

Sérgio Henrique Loss¹, Roselaine Pinheiro de Oliveira^{2,3,6}, Juçara Gasparetto Maccari^{2,4}, Augusto Savi², Marcio Manozzo Boniatti¹, Márcio Pereira Hetzel³, Daniele Munaretto Dallegrave³, Patrícia de Campos Balzano¹, Eubrandio Silvestre Oliveira¹, Jorge Amilton Höher^{3,5}, André Peretti Torelly⁴, Cassiano Teixeira^{2,3,5}

A realidade dos pacientes que necessitam de ventilação mecânica prolongada: um estudo multicêntrico

The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study

1. Departamento de Terapia Intensiva, Hospital Mãe de Deus - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Departamento de Terapia Intensiva, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Departamento de Terapia Intensiva, Unidade Central de Terapia Intensiva, Hospital Irmandade Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
4. Departamento de Terapia Intensiva, Unidade de Terapia Intensiva Santa Rita, Hospital Irmandade Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
5. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
6. Universidade de Santa Cruz do Sul - Santa Cruz do Sul (RS), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 20 de outubro de 2014
Aceito em 20 de janeiro de 2015

Autor correspondente:

Cassiano Teixeira
Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Moinhos de Vento
Rua Ramiro Barcelos, 910
CEP: 91340-001 - Porto Alegre (RS)
E-mail: cassiano.rush@gmail.com

Editor responsável: Carmen Valente Barbas

DOI: 10.5935/0103-507X.20150006

RESUMO

Objetivo: Na última década ocorreu um aumento no número de pacientes que necessitam manutenção de ventilação mecânica prolongada, resultando no surgimento de uma grande população de pacientes crônicos criticamente enfermos. Este estudo estabeleceu a incidência de ventilação mecânica prolongada em quatro unidades de terapia intensiva e relatou as diferentes características, desfechos hospitalares e impacto nos custos e serviços de pacientes com ventilação mecânica prolongada (dependência de ventilação mecânica por 21 dias ou mais) em comparação a pacientes sem ventilação mecânica prolongada (dependência de ventilação mecânica inferior a 21 dias).

Métodos: Este foi um estudo multicêntrico de coorte que envolveu todos os pacientes admitidos em quatro unidades de terapia intensiva. As principais avaliações de desfechos incluíram o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital, a incidência de complicações durante a permanência na unidade de terapia intensiva, e a mortalidade na unidade de terapia intensiva e no hospital.

Resultados: Durante o período do estudo, ocorreram 5.287 admissões às unidades de terapia intensiva. Alguns desses pacientes (41,5%) necessitaram de suporte ventilatório (n = 2.197), e 218

dos pacientes (9,9%) cumpriram os critérios de ventilação mecânica prolongada. Algumas complicações se desenvolveram durante a permanência na unidade de terapia intensiva como fraqueza muscular, úlceras de pressão, sepse nosocomial bacteriana, candidemia, embolia pulmonar, e *delirium* hiperativo; estas se associaram com um risco significativamente maior de ventilação mecânica prolongada. Os pacientes de ventilação mecânica prolongada tiveram um aumento significativo da mortalidade na unidade de terapia intensiva (diferença absoluta = 14,2%; p < 0,001) e da mortalidade hospitalar (diferença absoluta = 19,1%; p < 0,001). O grupo com ventilação mecânica prolongada permaneceu mais dias no hospital após receber alta da unidade de terapia intensiva (26,9 ± 29,3 *versus* 10,3 ± 20,4 dias; p < 0,001) e acarretou custos mais elevados.

Conclusões: A classificação de pacientes crônicos criticamente enfermos segundo a definição de ventilação mecânica prolongada adotada em nosso estudo (dependência de ventilação mecânica por período igual ou superior a 21 dias) identificou pacientes com risco elevado de complicações durante a permanência na unidade de terapia intensiva, permanência mais longa na unidade de terapia intensiva e no hospital, taxas de mortalidade maiores e custos mais elevados.

Descritores: Respiração artificial/métodos; Prognóstico; Mortalidade

INTRODUÇÃO

Os avanços na terapia intensiva permitiram que mais pacientes sobrevivessem a doenças críticas agudas. Entretanto, estes avanços também criaram uma grande e crescente população de pacientes com dependência prolongada de ventilação mecânica (VM) e outras modalidades terapêuticas intensivas.⁽¹⁻³⁾ A maioria dos pacientes necessita de curtos períodos de suporte respiratório, mas uma minoria demanda VM prolongada (VMP), que é definida como um período igual ou superior a 6 horas por dia sob VM por 21 dias ou mais.⁽⁴⁾ A necessidade de um período de VM geralmente exige admissão a uma unidade de terapia intensiva (UTI), e a VMP se inclui no termo “crônico criticamente enfermo” descrito em um estudo de Girard e Raffin publicado em 1985.⁽¹⁾ Este estudo se focalizou em pacientes que sobreviveram a um episódio inicial de doença crítica, porém permaneceram dependentes de terapia intensiva. Estes pacientes nem morreram durante o período agudo de tratamento na UTI nem tampouco se recuperaram.⁽⁵⁾

A marca registrada da doença crítica crônica (DCC) é a insuficiência respiratória que exige prolongada dependência de VM, sendo previsto um aumento no número de pacientes que necessitam de suporte ventilatório, particularmente em casos de idosos ou pacientes com comorbidades (por exemplo doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC, câncer e sepse). Esses fatores provavelmente aumentarão a incidência de VMP.⁽⁶⁾ A DCC é uma condição devastadora para pacientes, familiares e todo o sistema de saúde.^(3,6-8) As tendências referentes aos números de pacientes que necessitam de VMP são de interesse dos gestores de saúde, já que estes pacientes consomem uma quantidade desproporcional de recursos de saúde e impõem elevados custos da doença.⁽⁹⁻¹¹⁾

Os limitados dados disponíveis a respeito dos desfechos dos pacientes indicam consideráveis variações entre as populações estudadas.⁽¹²⁾ Estudos em centro único^(6,13-17) indicam que aproximadamente 3 a 11% dos pacientes que recebem VM cumprem os critérios para dependência ventilatória por mais de 21 dias. Apesar disso, não foram realizados antes estudos multicêntricos com essa definição mais estrita de VMP.⁽¹⁸⁾ Assim, este estudo de coorte estabeleceu a incidência de VMP em quatro UTI e relatou as diferentes características, desfechos hospitalares e impacto nos custos e serviços de pacientes submetidos a VMP (dependência de VM \geq 21 dias) em comparação a pacientes sem VMP (dependência de VM $<$ 21 dias).

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de coorte utilizando uma base de dados de UTI, coletados de forma prospectiva e rotineira pelas equipes das UTI de quatro instituições. Os Comitês

de Ética Médica das quatro instituições dispensaram a necessidade de uma revisão ética formal. A confidencialidade dos pacientes foi assegurada, pois a base de dados era completamente anônima.

Cada um dos hospitais tinha uma UTI geral adulta “fechada”, mista clínica/cirúrgica, com uma equipe especializada em terapia intensiva. O número total de leitos de UTI incluídos neste estudo foi de 93 (UTI-1, Hospital Moinhos de Vento, com 31 leitos; UTI-2, UTI Central do Hospital Santa Casa, com 18 leitos; UTI-3, Hospital Santa Rita, com 10 leitos; e UTI-4, Hospital Mãe de Deus, com 34 leitos), tendo os dados sido coletados durante um período de 26 meses (entre junho de 2008 e julho de 2010). As estratégias de VM nos quatro hospitais participantes seguiram as recomendações das atuais diretrizes para suporte ventilatório.

Todos os dados foram inseridos de forma prospectiva pela equipe clínica, e incluíram dados demográficos (sexo, idade e índice de massa corporal - IMC); causa da admissão à UTI; origem do paciente antes da admissão; escores de gravidade da doença (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* - APACHE II pontuado após 24 horas da admissão; *Sepsis-related Organ Failure Assessment* - SOFA; *Therapeutic Intervention Scoring System* - TISS; e escala de coma de Glasgow - GCS, por ocasião da admissão e da alta).

Dados relativos a doenças crônicas preexistentes documentadas e à gravidade das condições clínicas de base foram registrados e classificados utilizando-se o índice de Charlson, o número de comorbidades e o escore de McCabe (como não fatal - escore 1; ultimamente fatal - escore 2; ou fatal - escore 3), assim como a presença de infecção e sepse. Foram também inseridos diariamente, durante um episódio de admissão, dados relativos ao suporte aos órgãos durante a estada na UTI (como terapia de substituição renal - TSR, farmacoterapia vasoativa e necessidade de nutrição parenteral) e a necessidade de cirurgia não programada ou traqueostomia. As complicações durante a estada na UTI, o tempo de permanência na UTI, o tempo de permanência no hospital, dias sob VM, condição de sobrevivência na UTI e alta hospitalar também foram registrados.

Todos os pacientes sob VM receberam fisioterapia corpórea e respiratória durante o acompanhamento. Todas as unidades utilizaram interrupções diárias da sedação e um protocolo de desmame, com base em tentativas de tolerância à respiração espontânea. Foi realizada traqueostomia, segundo critérios do médico responsável. Em todas as unidades, havia disponibilidade de ventilação não invasiva. Nas quatro unidades, era possível realizar TSR por meio de hemofiltração contínua ou hemodiálise intermitente nos pacientes mais estáveis.

Para avaliar a utilização de recursos, calculamos o custo diário médio *per capita* em uma amostra de pacientes (pacientes admitidos à UTI-4, onde os dados relativos aos custos foram informados e registrados para todos os pacientes: não VMP - n = 425 e VMP - n = 28). O valor obtido foi multiplicado pelo tempo de permanência na UTI (custo na UTI) e tempo de permanência no hospital (custo hospitalar).

Análise estatística

As características dos pacientes são apresentadas como número e percentagem, média e desvio padrão (DP). As características são descritas quanto aos grupos VMP e não VMP, comparadas utilizando os seguintes testes: teste *t* para dados normalmente distribuídos, teste U de Mann-Whitney para dados não normalmente distribuídos, e teste qui quadrado para variáveis categóricas. As tendências foram analisadas utilizando o teste qui quadrado para variáveis categóricas. A associação entre a situação VMP e a categoria diagnóstica foi avaliada utilizando *odds ratio* (OR). Foi realizada uma análise multivariada para determinar os fatores de risco para evolução para DCC utilizando análise reversa de regressão logística múltipla. Foram selecionados para o modelo fatores com um valor de $p \leq 0,01$ (determinado por análise univariada). Os intervalos de confiança (IC) para as taxas de incidência foram derivadas utilizando distribuição de Poisson. Para as análises foi utilizado um nível de significância de 1%, sendo apresentados os IC de 95% (exceto se mencionado diferentemente). Todas as análises foram realizadas utilizando o programa de computador *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 18.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, ocorreram 5.287 admissões às UTI (UTI-1 = 3.345, UTI-2 = 603, UTI-3 = 886, e UTI-4 = 453). As readmissões foram excluídas da análise. Parte destes pacientes (41,5%) necessitou de suporte ventilatório (n = 2.197), sendo que 218 (9,9%) cumpriram os critérios para serem considerados casos de VMP - UTI-1 = 112 (9,1%), UTI-2 = 40 (6,7%), UTI-3 = 38 (10,2%), e UTI-4 = 28 (13,7%). As tabelas 1 e 2 apresentam as características basais dos pacientes.

Comparação dos grupos VMP e não VMP quando da admissão à UTI

Os pacientes submetidos à VMP tiveram maior probabilidade de admissão à UTI por causas respiratórias

(41,3% *versus* 27,6%; $p < 0,001$) e infecção (61,4% *versus* 50,7%; $p < 0,001$) (Tabela 1), além de permanência hospitalar mais prolongada antes da admissão à UTI (13,7% \pm 44,3 dias *versus* 9,3 \pm 21,6 dias; $p = 0,01$) (Figura 1). Não foram identificadas diferenças em termos de idade, IMC, doenças crônicas preexistentes e gravidade das condições clínicas de base.

Comparação dos grupos VMP e não VMP durante a permanência na UTI e quando da alta da UTI

Os pacientes com VMP tiveram escores APACHE II mais elevados após 24 horas da admissão à UTI. Os pacientes com VMP tiveram maior probabilidade de receber suporte a órgãos - terapia vasoativa (83,9% *versus* 67,3%; $p < 0,001$), TSR (24,8% *versus* 11,9%; $p < 0,001$) e nutrição parenteral (12,4% *versus* 6,7%; $p < 0,001$). Esses pacientes foram submetidos a mais cirurgias não programadas (28,4% *versus* 14,7%; $p < 0,001$) e traqueostomia (69,2% *versus* 8,5%; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Durante a permanência na UTI, desenvolveram-se diversas complicações, como úlceras de pressão (OR 9,18; IC 95% 6,64 - 12,7), fraqueza muscular (OR 6,99; IC 95% 4,94 - 9,82), infecção (sepsis bacteriana (OR 5,18; IC 95% 3,75 - 7,15), candidemia (OR 3,82; IC 95% 1,31 - 11,09) e embolia pulmonar (OR 3,71; IC 95% 1,43 - 9,63). Estas complicações se associaram com risco significativamente mais elevado de VMP (Tabela 3).

Os pacientes com VMP permaneceram por mais dias na UTI (42,7 \pm 25,9 *versus* 11,2 \pm 15,3; $p < 0,001$) e no hospital após a alta da UTI (26,9 \pm 29,3 *versus* 10,3 \pm 20,4; $p < 0,001$) do que os pacientes do grupo não VMP (Figura 1). Os pacientes sob VMP tiveram um aumento significativo na mortalidade na UTI (diferença absoluta = 14,2%; IC 95% 1,78 (1,35 - 2,36); $p < 0,001$) e mortalidade hospitalar (diferença absoluta = 1,91%; IC 95% 2,23 (1,67 - 2,99); $p < 0,001$) (Tabela 2 e Figura 2).

Os padrões de alta da UTI foram piores no grupo VMP, segundo a avaliação pela GCS (13,5 \pm 2,52 *versus* 14,2 \pm 1,79; $p = 0,01$).

O custo diário médio *per capita* foi de US\$ 737,00 para os pacientes não VMP e US\$ 910,00 para os pacientes VMP. A duração da permanência foi maior no grupo VMP, sendo que o custo hospitalar foi 3,3 vezes superior em pacientes com VMP quando se comparado com os pacientes do grupo não VMP. A figura 3 apresenta os custos médios diários durante a permanência na UTI e no hospital comparando os pacientes dos grupos VMP e não VMP.

Tabela 1 - Características dos participantes do estudo quando da admissão à unidade de terapia intensiva

Características	VMP (N = 218)	Não VMP (N = 1.979)	Valor de p	OR (IC 95%)
Sexo masculino	103 (47,2)	1,088 (55)	0,03	0,73 (0,55 - 0,97)
Idade (anos)	66,6 ± 17,4	65,7 ± 17,3	0,47	
Faixa etária ≥ 65 anos	123 (56,4)	1,163 (58,8)	0,55	
IMC (kg/m ²)	25,4 ± 5,6	25,4 ± 4,9	1,00	
Na admissão à UTI				
Origem				
Enfermaria	78 (35,7)	619 (31,3)	0,20	1,22 (0,91 - 1,64)
Pronto-socorro	56 (25,6)	466 (23,5)	0,53	1,12 (0,91 - 1,64)
Centro cirúrgico	36 (16,5)	543 (27,4)	< 0,0001	0,52 (0,36 - 0,76)
Transferência	26 (11,9)	230 (11,6)	0,98	1,03 (0,66 - 1,58)
Outra	12 (5,5)	121 (6,2)	0,83	0,89 (0,48 - 1,64)
Doenças crônicas preexistentes e gravidade das condições clínicas prévias				
Comorbidades				
Insuficiência cardíaca	33 (15,1)	264 (13,3)	0,52	1,16 (0,78 - 1,71)
DPOC	30 (16,9)	241 (14,4)	0,57	1,15 (0,76 - 1,73)
Nefropatia terminal	8 (4,5)	84 (5)	0,82	0,86 (0,41 - 1,79)
SIDA	16 (7,3)	89 (4,5)	0,09	1,68 (0,97 - 2,92)
Câncer	79 (36,2)	703 (35,5)	0,89	1,03 (0,77 - 1,38)
Doença vascular periférica	30 (13,8)	227 (11,5)	0,37	1,23 (0,82 - 1,85)
Cirrose	2 (1,6)	34 (3,5)	0,54	0,53 (0,12 - 2,22)
Doença neuromuscular	8 (6,6)	37 (3,8)	0,12	1,99 (0,92 - 4,35)
Número de doenças preexistentes				
Nenhuma	65 (29,8)	712 (26)	0,08	0,75 (0,56 - 1,02)
Uma	109 (50)	931 (47)	0,45	1,12 (0,85 - 1,49)
Duas	39 (17,9)	288 (14,6)	0,22	1,28 (0,88 - 1,85)
Mais de duas	5 (2,3)	48 (2,4)	0,91	0,94 (0,37 - 2,39)
Índice de Charlson	1,67 ± 1,84	1,45 ± 1,66	0,07	
Escore de McCabe				
3	13 (8,6)	88 (6,1)	0,40	1,36 (0,75 - 2,48)
2	26 (17,1)	172 (12)	0,15	1,42 (0,92 - 2,20)
1	113 (74,3)	1168 (81,6)	0,06	0,76 (0,57 - 1,00)
Razão para admissão à UTI				
Cirúrgica*	41 (18,8)	582 (29,4)	0,001	0,54 (0,38 - 0,77)
Clínica	177 (81,2)	1397 (70,6)	0,001	1,80 (1,26 - 2,56)
Respiratória	90 (41,3)	547 (27,6)	ns**	
Neurológica	39 (17,8)	321 (16,2)	ns**	
Cardiovascular	10 (4,6)	212 (10,7)	ns**	
Trauma	24 (11,1)	162 (7,7)	ns**	
Gastrointestinal	10 (4,6)	114 (5,8)	ns**	
Renal	4 (1,8)	41 (2,1)	ns**	

VMP - ventilação mecânica prolongada; OR - *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; IMC - índice de massa corporal; UTI - unidade de terapia intensiva; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; SIDA - síndrome da imunodeficiência adquirida; ns - não significante. Resultados expressos por número (%) ou média ± desvio padrão. Dados obtidos por análise univariada. * Não apenas na admissão; ** comparações dentro do grupo clínico (qui quadrado com análise residual).

Tabela 2 - Características e principais desfechos dos pacientes do estudo durante a admissão à unidade de terapia intensiva

Característica	VMP (N = 218)	Não VMP (N = 1.979)	Valor de p	OR (IC 95%)
Gravidade na UTI: dia 1				
APACHE II*, **	21,4 ± 7,2	19,4 ± 8,3	0,001	
GCS	12,0 ± 4,0	11,5 ± 4,5	0,12	
SOFA	5,3 ± 3,7	5,1 ± 3,5	0,42	
TISS	26,5 ± 7,4	26,1 ± 7,8	0,47	
Presença de infecção	134 (61,4)	1004 (50,7)	< 0,001	1,94 (1,40 - 2,69)
Diagnóstico de sepse grave	48 (22,0)	354 (17,9)	0,01	1,54 (1,07 - 2,21)
Durante a permanência na UTI				
Suporte a órgãos durante a permanência na UTI				
Uso de fármacos vasoativos	183 (83,9)	1332 (67,3)	< 0,001	2,54 (1,74 - 3,69)
TSR	54 (24,8)	235 (11,9)	< 0,001	2,44 (1,74 - 3,42)
Suporte com nutrição parenteral	27 (12,4)	131 (6,7)	0,002	1,98 (1,27 - 3,07)
Necessidade de traqueostomia	151 (69,2)	168 (8,5)	< 0,001	24,3 (17,4 - 33,7)
Necessidade de cirurgia não programada	62 (28,4)	291 (14,7)	< 0,001	2,3 (1,67 - 3,17)
Decisão de NR	15 (6,9)	138 (7,0)	0,93	0,98 (0,56 - 1,71)
Na alta da UTI				
Gravidade na alta da UTI				
GCS	13,5 ± 2,52	14,2 ± 1,79	0,01	
SOFA	3,01 ± 4,03	2,64 ± 4,18	0,21	
TISS	10,8 ± 11,07	10,6 ± 10,12	0,78	
Óbito na UTI	113 (51,8)	744 (37,6)	< 0,001	1,78 (1,35 - 2,36)
Óbito hospitalar	142 (65)	911 (44,9)	< 0,001	2,23 (1,67 - 2,99)

VMP - ventilação mecânica prolongada; OR - *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; GCS - *score Glasgow de coma*; SOFA - *Sepsis-related Organ Failure Assessment*; TISS - *Therapeutic Intervention Scoring System*; UTI - unidade de terapia intensiva; TSR - terapia de substituição renal; NR - não ressuscitar. Resultados expressos por número (%) ou média ± desvio padrão. Dados obtidos por análise univariada; * apenas em pacientes sem sedação; ** *score* aplicado e calculado em pacientes neurológicos e não neurológicos.

Tabela 3 - Complicações durante a permanência na unidade de terapia intensiva

Complicações	VMP (N = 218)	Não VMP (N = 1979)	Valor de p	OR (IC 95%)
Infarto do miocárdio	5 (2,6)	41 (2,3)	0,97	1,1 (0,43 - 2,83)
Doença cerebrovascular	3 (2)	37 (2,6)	0,73	0,73 (0,22 - 2,39)
Embolia pulmonar	6 (5,4)	17 (1,5)	0,004	3,71 (1,43 - 9,63)
Fraqueza muscular	71 (37,6)	144 (7,9)	< 0,001	6,99 (4,97 - 9,82)
SARA	37 (17,1)	124 (6,3)	< 0,001	3,07 (2,06 - 4,57)
Sepse bacteriana nosocomial	129 (68,3)	533 (29,3)	< 0,001	5,18 (3,75 - 7,15)
Candidemia	5 (5,4)	12 (1,5)	0,008	3,82 (1,31 - 11,09)
Hemorragia digestiva alta	19 (10,1)	59 (3,2)	< 0,001	3,33 (1,94 - 5,71)
<i>Delirium</i> hiper-reativo	27 (22,3)	147 (15)	0,03	1,62 (1,02 - 2,57)
Úlcera de pressão	86 (39,4)	131 (6,6)	< 0,001	9,18 (6,64 - 12,7)

VMP - ventilação mecânica prolongada; OR - *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; SARA - síndrome da angústia respiratória aguda. Resultados expressos por número (%) ou média ± desvio padrão. Dados obtidos por análise univariada.

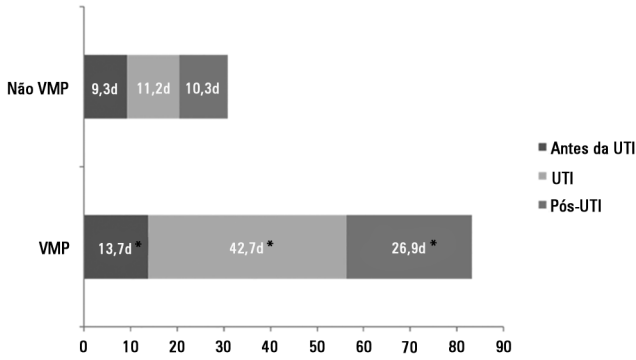


Figura 1 - Tem po médio de permanência na unidade de terapia intensiva, no hospital antes da admissão à unidade de terapia intensiva, e no hospital após a alta da unidade de terapia intensiva em pacientes sem ventilação mecânica prolongada e com ventilação mecânica prolongada. VMP - ventilação mecânica prolongada; d - dias; UTI - unidade de terapia intensiva. * p < 0,001 em comparação a não ventilação mecânica prolongada.

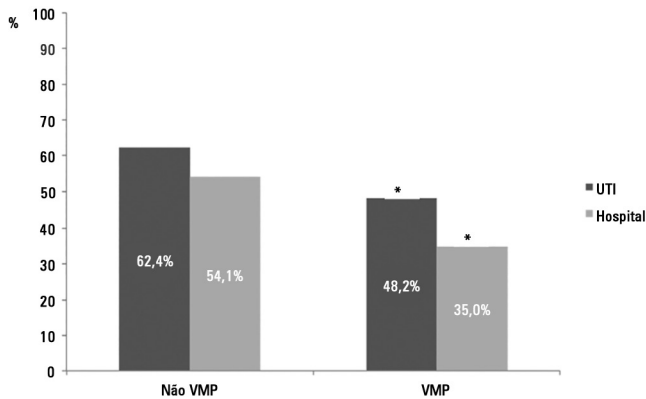


Figura 2 - Permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital de pacientes sem ventilação mecânica prolongada e com ventilação mecânica prolongada. VMP - ventilação mecânica prolongada; UTI - unidade de terapia intensiva. * p < 0,001 em comparação a pacientes sem ventilação mecânica prolongada.

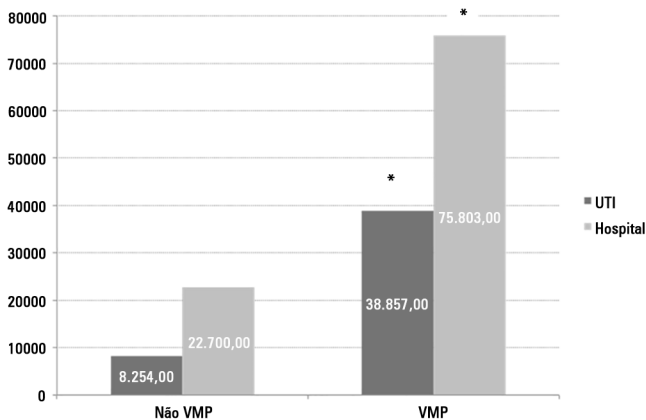


Figura 3 - Custo médio da permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital comparando pacientes com ventilação mecânica prolongada e sem ventilação mecânica prolongada. VMP - ventilação mecânica prolongada; UTI - unidade de terapia intensiva. * p < 0,001 comparado com pacientes sem ventilação mecânica prolongada.

DISCUSSÃO

Esta análise de uma grande coorte multicêntrica e retrospectiva de pacientes sob VM identificou que pacientes com necessidade de VMP (suporte com VM \geq 21 dias) tiveram um risco maior de complicações durante a permanência na UTI, taxas mais elevadas de mortalidade durante a permanência na UTI e no hospital, e custos maiores relativos à doença.

Um percentual entre 3 e 10% dos pacientes com necessidade de VM por condições agudas desenvolvem DCC.^(3,13-16) É complicado generalizar os desfechos de artigos publicados em razão da variabilidade das populações em estudo descritos como DCC, definições dos desfechos de interesse, e práticas de cuidado pós-agudo que afetam o uso hospitalar. Para definir a maioria das coortes em estudos longitudinais, foi utilizado um período limiar de VM, variando entre 2 e 30 dias.^(8,18,19) Martin et al.⁽⁷⁾ avaliaram pacientes que necessitaram de 10 ou mais dias de VM. Combes et al.⁽²⁰⁾ estudaram os desfechos e qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com necessidade de VM por 14 ou mais dias. Carson et al.⁽²¹⁾ e Cox et al.⁽²²⁾ avaliaram o prognóstico em longo prazo de pacientes que necessitaram de VM por 21 dias ou mais. Com a finalidade de limitar a heterogeneidade dessas coortes e melhorar a comparabilidade de desfechos entre os diferentes estudos, uma conferência de consenso estabeleceu uma definição formal de VMP. Define-se VMP como a permanência de pelo menos 21 dias consecutivos sob uso de ventilador por mais de 6 horas por dia.⁽⁴⁾ Com base neste critério, nossos dados demonstraram uma incidência de 9,92% de DCC, que variou segundo as características do paciente em cada UTI do estudo (UTI-1 = 8,8%; UTI-2 = 12%; UTI-3 = 9%; UTI-4 = 15%). Entretanto, outros autores identificaram pacientes crônicos criticamente enfermos por meio da instalação de traqueostomia para facilitar ventilação prolongada e esforços de desmame.^(14,22-25) O uso da traqueostomia como referência reflete o julgamento médico de que o paciente nem será desmamado e nem morrerá em um futuro próximo, o que proporciona um ponto para demarcação da DCC, que é significativo e prático.^(26,27) Cox et al.⁽²²⁾ revelaram que essas duas sugestões definidas para VMP, Grupos Relacionados a Diagnóstico (DRG, sigla do inglês *Diagnosis-Related Groups*) 541/542 (definição do Medicare: traqueostomia e VM \geq 96 horas) e VM \geq 21 dias, selecionaram coortes com características clínicas basais e tendências de sobrevivência similares, além de similar disposição e utilização de recursos. Entretanto, VMP definida pelo critério de 21 ou mais dias pode identificar mais especificamente os pacientes que se

encontram fora da curva de consumo de recursos entre pacientes ventilados, sendo esta a razão pela qual analisamos nossos pacientes com base nessa definição.^(3,4)

Médicos e sistemas de escore são imprecisos para, por ocasião da admissão à UTI, prever a morbidade e a mortalidade.⁽²⁸⁾ Entretanto, é importante identificar o mais cedo possível pacientes com risco elevado de tornarem-se crônicos, a fim de tratar desses pacientes. Doenças crônicas preexistentes e a gravidade das condições médicas de base não se associam com DCC, idade, IMC e a origem de admissão dos pacientes em nosso estudo. Notavelmente, o centro cirúrgico como origem da admissão do paciente pareceu, em nosso estudo, ser protetor. No entanto, permanência mais longa no hospital antes da admissão à UTI e admissão não cirúrgica (OR 1,8 [1,26 - 2,56]; $p < 0,001$) se associaram com evolução para DCC. A admissão de pacientes por razões não cirúrgicas foi previamente identificada como um fator que se associa com evolução para DCC.^(3,23) Os escores de gravidade são considerados preditores de VMP,^(3,17,23,29) mas nossos dados na admissão não concordam com essa premissa. Entretanto, o envolvimento de múltiplos órgãos é também relacionado com mortalidade. Recentemente, Carson et al.⁽²¹⁾ desenvolveram o escore ProVent (necessidade de vasopressores e hemodiálise, presença de trombocitopenia e idade ≥ 50 anos), que demonstrou um bom poder discriminatório para prever mortalidade em pacientes com VMP.

Independentemente da definição de VMP, as principais características dessa população são episódios repetidos de choque e infecção durante as permanências na UTI.⁽⁶⁾ Essa condição se associa com inflamação persistente, imunossupressão e síndrome catabólica ou inflamação persistente e síndrome catabólica.⁽³⁰⁾ Assim, a DCC não pode ser vista como um simples prolongamento de uma DCC, mas antes como uma síndrome complexa, que se caracteriza por modificações metabólicas, neuroendócrinas, neuropsiquiátricas e imunológicas.^(3,31) Essas alterações incluem uma profunda fraqueza atribuída a miopatia, neuropatia e modificações na composição corpórea (perda de massa magra, aumento da adiposidade e anasarca),⁽³²⁾ aumento da vulnerabilidade a infecções (frequentemente por microrganismos multirresistentes),^(33,34) disfunção cerebral (coma ou *delirium*),⁽³⁵⁾ alterações neuroendócrinas (perda da secreção pulsátil dos hormônios da hipófise anterior, o que contribui para baixos níveis hormonais de órgãos alvo e comprometimento do anabolismo)⁽³⁶⁻³⁸⁾ e rompimento da barreira cutânea (úlceras de pressão).^(39,40) Algumas dessas condições foram avaliadas e confirmadas em nosso estudo (Tabelas 2 e 3).

Alguns autores identificaram previamente a mortalidade mais elevada em pacientes com VMP,^(7,17,20,22,23,40,41) enquanto outros autores não observaram esse efeito.^(6,22) O motivo para essas discrepâncias está provavelmente relacionado à heterogeneidade e a características intrínsecas das populações em estudo. Entretanto, a maioria dos estudos mostra que pacientes de DCC e VMP têm evoluções piores da doença, e mortalidade mais elevada. A mortalidade de pacientes em VMP na UTI e no hospital em nosso estudo foi, respectivamente, de 14,2% e 19,1%, o que foi (em termos absolutos) maior do que nos pacientes do grupo não VMP.

Os pacientes que sobrevivem a uma doença crítica costumam ter uma morbidade persistente, e evidências sugerem que a qualidade de vida após admissão em uma UTI é, em geral, ruim, quando comparada aos dados populacionais.⁽⁴²⁻⁴⁷⁾ Essas morbidades incluem uma elevada incidência de problemas psicológicos,⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ disfunção cognitiva,⁽⁵¹⁾ comprometimentos da função pulmonar,^(47,52,53) e desenvolvimento de complicações neuromusculares da doença crítica,⁽⁵⁴⁾ que pode ser duradoura apesar de uma lenta melhora com o tempo. Esses problemas são mais prevalentes em pacientes críticos crônicos, e a necessidade de VMP pode também afetar o prognóstico do paciente quanto à sua capacidade de realizar atividades da vida diária.⁽²⁰⁾ Alguns autores relatam que 5 a 20% dos pacientes de UTI recebem VM, sendo que 25% deles necessitam de VM por mais que 7 dias.⁽⁵⁵⁾ Quase todos os pacientes com DCC deixam o hospital com comprometimentos profundos de sua função física, condição cognitiva, ou ambos. Assim, a maior parte desses pacientes necessita de cuidados institucionais.^(56,57) Entre esses pacientes, as taxas de readmissão hospitalar durante o ano, que se segue à alta hospitalar, excedem 40%. Pacientes que recebem alta para instituições de continuidade dos cuidados e não conseguem ser suficientemente reabilitados para voltar ao lar dentro de 6 meses geralmente permanecem institucionalizados até morrer.^(3,56,57) Múltiplos estudos demonstraram que menos de 12% dos pacientes com DCC estarão vivos e independentes 1 ano após sua doença aguda.⁽⁵⁸⁾ A prolongada necessidade de suporte ventilatório reduz a qualidade de vida e a expectativa de vida em longo prazo.^(20,58,59) São comuns limitações funcionais, mesmo em pacientes que se recuperam suficientemente para receber alta hospitalar; esses pacientes tipicamente necessitam de cuidados privados como pacientes ambulatoriais, ou membros da família precisam abandonar seus empregos para prover cuidados constantes. Na verdade, alguns pacientes podem se beneficiar desses esforços, porém outros não.⁽²⁴⁾ Em um

cenário assim, a identificação de preditores de um prognóstico desfavorável poderia ajudar os médicos a escolherem entre tratamentos mais agressivos ou terapias que priorizam o conforto.^(3,4,41)

A DCC está crescendo e tornando-se um problema grave para o sistema de saúde em muitos países.⁽³⁾ Ela responde por menos de 10% dos pacientes que recebem VM, mas estes consomem 20 a 40% dos leitos-dia das UTI e outros recursos para cuidados críticos.^(16,27) Pacientes em VMP representaram 10% de todas as admissões à UTI e 71% dos custos totais de todas as admissões à UTI durante o período do estudo. Nossos resultados indicam que os pacientes de VMP impuseram um custo mais do que três vezes superior ao dos pacientes sem VMP. O custo total para o sistema de saúde do tratamento de pacientes com DCC já excede uma estimativa anual de US\$ 20 bilhões, sendo previsto que esses números aumentem à medida que cresçam a incidência dessa síndrome e os custos gerais de terapia intensiva. Essas despesas quase dobraram entre 1985 e 2000, representando 13% de todos os custos hospitalares nos Estados Unidos.^(2,60)

Este estudo teve algumas limitações. Foi um estudo observacional, sem avaliação de desfechos em longo prazo, como avaliações da qualidade de vida e comprometimento cognitivo. Este foi um estudo retrospectivo, não sendo,

portanto, possível descrever e comparar as diferentes estratégias de VM (inclusive o modo do ventilador e as regulagens de fluxo e pressão) em pacientes que desenvolveram síndrome da angústia respiratória aguda. Todos os pacientes de VMP fizeram parte de um grupo submetido a mais de 21 dias de VM, enquanto os pacientes do grupo não VMP participaram de um grupo heterogêneo, em que ocorreu uma variação do número de dias de VM, chegando até 20 dias. Contudo, o estudo traz uma importante contribuição ao estudo da DCC, com uma grande amostra de pacientes obtida de vários centros, com o uso de uma definição uniforme.

CONCLUSÃO

Os pacientes de nosso estudo que permaneceram em ventilação mecânica prolongada constituíram um grupo distinto, que, quando da admissão, tinha doença mais grave, apresentou mortalidade mais elevada, permaneceu por mais tempo no hospital e ocasionou custos mais elevados. Os pacientes com insuficiência respiratória quando da admissão, que tiveram um período de hospitalização pré-unidade de terapia intensiva maior que 12 dias, eram não cirúrgicos e tinham sepse, tiveram um risco mais elevado de se tornarem dependentes de suporte ventilatório mecânico prolongado.

ABSTRACT

Objective: The number of patients who require prolonged mechanical ventilation increased during the last decade, which generated a large population of chronically ill patients. This study established the incidence of prolonged mechanical ventilation in four intensive care units and reported different characteristics, hospital outcomes, and the impact of costs and services of prolonged mechanical ventilation patients (mechanical ventilation dependency \geq 21 days) compared with non-prolonged mechanical ventilation patients (mechanical ventilation dependency $<$ 21 days).

Methods: This study was a multicenter cohort study of all patients who were admitted to four intensive care units. The main outcome measures were length of stay in the intensive care unit, hospital, complications during intensive care unit stay, and intensive care unit and hospital mortality.

Results: There were 5,287 admissions to the intensive care units during study period. Some of these patients (41.5%) needed ventilatory support ($n = 2,197$), and 218 of the patients

met criteria for prolonged mechanical ventilation (9.9%). Some complications developed during intensive care unit stay, such as muscle weakness, pressure ulcers, bacterial nosocomial sepsis, candidemia, pulmonary embolism, and hyperactive delirium, were associated with a significantly higher risk of prolonged mechanical ventilation. Prolonged mechanical ventilation patients had a significant increase in intensive care unit mortality (absolute difference = 14.2%, $p < 0.001$) and hospital mortality (absolute difference = 19.1%, $p < 0.001$). The prolonged mechanical ventilation group spent more days in the hospital after intensive care unit discharge (26.9 ± 29.3 versus 10.3 ± 20.4 days, $p < 0.001$) with higher costs.

Conclusions: The classification of chronically critically ill patients according to the definition of prolonged mechanical ventilation adopted by our study (mechanical ventilation dependency \geq 21 days) identified patients with a high risk for complications during intensive care unit stay, longer intensive care unit and hospital stays, high death rates, and higher costs.

Keywords: Respiration, artificial/methods; Prognosis; Mortality

REFERÊNCIAS

1. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*. 1985;30(5):339-47.
2. Halpern NA, Pastores SM, Greenstein RJ. Critical care medicine in the United States 1985-2000: an analysis of bed numbers, use, and costs. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1254-9.
3. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):446-54.
4. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S; National Association for Medical Direction of Respiratory Care. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*. 2005;128(6):3937-54.
5. Zilberberg MD, de Wit M, Pirone JR, Shorr AF. Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation: implications for healthcare delivery. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1451-5.
6. Estenssoro E, Reina R, Canales HS, Saenz MG, Gonzalez FE, Aprea MM, et al. The distinct clinical profile of chronically critically ill patients: a cohort study. *Crit Care*. 2006;10(3):R89.
7. Martin CM, Hill AD, Burns K, Chen LM. Characteristics and outcomes for critically ill patients with prolonged intensive care unit stays. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1922-7; quiz 1936.
8. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG, O'Toole E, Montenegro H. Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill. *Chest*. 2005;128(2):507-17.
9. Robson V, Poynter J, Lawler PG, Baudouin SV. The need for a regional weaning centre, a one-year survey of intensive care weaning delay in the Northern Region of England. *Anaesthesia*. 2003;58(2):161-5.
10. Zilberberg MD, Luippold RS, Sulsky S, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med*. 2008;36(3):724-30.
11. Kahn JM, Benson NM, Appleby D, Carson SS, Iwashyna TJ. Long-term acute care hospital utilization after critical illness. *JAMA*. 2010;303(22):2253-9.
12. Mauri T, Pivi S, Bigatello LM. Prolonged mechanical ventilation after critical illness. *Minerva Anestesiologica*. 2008;74(6):297-301.
13. Gracey DR, Viggiano RW, Naessens JM, Hubmayr RD, Silverstein MD, Koenig GE. Outcomes of patients admitted to a chronic ventilator-dependent unit in an acute-care hospital. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(2):131-6.
14. Engoren M, Arslanian-Engoren C, Fenn-Buderer N. Hospital and long-term outcome after tracheostomy for respiratory failure. *Chest*. 2004;125(11):220-7.
15. Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. Predicting the duration of mechanical ventilation. The importance of disease and patient characteristics. *Chest*. 1996;110(2):469-79.
16. Wagner DP. Economics of prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(2 Pt 2):S14-8.
17. 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*. 2013;59(3):241-7.
18. Chelluri L, Im KA, Belle SH, Schulz R, Rotondi AJ, Donahoe MP, et al. Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(1):61-9.
19. Gracey DR, Naessens JM, Krishan I, Marsh HM. Hospital and posthospital survival in patients mechanically ventilated for more than 29 days. *Chest*. 1992;101(1):211-4.
20. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, et al. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring >or= 14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1373-81.
21. Carson SS, Garret J, Hanson LC, Lanier J, Govert J, Brake MC, et al. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2061-9.
22. Cox CE, Carson SS, Lindquist JH, Olsen MK, Govert JA, Chelluri L; Quality of Life After Mechanical Ventilation in the Aged (QOL-MV) Investigators. Differences in one-year health outcomes and resource utilization by definition of prolonged mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(1):R9.
23. Boniatti MM, Friedman G, Castilho RK, Vieira SR, Fialkow L. Characteristics of chronically critically ill patients: comparing two definitions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):701-4.
24. Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1568-73.
25. Engoren M, Arslanian-Engoren C. Hospital and long-term outcome of trauma patients with tracheostomy for respiratory failure. *Am Surg*. 2005;71(2):123-7.
26. Kahn JM, Carson SS, Angus DC, Linde-Zwirble WT, Iwashyna TJ. Development and validation of an algorithm for identifying prolonged mechanical ventilation in administrative data. *Health Serv Outcomes Res Method*. 2009;9:117-32.
27. Cox CE, Carson SS, Holmes GM, Howard A, Carey TS. Increase in tracheostomy for prolonged mechanical ventilation in North Carolina, 1993-2002. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2219-26.
28. Sinuff T, Adhikari NK, Cook DJ, Schünemann HJ, Griffith LE, Rocker G, et al. Mortality predictions in the intensive care unit: comparing physicians with scoring systems. *Crit Care Med*. 2006;34(3):878-85.
29. Honarmand A, Safavi M, Moradi D. The use of infection probability score and sequential organ failure assessment scoring systems in predicting mechanical ventilation requirement and duration. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009;15(5):440-7.
30. 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.
31. Nierman DM. A structure of care for the chronically critically ill. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):477-91, v.
32. Hollander JM, Mechanick JL. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(6):587-604.
33. Kalb TH, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: unique risk profile in a newly defined population. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):529-52.
34. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, Knight EB, Petrak RA; Ventilation Outcomes Study Group. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest*. 2007;131(1):85-93.
35. 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.
36. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Awouters M, Verbruggen W, et al. The somatotrophic axis in critical illness: effect of continuous growth hormone (GH)-releasing hormone and GH-releasing peptide-2 infusion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):590-9.
37. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(5):599-612.
38. Van den Berghe G. Growth hormone secretagogues in critical illness. *Horm Res*. 1999;51 Suppl 3:21-8. Review.
39. Carasa M, Polycarpe M. Caring for the chronically critically ill patient: establishing a wound-healing program in a respiratory care unit. *Am J Surg*. 2004;188(1A Suppl):18-21.
40. Brem H, Nierman DM, Nelson JE. Pressure ulcers in the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):683-94.
41. Heyland DK, Konopad E, Noseworthy TW, Johnston R, Gafni A. Is it 'worthwhile' to continue treating patients with a prolonged stay (>14 days) in the ICU? An economic evaluation. *Chest*. 1998;114(1):192-8.
42. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med*. 2011;39(2):371-9.
43. Fildissis G, Zidianakis V, Tsigou E, Koulenti D, Katostaras T, Economou A, et al. Quality of life outcome of critical care survivors eighteen months after discharge from intensive care. *Croat Med J*. 2007;48(6):814-21.

44. Cuthbertson BH, Hull A, Strachan M, Scott J. Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):450-5.
45. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, MacLennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care.* 2010;14(1):R6.
46. Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2386-400.
47. Dowdy DW, Eid MP, Sedrakyan A, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Herridge MS, et al. Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):611-20.
48. Azoulay E, Pochard F, Kentish-Barnes N, Chevret S, Aboab J, Adrie C, Annane D, Bleichner G, Bollaert PE, Darmon M, Fassier T, Galliot R, Garrouste-Orgeas M, Goulenok C, Goldgran-Toledano D, Hayon J, Jourdain M, Kaidomar M, Laplace C, Larché J, Liotier J, Papazian L, Poisson C, Reignier J, Saidi F, Schlemmer B; FAMIREA Study Group. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):987-94.
49. Flaatten H. Mental and physical disorders after ICU discharge. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(5):510-5.
50. de Miranda S, Pochard F, Chaize M, Megarbane B, Cuvelier A, Bele N, et al. Postintensive care unit psychological burden in patients with chronic obstructive pulmonary disease and informal caregivers: A multicenter study. *Crit Care Med.* 2011;39(1):112-8.
51. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest.* 2006;130(3):869-78. Review.
52. Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM, Smith IE. Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD: weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation. *Chest.* 2006;129(1):133-9.
53. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS; Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(8):683-93.
54. Hough CL. Neuromuscular sequelae in survivors of acute lung injury. *Clin Chest Med.* 2006;27(4):691-703; abstract x.
55. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287(3):345-55.
56. Rimachi R, Vincent JL, Brimiouille S. Survival and quality of life after prolonged intensive care unit stay. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(1):62-7.
57. Euteneuer S, Windisch W, Suchi S, Köhler D, Jones PW, Schönhofer B. Health-related quality of life in patients with chronic respiratory failure after long-term mechanical ventilation. *Respir Med.* 2006;100(3):477-86.
58. Lipsett PA, Swoboda SM, Dickerson J, Ylitalo M, Gordon T, Breslow M, et al. Survival and functional outcome after prolonged intensive care unit stay. *Ann Surg.* 2000;231(2):262-8.
59. Tonnelier A, Tonnelier JM, Nowak E, Gut-Gobert C, Prat G, Renault A, et al. Clinical relevance of classification according to weaning difficulty. *Respir Care.* 2011;56(5):583-90.
60. Cox CE, Carson SS, Govert JA, Chelluri L, Sanders GD. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1918-27.