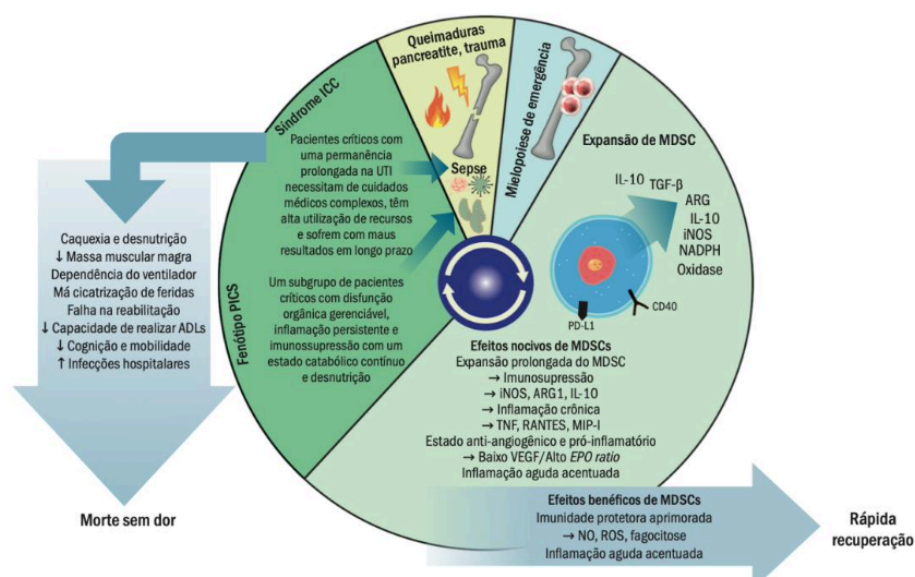


Figura 1. O PICS pode ser representado como um ciclo vicioso e recorrente. Primeiro, o evento inflamatório incitante estimula uma resposta mielopoética de emergência. Embora a expansão subsequente do MDSC possa ser protetora, a expansão prolongada promove a supressão da imunidade adaptativa e da inflamação crônica. Após essa resposta inicial, o paciente pode se converter ou evoluir para ICC. Em um subgrupo de pacientes com ICC, o PICS se desenvolve e é caracterizado por disfunção orgânica gerenciável, inflamação e supressão imunológica contínuas, catabolismo proteico, perda de massa muscular e necessidades nutricionais não atendidas. Isso predispõe o paciente a infecções recorrentes e reincidência desse ciclo.

ICC: ; iNOS: óxido nítrico sintase induzida; MDSCs: células supressoras mieloides derivadas; NADPH: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina; NO: ; PICS: *post intensive care syndrome*; ROS: ; TGF- $\beta$ : fator de transformação do crescimento beta; TNF: fatores de necrose tumoral; VEGF: fator de crescimento vascular endotelial. Adaptado de: Mira, Crit Care Clin, 2017.<sup>9</sup>

O estado de inflamação persistente aumenta a demanda metabólica e o catabolismo de proteínas, resultando em perda de massa magra, fraqueza e disfunção do diafragma. Tais condições contribuem para ventilação mecânica prolongada<sup>10,11</sup> e longa permanência na UTI. Associado ao longo tempo de internação, à perda de proteínas e à imobilidade no leito, esses pacientes podem desenvolver úlceras de decúbito, má cicatrização de feridas e muitas vezes, novo quadro de sepse, já que estão suscetíveis a infecções por germes multirresistentes.

Além de apresentarem a ruptura da barreira cutânea estão, muitas vezes, invadidos por cateteres e sondas.<sup>12</sup> Há modificações no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal, com alterações nos níveis séricos de cortisol, renina, angiotensina e aldosterona.<sup>13</sup> Essas alterações favorecem a perda da secreção pulsátil dos hormônios da hipófise anterior, contribuindo para um anabolismo prejudicado, apesar da nutrição adequada, além de baixos níveis de hormônios-alvo.<sup>14,15</sup> O mecanismo de dano envolve desde disfunção mitocondrial crônica, até dano por estresse oxidativo e dano degenerativo induzido pelo ambiente de hipóxia tecidual persistente/crônico. Os pacientes apresentam ainda alterações nos pulsos hormonais (hormônio de crescimento, adrenal e tireóideo) e podem até mesmo desenvolver hipogonadismo, atrofia muscular (caquexia), resistência insulínica e esteatose hepática.

Pacientes que sofrem trauma grave ou sepse persistem com ambiente de inflamação e imunossupressão por períodos prolongados. Após o insulto inicial, os granulócitos na medula óssea sofrem desmarginalização migrando para o local da infecção ou lesão.<sup>16</sup> O esvaziamento da medula óssea, associado a apoptose de linfócitos em órgãos linfoides secundários favorece a produção de progenitores hematopoiéticos. No entanto, há formação de precursores mielopoiéticos que podem se diferenciar em granulócitos maduros, macrófagos e células dendríticas, evento denominado mielopoiese-granulopoiese de emergência. Esse fenômeno pode ser mediado por fatores de crescimento (GM-CSF) e citocinas (por exemplo, IL-6 e IL-17) produzidos durante a resposta inicial de SIRS.<sup>17-19</sup> A produção de células supressoras mieloides derivadas (MDSCs) na medula óssea, órgãos linfoides secundários e até mesmo em órgãos do sistema reticuloendotelial é um dos resultados da mielopoiese de emergência.

A MDSCs produz mediadores pró-inflamatórios e imunossupressores contribuindo para vigilância imunológica contra infecções secundárias. Todavia, há estudos como o de Moldawer, Efron e cols. que demonstrou que a expansão de MDSCs pode explicar a persistência da desregulação imune observada em doentes críticos crônicos e PICS. Esse estudo mostrou que o número de MDSCs aumenta rapidamente após a sepse e está persistentemente elevado por até 28 dias, suprimiu a proliferação de linfócitos T e diminuiu a liberação de citocinas TH1 e TH2.

Além disso, a expansão persistente da MDSCs se correlacionou a desfechos adversos, incluindo mortalidade precoce, permanência prolongada na UTI, além de ser forte preditor independente de infecções nosocomiais.<sup>20</sup> Essa ativação disfuncional persistente da resposta imunológica aumenta o risco de colonização e infecção, especialmente por patógenos nosocomiais, por vezes de limitada virulência, mas que nesse contexto se comportam como infecções oportunistas. A sequência de novos insultos infecciosos/inflamatórios contribui na perpetuação, por mecanismo de *feedback* positivo, da ativação da resposta desregulada

A disfunção cerebral é vista como *delirium* ou coma, resultantes de eventos isquêmicos, traumatismo crânioencefálico, distúrbios metabólicos ou tóxicos e efeitos colaterais a medicamentos, como por exemplo, sedativos. Longos períodos de *delirium* foram associados a piores escores em testes cognitivos.<sup>21</sup> Além do mais, o comprometimento cognitivo pode se

manifestar de modo insidioso e comprometer a qualidade de vida do paciente e o seu retorno às atividades da vida diária.

Os pacientes que passam longo tempo em UTI frequentemente desenvolvem depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático. Estudos mostram que a incidência de depressão e transtorno de estresse pós-traumático em pacientes que sobreviveram à doença crítica é de 28% e 22%, respectivamente.<sup>22-24</sup> Os sintomas mais comuns da depressão incluem fadiga, perda de interesse, insônia, e falta de apetite. Sintomas sugestivos de transtorno de estresse pós-traumático incluem respostas afetivas e comportamentais a estímulos que provocam *flashbacks*, hipersensibilidade e ansiedade severa, bem como, lembranças intrusivas e fuga de experiências que lembram sintomas.

A família do paciente com disfunção crônica também sofre física e psicologicamente, desde privação de sono, ansiedade, depressão até transtorno de estresse pós-traumático. Para evitar tais sintomas é importante manter uma boa comunicação entre a equipe médica e familiares.

## TRATAMENTO

Por ter uma fisiopatologia não bem esclarecida e pouco estudada, o tratamento do paciente com disfunção orgânica crônica e PICS, baseia-se principalmente em prevenir a evolução para cronicidade e otimizar terapias de suporte orgânico. Como a definição mais utilizada e disfunção mais prevalente envolve tempo de ventilação mecânica, esforços devem ser utilizados para retirar o paciente o mais cedo possível da VM. Essa tarefa é complexa e exige equipe multidisciplinar atuando em todas as áreas. É importante identificar e tratar precocemente infecções, oferecer melhor nutrição e prevenir a imobilidade do paciente no leito.<sup>2</sup> A mobilização precoce acompanhado de técnicas de eletroestimulação e promotoras da atividade muscular podem contribuir para minimizar os riscos e o dano causados pela fraqueza muscular adquirida.

Caso o paciente evolua para a cronicidade, cuidados devem ser abordados principalmente com fatores estressantes (próprio paciente, familiares, *staff*). Enquanto a abordagem na tentativa de seguir auxiliando o paciente no desmame da VM, a equipe de cuidados paliativos pode ter papel fundamental no manejo do paciente.

Por esse tipo de situação ser peculiar para o próprio paciente e familiares, a conversa e interação é primordial. Diversos mecanismos para facilitar a comunicação com o paciente estão disponíveis. Há materiais impressos com tabelas de letras e números, que tornam comunicação mais acessível, por exemplo.

## PROGNÓSTICO

A disfunção orgânica crônica no doente crítico se caracteriza por internações prolongadas, alto custo associado e altas taxas de mortalidade, variando de um estudo a outro. A mortalidade está em torno de 40% a 60% durante a primeira internação na UTI.<sup>7,8,13</sup>

A idade parece afetar de modo independente o prognóstico desses pacientes. Estudo mostrou que pacientes com mais de 75 anos ou 65 anos com comprometimento funcional, tiveram maior cronicidade e mortalidade hospitalar ao redor de 50%.<sup>1</sup>

Dados sobre prognóstico e mortalidade variam na literatura e o efeito parece ser heterogêneo, variando em diferentes populações. Além disso, a falta de um critério objetivo para definir os pacientes de um ponto de vista sindrômico dificultam identificar e classificar esses pacientes com disfunção crítica crônica.

## CONCLUSÃO

Com o aumento da idade populacional, avanços nas tecnologias médicas, melhor entendimento e tratamento das doenças, os pacientes antes considerados sem perspectiva de vida, atualmente, por vezes, acabam vivendo dependentes do tratamento crítico e do suporte orgânico avançado. Apesar de ter sido identificado há mais de décadas, há limitada informação na literatura acerca desse tipo de paciente, bem como, da fisiopatologia, prognóstico, prevenção e tratamento de suas disfunções. Recentemente, novos dados têm mostrado resultados desafiadores com relação à sobrevida e impacto econômico para a Saúde Pública.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahn JM et al. The Epidemiology of Chronic Critical Illness in the United States. *Crit Care Med*. 2015;43:282-87.
2. Nelson JE, Mercado AF, Camhi SL et al. Communication About Chronic Critical Illness. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2509-15. doi:10.1001/archinte.167.22.2509
3. Iwashyna TJ, Hodgson CI, Pilcher D et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:566-73.
4. Wiencek C, Winkelman C. Chronic Critical Illness: Prevalence, Profile, and Pathophysiology. *AACN Adv Crit Care* January-March. 2010;21:44-61.
5. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):446-54. Review.
6. Hough CL, Caldwell ES, Cox CE, Douglas IS, Kahn JM, White DB et al. ProVent Investigators and the National Heart Lung and Blood Institute's Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Development and Validation of a Mortality Prediction Model for Patients Receiving 14 Days of Mechanical Ventilation. *Crit Care Med*. 2015 Nov;43(11):2339-45. doi: 10.1097/CCM.0000000000001205.
7. Loss SH. Doença crítica crônica: estamos salvando ou criando vítimas? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):87-95.
8. Ruggiero RM. Chronic Critical Illness: The Limbo Between Life and Death. *Am J Med Sci*. 2018 Mar;355(3):286-92. doi: 10.1016/j.amjms.2017.07.001. Epub 2017 Jul 10.
9. Mira JC. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS). *Crit Care Clin*. 2017 April;33(2):245-58.
10. Rosenthal MD, Rosenthal CM, Moore FA, Martindale RG. Persistent, immunosuppression, inflammation, catabolism syndrome and diaphragmatic dysfunction. *Curr Pulmonol Rep*. 2017;6(1):54-57.
11. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-1600.
12. Loss SH. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(3):241-47.
13. Schuetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(4):823-38.
14. Carson SS. Chronic critical illness. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD, eds. *Principles of critical care*. New York: McGraw-Hill; 2005. p.207-16.
15. van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):509-28.
16. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(6):1491-501.
17. Scumpia PO, Kelly-Scumpia KM, Delano MJ, Weinstein JS, Cuenca AG, Al-Quran S et al. Cutting edge: bacterial infection induces hematopoietic stem and progenitor cell expansion in the absence of TLR signaling. *J Immunol*. 2010;184(5):2247-51. [PubMed: 20130216].

18. Ueda Y, Kondo M, Kelsoe G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow. *J Exp Med*. 2005;201(11):1771-80. [PubMed: 15939792].
19. Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, Moreno C, Scumpia PO, Laface DM et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Mol Med*. 2011;17(3-4):281-92. [PubMed: 21085745].
20. Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T et al. Sepsis, Critical Illness Research Center Investigators. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Ann Surg*. 2017;265(4):827-34.
21. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513-20.
22. Patel MB, Jackson JC, Morandi A et al. Incidence and Risk Factors for Intensive Care Unit-related Post-traumatic Stress Disorder in Veterans and Civilians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1373.
23. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV et al. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2009;35:796.
24. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV et al. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:421.

## ANEXOS

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação dos Aspectos Organizacionais, Indicadores de Qualidade Assistencial e Características Epidemiológicas dos Pacientes Internados em Unidades de Cuidados Intensivos

**Pesquisador:** Thiago Costa Lisboa

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 19687113.8.2002.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Hospital Copa DOr

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 478.449

**Data da Relatoria:** 22/11/2013

**Apresentação do Projeto:**

Desenho do estudo: Estudo de coorte hospitalar. Locais do estudo: UTIs de hospitais brasileiros serão convidadas a participar do estudo. Até junho de 2013, UTIs de seis hospitais concordaram em participar do estudo (Anexo 3), mas este número aumentará progressivamente, uma vez que outras instituições serão convidadas a participar do estudo. As informações que serão consideradas no presente são de coleta obrigatória e rotineira nas UTIs participantes e servem para monitorar a organização da unidade e o cuidado dos pacientes. Dentre as características dos hospitais e UTIs participantes, serão obtidos dados de estrutura (ex. número de UTIs e leitos), padrões de staffing (ex. número de profissionais de saúde, qualificação profissional), organização (ex. políticas de visitação de familiares, realização de rounds clínicos) e processos de cuidado (ex. aplicação de protocolos assistenciais). Procedimentos para coleta dos dados e definições das variáveis As características organizacionais das UTIs serão coletadas através de um formulário específico (Anexo 4). Os dados dos pacientes são coletados habitualmente nas UTIs para fins gerenciais, através de ferramenta eletrônica (sistema web-based utilizado rotineiramente para registrar e monitorar todos os pacientes internados nas UTIs participantes), as informações epidemiológicas, de evolução clínica e os indicadores de qualidade recomendados pela ANVISA (Anexo 1)[14] e pela AMIB (Anexo 2)[13]

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br



IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 478.449

serão analisados. Estas informações incluem idade gênero, comorbidades, procedência da internação, tipo de internação, diagnósticos para a internação na UTI, uso de medidas de suporte invasivo (tais como ventilação mecânica, vasopressores e suporte dialítico), o escore SAPS 3 [11] para a avaliação da gravidade da doença aguda, dados laboratoriais e radiológicos, duração da internação na UTI e no hospital, letalidade na UTI e no hospital, taxa de reinternação em 24 horas, densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica, taxa de utilização de ventilação mecânica, densidade de incidência de infecção primária da corrente sanguínea relacionada ao acesso vascular central, taxa de utilização de cateter venoso central, densidade de incidência de infecções do trato urinário relacionada a cateter vesical e eventos sentinela (tais como desintubação acidental, perda de cateter venoso e úlceras de pressão). O presente estudo NÃO interferirá de forma alguma com a rotina de funcionamento das UTIs e nem com os cuidados aos pacientes. Os desfechos de interesse primário serão a alta na unidade e no hospital.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a associação de fatores organizacionais das UTIs e desfechos dos pacientes e indicadores de qualidade assistencial.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** O estudo é de caráter observacional e não implicará em nenhum desconforto ou risco adicional aos pacientes. Porém o nome do hospital pesquisado não pode ser identificado, na versão 2 o nome do hospital foi retirado, na versão 3 o nome da UTI foi retirado. Após adequação do anexo 4 os riscos são mínimos inerentes a pesquisa.

**Benefícios:** Os pacientes dos quais as informações foram obtidas não terão nenhum benefício direto na sua realização. Entretanto, a partir das conclusões do estudo, aqueles que futuramente serão atendidos, beneficiar-se-ão de um melhor entendimento dos aspectos relacionados aos dados epidemiológicos e indicadores de qualidade de cuidado prestado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**Critérios de elegibilidade:** Serão analisadas as informações sobre aspectos organizacionais das UTIs, os dados epidemiológicos dos pacientes, da evolução clínica e referentes aos indicadores de qualidade recomendados pela ANVISA(14) nas UTIs participantes. As informações referentes a todos os pacientes de ambos os sexos e com idade maior que 18 anos serão analisadas de modo agregado e sem identificação dos mesmos.

Procedimentos para coleta dos dados e definições das variáveis.

As características organizacionais das UTIs serão coletadas através de um formulário específico

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 478.449

Anexo 4). Os dados dos pacientes são coletados habitualmente nas UTIs para fins gerenciais, através de ferramenta eletrônica (sistema web-based utilizado rotineiramente para registrar e monitorar todos os pacientes internados nas UTIs participantes), as informações epidemiológicas, de evolução clínica e os indicadores de qualidade recomendados pela ANVISA (Anexo 1)[14] e pela AMIB (Anexo 2)[13] serão analisados. Estas informações incluem idade, gênero, comorbidades, procedência da internação, tipo de internação, diagnósticos para a internação na UTI, uso de medidas de suporte invasivo (tais como ventilação mecânica, vasopressores e suporte dialítico), o escore SAPS 3 [11] para a avaliação da gravidade da doença aguda, dados laboratoriais e radiológicos, duração da internação na UTI e no hospital, letalidade na UTI e no hospital, taxa de reinternação em 24 horas, densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica, taxa de utilização de ventilação mecânica, densidade de incidência de infecção primária da corrente sanguínea relacionada ao acesso vascular central, taxa de utilização de cateter venoso central, densidade de incidência de infecções do trato urinário relacionada a cateter vesical e eventos sentinela (tais como desintubação acidental, perda de cateter venoso e úlceras de pressão). O presente estudo NÃO interferirá de forma alguma com a rotina de funcionamento das UTIs e nem com os cuidados aos pacientes. Os desfechos de interesse primário serão a alta na unidade e no hospital.

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

Os termos de apresentação obrigatória estão adequados.

Orçamento geral de R\$ 10.000,00 financiado com recursos IDOR. O orçamento para o centro ISCMPA com material de escritório é de R\$ 58,49 que será custeado pelos pesquisadores. Em anexo consta a Declaração de Isenção de Ônus a ISCMPA.

TCLE: O estudo dispensa o Termo de Consentimento livre e esclarecido por se tratar de coleta de dados.

O Termo de compromisso para utilização de informações de pacientes em prontuários e bases de dados está adequado.

No anexo consta autorização das chefias médicas das quatro Utis do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre envolvidas no estudo.

**Recomendações:**

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

O anexo 4 foi adequado adequado, com a finalidade de não identificar o local de coleta dos dados, garantindo o sigilo das informações.

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 478.449

O projeto esta adequado e aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 04 de Dezembro de 2013

---

**Assinador por:**  
**Claudio Teloken**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br