

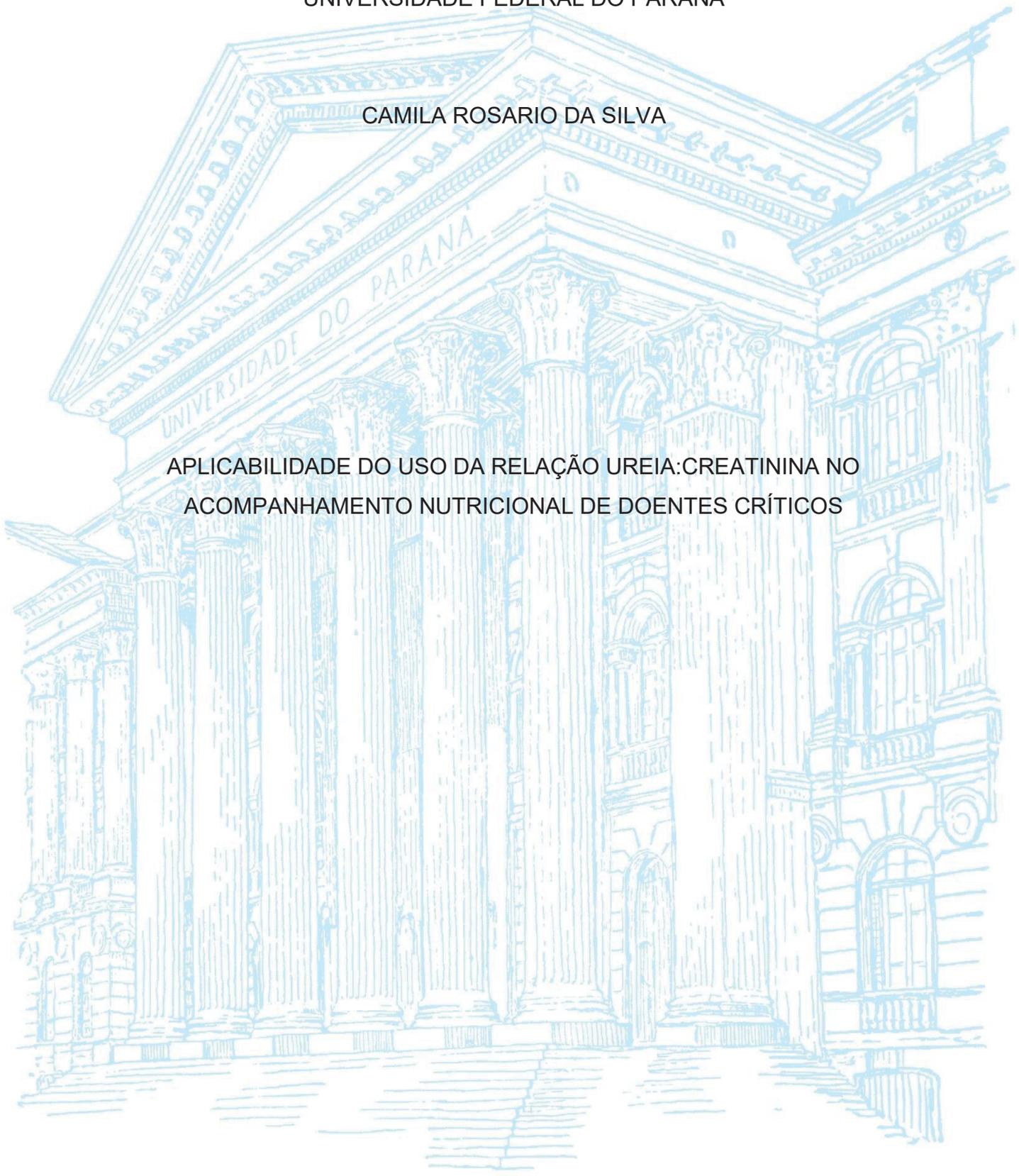
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAMILA ROSARIO DA SILVA

APLICABILIDADE DO USO DA RELAÇÃO UREIA:CREATININA NO
ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL DE DOENTES CRÍTICOS

CURITIBA

2023



CAMILA ROSARIO DA SILVA

APLICABILIDADE DO USO DA RELAÇÃO UREIA:CREATININA NO
ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL DE DOENTES CRÍTICOS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Alimentação e Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Estela Iraci Rabito

Coorientadora: Profa. Dra. Carolina de Quadros
Camargo

CURITIBA

2023

Silva, Camila Rosário da

Aplicabilidade do uso da relação ureia [recurso eletrônico]: creatinina no acompanhamento nutricional de doentes críticos / Camila Rosário da Silva – Curitiba, 2023.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Estela Iraci Rabito

Coorientador: Profa. Dra. Carolina de Quadros Camargo

1. Terapia nutricional. 2. Nutrição enteral. 3. Ureia. 4. Creatinina. 5. Pacientes. I. Rabito, Estela Iraci. II. Camargo, Carolina de Quadros. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.8542

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ALIMENTAÇÃO E
NUTRIÇÃO - 40001016074P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CAMILA ROSÁRIO DA SILVA** intitulada: **Aplicabilidade do uso da relação ureia:creatinina no acompanhamento nutricional de doentes críticos.**, sob orientação da Profa. Dra. ESTELA IRACI RABITO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 02 de Agosto de 2023.

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 11:07:43.0

ESTELA IRACI RABITO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

03/08/2023 16:13:56.0

OELLEN STUANI FRANZOSI

Avaliador Externo (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Assinatura Eletrônica

28/08/2023 14:44:44.0

REGINA MARIA VILELA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esse trabalho aos meus pais, Betinho e Sandrinha. Obrigada por nunca soltarem a minha mão e sonharem todos os meus sonhos comigo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me concedeu paciência, força e determinação para concluir mais uma etapa.

À minha família, por ter sido extremamente paciente, compreensiva, apoiadora sem medidas e por nunca deixar de me encorajar ou acreditar em mim.

À minha orientadora, Estela Iraci Rabito, pelo grande incentivo, serenidade e palavras de apoio que foram imprescindíveis para a conclusão desse trabalho, indo muito além de sua função de orientadora. Admirável como profissional e pessoa, além de inspiração para minha caminhada.

À minha coorientadora, Carolina de Quadro Camargo, pela atenção e ajuda valiosa que direcionou a mim.

À Rafaela Pacheco Klauberg, por compartilhar mais esse desafio e conquista comigo, por sua amizade inestimável e apoio de todas as formas possíveis ao longo desse período.

À Gabriela Lazzaron Slob, por toda a parceria e apoio que me deu ao longo desse período.

À Jessica Alves de Paula e todo o grupo COVIDNUT do CHC-UFPR, por me acolherem e me permitirem fazer parte dessa equipe admirável.

Às alunas de Iniciação Científica, por toda dedicação e ajuda na coleta de dados, em especial à Maria Eduarda Niz Malko.

À Universidade Federal do Paraná, que me acolheu novamente em mais uma jornada, ao Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR, por abrir as portas para mim e ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, por me oferecer os meios para atingir essa conquista.

À minha turma de mestrado, por compartilhar essa jornada comigo.

Aos professores do departamento de nutrição, por todo conhecimento compartilhado e crescimento proporcionado.

À Helena Macchi Zadorosny, Carolina Naomi Horiuchi e Giulia Fabiane Baron, pela escuta amiga, incentivo e momentos preciosos de risadas e distrações.

Aos meus amigos e colegas, que tornaram essa trajetória mais leve e me apoiaram enquanto superavam seus próprios desafios profissionais e pessoais.

E a todos os demais que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse trabalho.

“Acredite em si mesma e em seu potencial ilimitado. Nenhum desafio é grande demais quando movido pela paixão pela descoberta.” (Rosalind Franklin)

RESUMO

O paciente crítico, além de uma alta demanda metabólica, apresenta dificuldade em atingir necessidades nutricionais durante a permanência em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido pausas na dieta recorrente relacionado a: instabilidade hemodinâmica, procedimentos e intolerâncias gastrointestinais. No entanto, faltam marcadores para avaliação da terapia nutricional. A relação ureia:creatinina aumentada pode ser um biomarcador indicativo do catabolismo proteico, mas não foram encontrados estudos que o relacione com a infusão da terapia nutricional dessa população. O objetivo principal da pesquisa foi avaliar a aplicabilidade da relação ureia:creatinina sérica (RUC) como indicador de monitoramento da terapia nutricional e fator preditor de desfecho clínico em pacientes críticos. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que avaliou pacientes em Terapia Nutricional Enteral exclusiva admitidos em UTI do período de março de 2020 a maio de 2021, acometidos pelo vírus SARS-Cov-2. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética encarregado. Foi coletado o perfil epidemiológico, quadro clínico, exames bioquímicos, valores relacionados a composição nutricional e volume de infusão das fórmulas enterais e desfechos clínicos. Os pacientes foram avaliados durante 20 dias a partir da data de admissão na UTI, que foram categorizados em 2 períodos de acordo com as fases clínicas do paciente crítico (período 1 = 1° ao 7° dia; período 2 = 8° ao 20° dia). Foram realizados teste T de Student e Wilcoxon para avaliar a diferença entre períodos dos marcadores bioquímicos e dados nutricionais. As associações de Pearson e Spearman foram feitas para a RUC e desfechos clínicos, energia, caloria não proteicas por grama/N e proteína por quilo de peso infundidos e nitrogênio ureico sérico em cada período. Para determinar pontos de corte, foi utilizada a curva ROC com as mesmas variáveis. Os testes T de Student e Mann-Whitney foram utilizados para avaliar a diferença entre grupos com base na sobrevivência e obesidade. Os dados foram analisados pelo programa estatístico SPSS® e MedCalc®, foi utilizado $p < 0,05$ para determinar significância estatística. Foram analisados 81 pacientes após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Houve capacidade preditiva da RUC com relação ao óbito em UTI (AUC 0,654; P 0,013; sensibilidade: 68,75%; especificidade: 64,58%) e óbito intra-hospitalar (AUC 0,654; P 0,013; sensibilidade: 68,97%; especificidade: 62,75%) nos primeiros 7 dias de internamento na UTI. Houve correlação da RUC com o nitrogênio ureico $r = 0,555$ ($p < 0,001$) e $r = 0,302$ ($p 0,010$) no período 1 e 2, respectivamente. A avaliação entre grupos (sobreviventes e não sobreviventes) utilizando o ponto de corte da RUC (70,5) indicou maior probabilidade de óbito quando a infusão for: $\leq 12,7$ kcal/kg/dia (AUC = 0,741; $p < 0,001$; sensibilidade: 100%; especificidade: 66,7%) e $\leq 0,52$ g/kg/dia (AUC = 0,946; $p = 0,019$; sensibilidade: 60%; especificidade: 87,5%). Conclui-se que a RUC pode ser utilizada como preditor para o desfecho óbito, apesar de não ser a ferramenta mais adequada para esse fim e o nitrogênio ureico apresentou boa correlação com a RUC, indicando que pode ser um biomarcador mais promissor para o monitoramento da terapia nutricional.

Palavras-chave: 1. relação ureia: creatinina; 2. terapia nutricional enteral; 3. paciente crítico

ABSTRACT

The critically ill patient, in addition to a high metabolic demand, faces difficulties in meeting nutritional needs during their stay in an Intensive Care Unit (ICU) due to recurrent diet interruptions related to hemodynamic instability, procedures and gastrointestinal intolerances. However, there is a lack of markers for nutritional therapy evaluation. An increased urea-to-creatinine ratio may serve as a biomarker indicative of protein catabolism, but no studies have been found to link it to the infusion of nutritional therapy in this population. The main objective of this research was to assess the applicability of the serum urea-to-creatinine ratio (UCR) as an indicator for monitoring nutritional therapy and as a predictive factor for clinical outcomes in critically ill patients. It is a retrospective cohort study that assessed patients on exclusive Enteral Nutrition (EN) admitted to the ICU from March 2020 to May 2021, affected by the SARS-CoV-2 virus. The research was approved by the responsible ethics committee. Data collected included the epidemiological profile, clinical presentation, biochemical tests, values related to infusion and composition of EM and clinical outcomes. The patients were assessed for 20 days from the date of admission to the ICU, they were categorized into 2 periods according to the clinical phases of critically ill patient (period 1 = 1st to 7th day; period 2 = 8th to 20th day). Student t-test and Wilcoxon test were performed to assess the differences between periods of biochemical markers and nutritional data. Pearson and Spearman associations were conducted for the UCR and clinical outcomes, non-protein calorie g/N, and protein per kilogram of body weight infused, as well as blood urea nitrogen (BUN) in each period. To determine cutoff points, ROC curve analysis was performed using the same variables. Student t-test and Mann-Whitney tests were used to assess the differences between groups based on survival and obesity. The data were analyzed using the statistical software programs IBM SPSS® and MedCalc®. A significance level of $p < 0,05$ was used to determine statistical significance. 81 patients were analyzed after applying inclusion and exclusion criteria. There was predictive capacity of UCR in relation to ICU mortality (AUC 0.654; p 0.013; sensitivity: 68.75%; specificity: 64.58%) and in-hospital mortality (AUC 0.654; P 0.013; sensitivity: 68.97%; specificity: 62.75%) in the first 7 days of ICU admission. There was a correlation between UCR and BUN, $r = 0.555$ ($p < 0.001$) and $r = 0.302$ (p 0.010) in period 1 and 2, respectively. The evaluation between groups (survivors and non-survivors) using the UCR cutoff point (70,5) indicated a higher probability of death when the infusion was: ≤ 12.7 kcal/kg/day (AUC = 0.741; $p < 0.001$; sensitivity: 100%; specificity: 66.7%) and ≤ 0.52 g/kg/day (AUC= 0.946; $p = 0.019$; sensitivity: 60%; specificity: 87.5%). It is concluded that UCR can be used as a predictor for the outcome of death, although it may not be the most suitable tool for this purpose. BUN showed a good correlation with UCR, indicating that it may be a more promising biomarker for monitoring nutritional therapy.

Keywords: urea-to-creatinine ratio; enteral nutrition; critically ill patient

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FASES DO PACIENTE CRÍTICO DURANTE O INTERNAMENTO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	19
FIGURA 2 – CICLO DA UREIA	24
FIGURA 3 – VIA DE DEGRADAÇÃO DA CREATININA.....	25
FIGURA 4 – CATABOLISMO MUSCULAR E O IMPACTO NA RELAÇÃO UREIA:CREATININA	26
FIGURA 5 – MOTIVO DE EXCLUSÃO DE PARTICIPANTES PARA AMOSTRA ANALISADA.....	35
FIGURA 6 – CAPACIDADE PREDITIVA DA MÉDIA DE RUC NA MORTALIDADE EM UTI E INTRA-HOSPITALAR NO PERÍODO 1	38
FIGURA 7 – ASSOCIAÇÃO DO PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE NITROGÊNIO UREICO NO PERÍODO 1	39
FIGURA 8 – EVOLUÇÃO DIÁRIA DA MÉDIA DE RUC DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES	40
FIGURA 9 – ASSOCIAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE NITROGÊNIO UREICO DE CADA UM DOS PERÍODOS DOS SOBREVIVENTES.....	41
FIGURA 10 – ASSOCIAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES MÉDIOS DE ENERGIA E PROTEÍNA POR QUILO DE PESO INFUNDIDOS DOS PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO.....	42
FIGURA 11 – ASSOCIAÇÃO ENTRE A MÉDIA DE RUC DO PERÍODO 2 E O ÓBITO NA UTI E INTRA-HOSPITALAR.....	55
FIGURA 12 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES MÉDIOS DE ENERGIA E PROTEÍNA POR QUILO DE PESO INFUNDIDO NO PERÍODO 1 DOS PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO.....	56
FIGURA 13 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE ENERGIA, CALORIAS NÃO PROTEICAS POR GRAMAS/N E PROTEÍNA INFUNDIDO DE CADA UM DOS PERÍODOS.....	57
FIGURA 14 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE ENERGIA, CALORIAS NÃO PROTEICAS POR GRAMAS/N E	

PROTEÍNA INFUNDIDO DE CADA UM DOS PERÍODOS DOS SOBREVIVENTES.....	58
FIGURA 15 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES MÉDIOS DE CALORIAS NÃO PROTEICAS POR G/N INFUNDIDO E NITROGÊNIO UREICO DE CADA UM DOS PERÍODOS DOS PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO.....	59
FIGURA 16 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE NITROGÊNIO UREICO DO PERÍODO 2.....	60
FIGURA 17 – EVOLUÇÃO DIÁRIA DA MÉDIA DE RUC GERAL, DOS OBESOS E NÃO OBESOS.....	61
FIGURA 18 – EVOLUÇÃO DIÁRIA DA MÉDIA DE CREATININA GERAL, DOS OBESOS E NÃO OBESOS.....	61
FIGURA 19 – EVOLUÇÃO DIÁRIA DA MÉDIA DE CREATININA GERAL, DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES.....	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS CONFORME DIRETRIZES ATUAIS.....	21
TABELA 2 – ESCORE SEGUNDO ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON	30
TABELA 3 – ESCORE SEGUNDO IDADE PARA DETERMINAR O ICCI	30
TABELA 4 – PARÂMETROS AVALIADOS NO SAPS 3.....	31
TABELA 5 – CATEGORIZAÇÃO DE GRUPOS EM PERÍODOS CONFORME OS DIAS NA UTI.....	33
TABELA 6 – PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES CRÍTICOS COM SARS-COV-2.....	36
TABELA 7 – MARCADORES BIOQUÍMICOS E DADOS NUTRICIONAIS POR PERÍODO	37
TABELA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE A MÉDIA DA RUC POR PERÍODO E A MÉDIA/MEDIANA DE ENERGIA (KCAL/KG/DIA), CALORIAS NÃO PROTEICA POR GRAMA/N, PROTEÍNA (G/KG/DIA) INFUNDIDOS E NITROGÊNIO UREICO (MG/DL)	38
TABELA 9 – COMPARAÇÃO DE MÉDIAS/MEDIANAS ENTRE OS GRUPOS DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES DURANTE A INTERNAÇÃO HOSPITALAR E UTI	40
TABELA 10 – COMPARAÇÃO DE MÉDIAS/MEDIANAS ENTRE OS GRUPOS OBESOS E NÃO OBESOS	42
TABELA 11 – CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE A MÉDIA DA RUC POR PERÍODO, CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA E DESFECHOS	54

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AIDS	- Acquired Immunodeficiency Syndrome / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ASPEN	- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ATP	- Adenosina Trifosfato
AUC	- Área sob a curva
BRASPEN	- Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
CARS	- Síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	- Complexo do Hospital de Clínicas
CO ₂	- Dióxido de Carbono
DRC	- Doença Renal Crônica
ESPEN	- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
g/kg/dia	- Gramas por quilograma de peso por dia
ICCI	- Índice de Comorbidade de Charlson ajustado para idade
IMC	- Índice de Massa Corporal
IRA	- Injúria Renal Aguda
kcal	- Calorias
kcal/kg/dia	- Calorias por quilograma de peso por dia
KDIGO	- Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Kg/m ²	- Quilogramas por metro quadrado
mg/dL	- Miligramas por decilitro
NE	- Nutrição Enteral
O ₂	- Oxigênio
PCR	- Proteína C Reativa
PI	- Peso ideal
PICS	- Síndrome de inflamação, imunossupressão e catabolismo persistente
ROC	- Receiver Operator Characteristic
RUC	- Relação Ureia:Creatinina
SAPS 3	- Simplified Acute Physiology Score III
SARS-Cov-2	- Severe acute respiratory syndrome coronavírus 2
SIRS	- Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TN - Terapia Nutricional
TNE - Terapia Nutricional Enteral
UFPR - Universidade Federal do Paraná
UTI - Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

® - Marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 CASUÍSTICA	16
1.2 OBJETIVOS.....	16
1.2.1 Objetivo geral	16
1.2.2 Objetivos específicos	16
1.3 HIPÓTESES	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 METABOLISMO NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE.....	18
2.2 TERAPIA NUTRICIONAL NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE.....	20
2.2.1 Recomendações nutricionais	21
2.3 MONITORAMENTO DA EFETIVIDADE DA TERAPIA NUTRICIONAL	22
2.3.1 Ureia	23
2.3.2 Nitrogênio ureico	24
2.3.3 Creatinina.....	24
2.3.4 Relação Ureia:Creatinina (RUC)	25
2.4 PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE E OBESIDADE	26
2.5 DOENÇA RENAL AGUDA NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE ACOMETIDO COM SARS-COV-2	27
3 MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1 AMOSTRA	29
3.2 COLETA DE DADOS	29
3.2.1 Perfil epidemiológico	30
3.2.2 Exames bioquímicos	31
3.2.3 Terapia nutricional enteral	32
3.2.4 Desfecho clínico	32
3.3 PLANO DE RECRUTAMENTO E PROCESSO DE ASSINATURA DO TCLE	33
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4 RESULTADOS	35
4.1 PERFIL DA AMOSTRA.....	35
4.2 AVALIAÇÃO DA RUC, UREIA, CREATININA, NITROGÊNIO UREICO E TERAPIA NUTRICIONAL AO LONGO DA INTERNAÇÃO	36
4.3 RELAÇÃO UREIA:CREATININA E DESFECHOS CLÍNICOS	37

4.4 RELAÇÃO UREIA:CREATININA E TERAPIA NUTRICIONAL	38
4.5 RELAÇÃO UREIA:CREATININA, TERAPIA NUTRICIONAL E DESFECHOS CONSIDERANDO A SOBREVIVÊNCIA.....	39
4.6 RELAÇÃO UREIA:CREATININA, TERAPIA NUTRICIONAL CONSIDERANDO A OBESIDADE	42
5 DISCUSSÃO.....	43
6 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE 1 – ASSOCIAÇÕES COMPLEMENTARES.....	54
APÊNDICE 2 – GRÁFICOS COMPLEMENTARES.....	55

1 INTRODUÇÃO

O doente crítico apresenta demanda metabólica intensa devido a ação inflamatória exacerbada e gravidade do quadro clínico. Esse estado acarreta em um catabolismo excessivo que impacta na morbimortalidade desse indivíduo, principalmente na semana inicial, com perda de até 30% da massa muscular no período (Chapple *et al.*, 2022).

Visando reduzir o impacto da doença crítica no paciente, suprir as necessidades nutricionais e auxiliar na recuperação, a terapia nutricional se torna de extrema importância nessa situação (Waitzberg, 2017; Toledo e Castro, 2019).

Atualmente existem dificuldades de obtenção de dados objetivos que ajudem no monitoramento a curto prazo a efetividade da terapia nutricional, o que dificulta uma oferta/infusão mais assertiva. As diretrizes recomendam o uso da calorimetria indireta para quantificar o gasto energético, porém o método tem baixa acessibilidade devido alto custo além de mostrar falhas na precisão conforme qualidade na execução do método (Wischmeyer, 2021). Já para a avaliação da adequação de proteína, resta apenas o balanço nitrogenado, que tem como importante limitação a viabilidade de mensuração diária na prática clínica (Sharma *et al.*, 2019; Dupuis *et al.*, 2022).

Na busca por alternativas, um biomarcador promissor para uso dentro da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), indicando ser diretamente proporcional à depleção proteica em pacientes críticos quando comparado com avaliação de massa muscular em tomografias computadorizadas foi a relação ureia:creatinina sérica (RUC) (Haines *et al.*, 2019; Duan *et al.*, 2021). Contudo, os trabalhos disponíveis até o momento não avaliaram se a RUC pode ser usada no monitoramento da terapia nutricional.

O objetivo desse estudo é avaliar se a relação ureia:creatinina pode ser utilizada como um indicador da efetividade da terapia nutricional e fator preditor de desfecho clínico em pacientes críticos.

Esse trabalho pode investigar se este biomarcador acessível pode auxiliar no monitoramento da terapia nutricional desse perfil de pacientes, contribuindo na tomada de decisões terapêuticas no âmbito da nutrição e, conseqüentemente, na assistência direta ao paciente hospitalizado. Ademais, encontrar um novo método preditor de desfechos clínicos além de incentivar pesquisas maiores sobre o tema com base nos possíveis resultados encontrados.

1.1 CASUÍSTICA

No Brasil, as principais causas de internamento na Unidade de Terapia Intensiva são doenças cardiovasculares, com tempo médio de internamento variando entre 3,4 dias e 23,2 dias de acordo com o perfil da UTI e mortalidade variando entre 9,8% e 58,2% (Aguiar *et al.*, 2021)

Com a pandemia de SARS-Cov-2, com início em 2019, o mundo foi impactado com um alto número de contaminados e óbitos. Até o dia 28 de fevereiro de 2023 foram confirmados 758.390.564 casos de SARS-Cov-2 e 6.859.093 óbitos no mundo, sendo no Brasil 37.024.417 casos confirmados e 698.947 óbitos até essa data (WHO, 2023).

Um estudo trouxe um tempo médio de 24,7 dias de internamento para os pacientes que contraíram o vírus (Osuna-Padilla *et al.*, 2021), enquanto outro mostrou que os pacientes que foram internados na UTI tiveram uma mediana de 12,34 dias internados (IQR: 8,68 – 20,10) (Chiam *et al.*, 2021). Já o estudo de Vong *et al.* (2022), mostrou um aumento de 105% no tempo de internação dos pacientes com SARS-Cov-2 classificados como desnutridos em detrimento dos pacientes nutridos, com uma mediana de 16,08 dias (IQR: 6,32 – 56,73) e 5,63 dias (IQR: 2,73 – 13,19), respectivamente.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a aplicabilidade da relação ureia:creatinina (sérica) como indicador da efetividade da terapia nutricional e fator preditor de desfecho clínico em pacientes críticos

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os valores da Relação Ureia:Creatinina com desfechos clínicos (tempo de internação, tempo em ventilação mecânica e óbito).
- Associar relação ureia:creatinina com a infusão enteral de energia (kcal/kg/dia), proteína (g/kg/dia) e nitrogênio ureico (mg/dL).

- Avaliar se existe diferença da Relação Ureia:Creatinina entre os obesos e não obesos, assim como sobreviventes e não sobreviventes

1.3 HIPÓTESES

- O aumento de aporte energético e proteico causam redução da relação ureia:creatinina, indicando uma efetividade da terapia nutricional
- A maior relação ureia:creatinina indica um pior prognóstico

2 REVISÃO DE LITERATURA

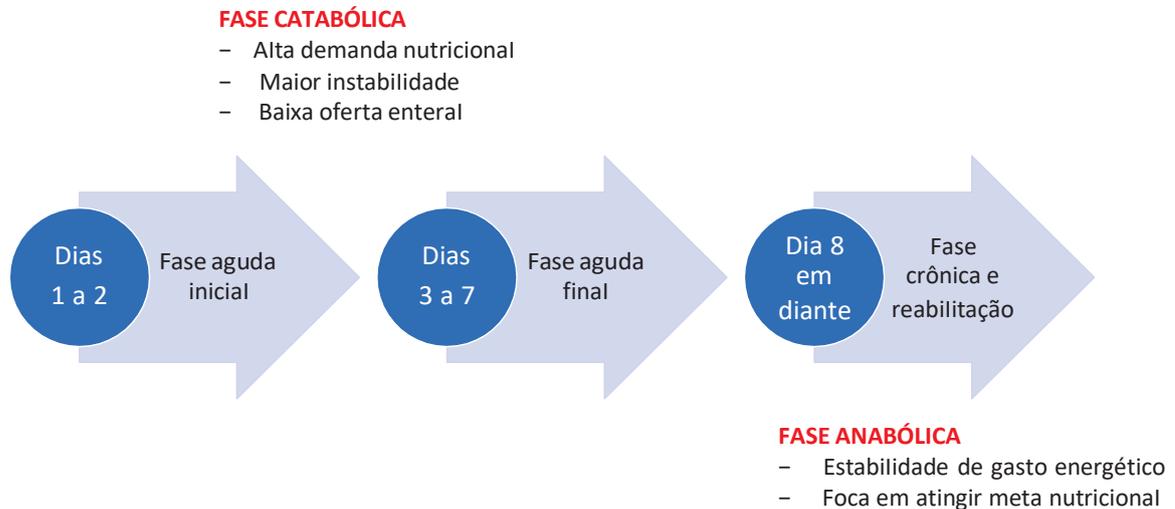
2.1 METABOLISMO NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE

O paciente crítico por definição é quando o paciente apresenta “[...] instabilidade ou risco de instabilidade de sistema vital com risco de morte. Esses pacientes podem sofrer deterioração de uma ou mais funções de órgãos vitais [...]” e os mais comumente encontrados são quadros de sepse e traumas. Sendo assim, torna-se necessário um cuidado intensivo a esse paciente. (Brasil, 2020).

O cenário da doença crítica leva o corpo a uma resposta inflamatória que estimula condição catabólica que se diferencia de uma fome simples, modulada por citocinas inflamatórias e resposta neuroendócrina que estimula um gasto energético e degradação proteica. O processo inflamatório resulta da ativação de macrófagos, monócitos e neutrófilos assim como uma vasodilatação e maior permeabilidade capilar na área infectada ou lesionada. Além disso há a liberação de citocinas pró-inflamatórias com interleucinas e interferons. Com a elevação dessas citocinas e sua liberação na corrente sanguínea, ocorre a resposta inflamatória sistêmica (Sharma *et al.*, 2019).

O paciente grave gera nas primeiras horas uma resposta inflamatória aguda, resultando em redução da perfusão tecidual, aumento da resposta adrenérgica e instabilidade hemodinâmica, redução na temperatura corporal, consumo de oxigênio, débito cardíaco, taxa metabólica e vasoconstrição. Esse momento é denominado de fase de reanimação ou hipofluxo. Em seguida vem a fase de hiperfluxo, até 48 horas, caracterizada por um hipercatabolismo, aumento de débito cardíaco, hipertermia, consumo de oxigênio e aumento na oxidação de fontes de energia, resultado em uma acentuada depleção proteica. Esse balanço entre o hipofluxo e o hiperfluxo é fundamental para o corpo responder ao processo inflamatório e obter substrato para sua recuperação (Silva *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2019; Toledo e Castro, 2019).

FIGURA 1 – FASES DO PACIENTE CRÍTICO DURANTE O INTERNAMENTO NA UNIDADE DA TERAPIA INTENSIVA



FONTE: adaptado de Singer *et al.*, 2019.

A resposta inflamatória pode aparecer na forma de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS) e síndrome de inflamação, imunossupressão e catabolismo persistente (PICS). Em todas essas fases é possível perceber um processo catabólico exacerbado resultando em uma deterioração da massa muscular intensa com rápido consumo das reservas corporais, principalmente músculo esquelético, resultando num aumento da excreção de nitrogênio e perda de peso acentuada. O impacto disso é maior incidência de infecções, redução na capacidade de cicatrização e favorecimento de desfechos desfavoráveis (Waitzberg, 2017; Toledo E Castro, 2019).

O tempo médio de internamento desses pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) varia muito de acordo com o seu perfil quando admitidos. Um estudo realizado com pacientes idosos apresentou um tempo de internamento médio de 3,4 ($\pm 4,5$) dias – com aumento nas chances de óbito no primeiro ano proporcional ao aumento no tempo de permanência na UTI (Moitra *et al.*, 2017). Já um estudo realizado na Turquia, observou os fatores associados ao tempo de permanência em UTI apresentou um tempo médio de 10,2 ($\pm 25,2$) dias (TOPTAS *et al.*, 2018) e um estudo grego com pacientes que internaram por quadro de sepse tiveram um tempo médio de 11 (5-20) dias (Karvouniaris *et al.*, 2022). O estudo de Silva *et al.* (2018)

indicou que a perda de massa muscular nos pacientes críticos de longa permanência acontecem de forma mais acentuada nos 14 primeiros dias após admissão na UTI.

Direcionando o olhar para um perfil mais específico de paciente crítico como os acometidos pelo vírus SARS-Cov-2, Niederer *et al.* (2021) identificou que esses doentes apresentaram uma trajetória diferente das outras doenças críticas, com um hipercatabolismo prolongado e progressivo associado com maior tempo de internamento, com tempo médio de 20,3 dias de ventilação mecânica e 25,2 dias de permanência na UTI. O estudo prospectivo de McWilliams *et al.* (2021), realizado no Reino Unido também com pacientes positivos para SARS-Cov-2, trouxe valores similares, um tempo médio de UTI de 22 dias e 14 dias o tempo médio em ventilação mecânica.

Deste modo, é possível afirmar que um dos grandes desafios atuais é a manutenção da massa muscular no paciente crítico. Já pensando no ponto de vista da Terapia Nutricional (TN), o maior desafio na fase inicial é a tolerância a dieta enteral, após esse período o desafio se torna atingir as metas nutricionais estabelecidas (Wischmeyer, 2021).

2.2 TERAPIA NUTRICIONAL NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE

A terapia nutricional (TN) para o paciente crítico tem o objetivo de manter ou recuperar o estado nutricional, preservar ou minimizar a perda de massa muscular, abrandar a inflamação sistêmica, modular a resposta imunológica e equilibrar o balanço nitrogenado, sendo associada a redução de complicações, tempo de internação e mortalidade (Laviano, *et al.*, 2015; Zanten, *et al.*, 2019). Para os pacientes que não possuem a via oral como opção ou não tem perspectiva de atingir aporte nutricional por essa via, é recomendado o uso da nutrição enteral (NE) preferencialmente por utilizar a via digestiva. Atualmente a recomendação é que NE seja iniciada de forma precoce, ou seja, até 48h após admissão ou procedimento cirúrgico, auxiliando na redução do estresse metabólico, tempo de internamento e morbimortalidade (Toledo e Castro, 2019).

Pensando na fase inicial do paciente crítico, a maior dificuldade atualmente é a tolerância a terapia nutricional enteral, por isso a necessidade de acompanhamento diário e presença de sintomas como náuseas, vômitos, dor, distensão abdominal e perfusão. Não existe mais a recomendação de controle frequente de resíduo gástrico.

Com o passar dos dias, o desafio se torna atingir as metas estipuladas, visto que os estudos frequentemente mostram uma inadequação energética (infundido <70% do prescrito) e proteica nesse perfil de pacientes mesmo após o 3 dia de terapia nutricional enteral (Zanten *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2021; Wischmeyer, 2021).

Esse se torna um problema muito encontrado na prática e que diversos artigos publicados abordam: a dificuldade de atingir metas nutricionais em pacientes críticos, principalmente proteica, com aporte muitas vezes abaixo do preconizado pelas diretrizes (José *et al.*, 2018; Lambell *et al.*, 2018; Zanten *et al.*, 2018; Yeh *et al.*, 2017). O estudo prospectivo de José *et al.* (2018) com pacientes críticos mostrou que 97.56% dos pacientes não receberam $\geq 80\%$ das necessidades proteicas e quase 94% dos pacientes que apresentavam alto risco de complicações segundo PCR/albumina não recebeu $\geq 80\%$ das necessidades nutricionais. Essa dificuldade está muito relacionada com os obstáculos que nutrição enteral hospitalar oferece, como intolerâncias gastrointestinais e pausas para procedimentos (Zanten *et al.*, 2018).

2.2.1 Recomendações nutricionais

As recomendações nutricionais para paciente crítico são atualizadas de forma recorrente devido aos inúmeros trabalhos publicados. Atualmente, as diretrizes preconizam o uso de calorimetria indireta quando possível. Contudo, quando esse recurso não está disponível, a recomendação mais recente foi publicada pela BRASPEN (Castro *et al.*, 2023), que sugere iniciar com 15 a 20 calorias por quilo de peso por dia e até 1,2 gramas de proteína por quilo de peso por dia.

Além disso, a literatura preconiza uma oferta proteica progressiva até atingir a meta estabelecida (Koekkoek *et al.*, 2019).

TABELA 1 – RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS CONFORME DIRETRIZES ATUAIS

Diretriz	Recomendação de energia (kcal/kg/dia)	Recomendação de proteína (g/kg/dia)
ESPEN, 2023	20 – 25 Fase inicial: < 70% da meta Após 3° dia: 80-100% da meta	1.3
BRASPEN, 2023	Iniciar com 15 – 20 Evoluir para 25 – 30	Fase inicial: até 1.2 Após quarto dia: 1.3 – 2.0
ASPEN, 2022	12 – 25	1.2 – 2.0

FONTE: Autora, 2023

2.3 MONITORAMENTO DA EFETIVIDADE DA TERAPIA NUTRICIONAL

Atualmente, existem fórmulas padronizadas com base no peso corporal para estimar as necessidades energéticas e proteicas do paciente, porém a recomendação das diretrizes (Castro *et al.*, 2023; Compher *et al.*, 2022; Singer *et al.*, 2019) para monitorar o gasto energético do paciente crítico é a utilização da calorimetria indireta, considerada padrão ouro, devido à dificuldade de estimar corretamente por conta da dinâmica metabólica e variação diária do paciente e possibilitando maior precisão na oferta energética diária. Mesmo não sendo uma ferramenta de baixo custo, é cada vez mais indicada e encontrada nas UTIs (Wischmeyer, 2021).

A calorimetria indireta se baseia em trocas gasosas de O₂ e CO₂ que acontecem nos pulmões. O calorímetro consegue quantificar o volume e concentração desses gases inspirado e expirado, partindo do princípio de que eles estão envolvidos no metabolismo celular dos macronutrientes de modo exclusivo. calculando através de uma fórmula o gasto energético estimado. Além do custo elevado, é necessário preparo prévio para resultados fidedignos, como posição supina, tempo de jejum e repouso antes do exame e ambiente controlado (Silva *et al.*, 2017).

Já para monitoramento da proteína, o mais recomendado seria o balanço nitrogenado. A degradação proteica que acontece no paciente crítico para a gliconeogênese causa um aumento no nitrogênio circulante, desse modo é possível calcular a diferença entre o quanto de nitrogênio é ingerido (6,25g de proteína contém 1g de nitrogênio) e quanto é excretado. É comum um balanço negativo no paciente crítico e o aporte proteico adequado pode desacelerar esse processo. (Sharma *et al.*, 2019; Dupuis *et al.*, 2022).

Atualmente, para determinar adequação da ingesta de proteína e catabolismo proteico, o balanço nitrogenado ainda é o temos de padrão-ouro. Porém ele pode apenas nos indicar o valor final com base no quanto entra e quanto sai de nitrogênio, mas não consegue identificar as alterações de síntese ou destruição proteica. Com o aumento do consumo de fontes de proteína, o corpo responde inicialmente com um aumento da oxidação de aminoácidos provenientes dessa proteína. Assim que ocorre uma redução na ingestão, ocorre a redução dessa oxidação, permitindo o uso desses aminoácidos de forma mais efetiva. O balanço nitrogenado é dinâmico, mas de forma geral tende a se manter neutro em condições normais. Numa situação de privação

desse consumo, as reservas proteicas passam a ser degradadas resultando em perda de massa muscular e balanço nitrogenado negativo. (Riella *et al.*, 2013).

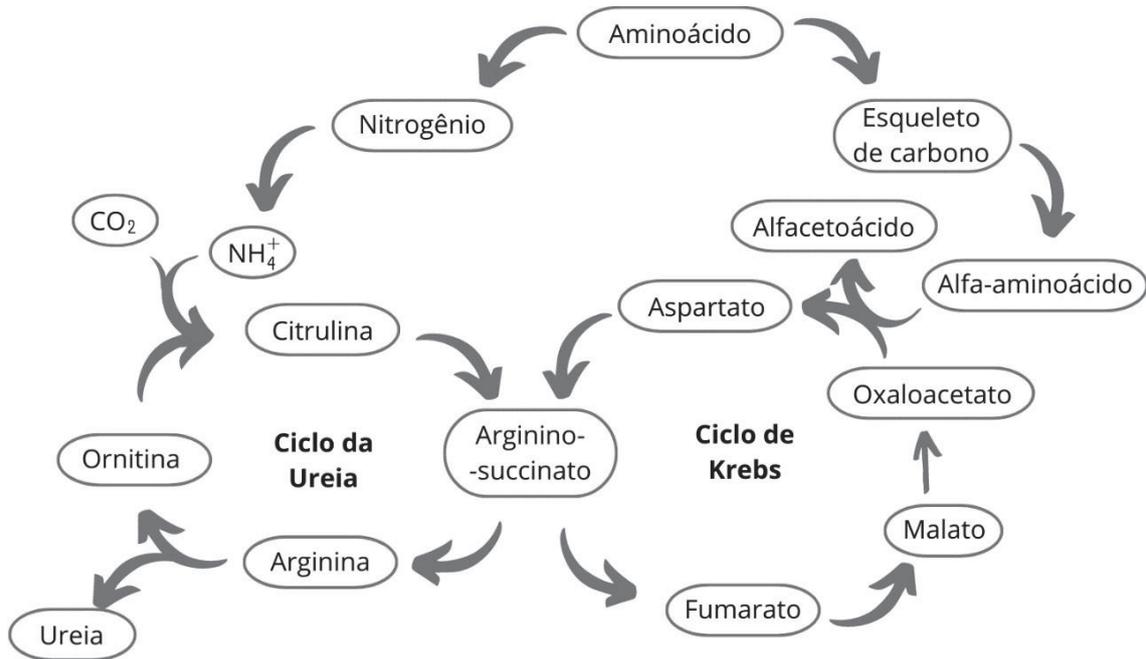
Para determinar esse valor é necessário calcular quanto de nitrogênio foi ingerido em 24h via dieta ou medicamento pelo paciente, bem como todo o nitrogênio excretado via urina, fezes ou outras perdas (drenos, fístulas, entre outros) em 24h. Por isso, acaba não sendo um exame de rotina nos hospitais, o que impede que seja utilizado com um marcador diário.

2.3.1 Ureia

Durante o catabolismo proteico, a quebra do aminoácido envolve em remover o grupo alfa-amino e a degradação do esqueleto de carbono resultante. O produto desse esqueleto de carbono converge para a produção de glicose, energia ou lipídio enquanto o grupo amino é excretado na forma de ureia, correspondendo a aproximadamente 90% do nitrogênio presente na urina. A indução de enzimas do ciclo da ureia pode ocorrer devido a uma alimentação que exceda em aminoácidos ou períodos de jejum que exigem metabolizar proteína para obtenção de energia através do carbono. (Rogerio *et al.*, 2020).

A ureia é formada a partir da amônia e esse processo se inicia dentro da mitocôndria hepática. Essa amônia junto com o CO₂ derivado da respiração mitocondrial vai ser catalisada pela carbamoil-fosfato-sintetase I em carbamoil-fosfato, esse entra no ciclo da ureia propriamente dito. A partir desse momento se inicia as quatro etapas do ciclo. Na primeira etapa o carbamoil-fosfato e a ornitina (sintetizada através do glutamato) formam a citrulina com a ação da ornitina-transcarbamoilase. A citrulina passa para o citosol e transformada com gasto de ATP (adenosina trifosfato) em arginino-succinato pela arginino-succinato-sintetase. O arginino-succinato é clivado em arginina e fumarato (que vai atuar do ciclo do ácido cítrico) pela arginino-succinase, essa é a única reação reversível existente no ciclo da ureia. Por último, a arginina produz ureia e ornitina a partir da enzima arginase. A ornitina retorna para a mitocôndria, dando início novamente ao ciclo da ureia, enquanto a ureia se junta a outros metabolitos no citosol. (Nelson e Cox, 2014).

FIGURA 2 – CICLO DA UREIA



FONTE: Adaptado de Rogero *et al*, 2020.

O paciente crítico em estado de catabolismo proteico tende a apresentar níveis elevados de ureia sérica, sendo os valores de normalidade utilizados na instituição entre 13 e 43 mg/dL.

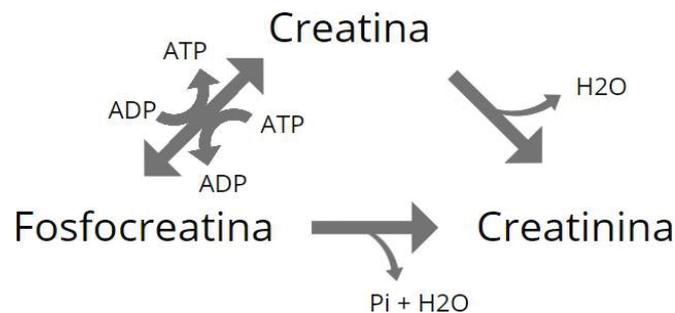
2.3.2 Nitrogênio ureico

Após sua formação, parte da ureia é degradada por ureases bacterianas no trato gastrointestinal em amônia e CO_2 . A amônia é transportada novamente para o fígado via circulação porta, sendo reciclada em ureia novamente, esse processo não acarreta alteração na concentração de nitrogênio. A diferença entre a ureia produzida e a reciclada pelo trato gastrointestinal é denominada taxa de aparecimento de nitrogênio ureico. Sendo assim, o nitrogênio ureico está relacionado com a quantidade de proteína ingerida por um indivíduo e degradada por uma ação catabólica. A taxa de ureia reciclada se mantém em média 3,5g/dia, constante tanto em indivíduos urêmicos quanto normais. Já o nitrogênio não ureico são formados por moléculas encontradas na amônia, ácido úrico e creatinina. (Riella, 2013)

2.3.3 Creatinina

A creatinina é um produto da degradação de creatina e fosfocreatina no organismo. A creatina pode ser obtida de forma endógena - por órgãos como rins, fígado e pâncreas através de aminoácidos como a glicina e arginina – ou exógena, por meio de alimentos fontes de proteína. Ela é armazenada no corpo humano sendo 95% no músculo esquelético e o restante no cérebro e testículos e tem o papel de doar fosfato para a síntese de adenosina trifosfato (ATP). (Rogerero *et al.*, 2020). Essa degradação ocorre de forma espontânea e a creatina deve ser consumida para reposição de níveis adequados. A creatinina resultante é liberada para a corrente sanguínea e excretada pelo rim. Baixos valores séricos de creatinina podem indicar deficiência proteica enquanto altos níveis indicam que a função renal está prejudicada, não eliminando esse produto. Pode ser dosada através do sangue ou da urina por circular na corrente sanguínea e ser excretada na urina. (Nelson e Cox, 2014)

FIGURA 3 – VIA DE DEGRADAÇÃO DA CREATININA



FONTE: Adaptado de Rogerero *et al.*, 2020

Por conta disso, níveis baixos de creatinina indicam menor percentual de massa magra, já níveis acima do valor de referência sinalizam uma função renal prejudicada (Diago e Señaris, 2022). Os valores de referência atualmente utilizados pelo laboratório da instituição para adultos é de 0,7 a 1,3mg/dL em homens e 0,6 a 1,1mg/dL para mulheres.

2.3.4 Relação Ureia:Creatinina (RUC)

O estudo de Haines *et al.* (2019) apresenta uma promissora forma de avaliar esse catabolismo muscular. A relação ureia:creatinina que demonstrou ser uma possível ferramenta para avaliar a perda de massa muscular, além de ser mais acessível por utilizar exames de rotina no ambiente de cuidados intensivos. A

pesquisa apontou que, em uma comparação linear, a relação ureia:creatinina aumentou de forma proporcional ao catabolismo proteico observado em tomografias computadorizadas. Porém, o trabalho aponta como uma de suas limitações o fato de não ter sido avaliado a terapia nutricional desses pacientes.

Outro estudo similar também mostrou que a relação ureia:creatinina se associou com a depleção muscular avaliada pela tomografia, além de indicar ser um preditor de complicações pós-operatórias em pacientes oncológicos submetidos a duodenopancreatectomia (cirurgia de Whipple). (Duan *et al.*, 2021).

FIGURA 4 – CATABOLISMO MUSCULAR E O IMPACTO NA RELAÇÃO UREIA:CREATININA (RUC)

FONTE: Adaptado de Gunst, *et al.* (2019)

LEGENDA: RUC: relação ureia:creatinina; IRA: insuficiência renal aguda.

Levando em consideração os valores de referência citados para ureia e creatinina isoladamente, a RUC em um indivíduo saudável varia entre 10 e 71,7. Não foram encontrados outros trabalhos associando a relação ureia:creatinina com depleção muscular até o momento da elaboração desse projeto e nenhum estudo que associe esse marcador com a terapia nutricional.

2.4 PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE E OBESIDADE

A crescente prevalência de obesidade na população tem resultado em um aumento significativo no número de pacientes obesos admitidos em UTI. Nesse

contexto, mostra-se a necessidade de desenvolver métodos eficazes para o monitoramento e gerenciamento desses pacientes. A pandemia de COVID-19 destacou ainda mais a importância de compreender e lidar adequadamente com essa população (Schetz *et al.*, 2019; Dickerson *et al.*, 2022).

Pacientes obesos apresentam maior risco de desenvolver comorbidades que afetam negativamente a sobrevida e são fatores de risco para pior prognóstico, além de apresentar potencialmente uma menor eficácia na resposta aos medicamentos e ou dificuldade de oferta ideal de nutrição enteral devido a imprecisões nas doses ofertadas. Além disso, é comum o subdiagnóstico de perda de massa muscular e sarcopenia nas UTIs devido à influência do peso corporal dos pacientes obesos. (Schetz *et al.*, 2019; Dickerson *et al.*, 2022).

Do ponto de vista nutricional, as diretrizes atuais sugerem o uso da calorimetria indireta para definir metas nutricionais, com oferta de 60 a 70% do aferido. Se não for possível, é recomendado a oferta energética de 11 a 14 kcal/kg/dia de peso real para pacientes com IMC entre 30 e 50 kg/m² e 22 a 25 kcal/kg dia do peso ideal se o IMC for maior que 50 kg/m². Já para a oferta proteica, aconselha a oferta de 2 g/kg/dia para peso ideal se IMC entre 30 e 40 kg/m² ou até 2,5 g/kg/dia de peso ideal se IMC maior que 40 kg/m² (Castro *et al.*, 2023).

2.5 DOENÇA RENAL AGUDA NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE ACOMETIDO COM SARS-COV-2

A Injúria Renal Aguda (IRA), de acordo com a classificação da KDIGO, é definida pelo estágio 1 quando ocorre aumento da creatinina sérica em pelo menos 0,3mg/dL, aumento de 1,5 a 1,9 vezes o valor basal da creatinina ou débito urinário inferior a 0,5 ml/kg/h durante 6 a 12 horas (Khwaja, 2012).

No contexto da infecção pelo SARS-Cov-2, tanto mecanismos de dano renal diretos quanto indiretos estão envolvidos no desenvolvimento da IRA. Inicialmente, o vírus depende da protease TMPRSS2 (Protease Transmembrana, Serina 2), que cliva a proteína *spike* encontrada na superfície do vírus, e usa o receptor de membrana celular denominado enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) para entrar nas células, sendo os rins um dos órgãos com alta expressão desses receptores. Essa ligação entre o vírus e o receptor ECA-2 pode resultar em danos diretos às células renais, levando a glomerulopatias, tubulopatias, disfunção endotelial e alterações no

sistema renina-angiotensina-aldosterona. Somado a isso, há o aumento de citocinas pró-inflamatórias inerentes da infecção viral e trombose microvascular pelo provável depósito de fibrinas nas alças glomerulares (Gabarre *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020).

Já os mecanismos indiretos incluem alterações hemodinâmicas, como a hipoperfusão renal e a hipovolemia frequente em quadro de SIRS, que podem resultar em isquemia renal e desencadear lesão tubular aguda. Assim como a diarreia, comumente observada em pacientes com COVID-19, que levam à desidratação e subsequente comprometimento da função renal. O uso de ventilação mecânica e vasopressores está associado a alterações na pressão arterial e perfusão renal, enquanto a hiperglicemia, constantemente presente nesses pacientes, induz disfunção endotelial e inflamação. Ambos os casos contribuem para a lesão renal, bem como a hipertensão e doenças cardiovasculares aumentam esse risco. Além disso, alguns medicamentos utilizados no tratamento do SARS-Cov-2, como antivirais e antibióticos, possuem potencial efeito nefrotóxico, contribuindo ainda mais para a piora do funcionamento renal (Gabarre *et al.*, 2020; Hirsch *et al.*, 2020; Nadim *et al.*, 2020).

No estudo de Hirsch *et al.*(2020), foi apresentado que 52% dos pacientes desenvolveram IRA as primeiras 24 horas após intubação, além de maior probabilidade de disfunção renal mais grave nos pacientes que precisaram de ventilação mecânica invasiva. Além disso, mostrou que o aparecimento da IRA aumentou as chances de óbitos, sendo ainda maior quando necessário o uso de terapia renal substitutiva.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é uma parte do projeto maior “Perfil Nutricional de Pacientes infectados com SARS-CoV-2 que necessitaram de assistência hospitalar” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR. (Parecer CEP/CHC nº 4.215.008).

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional analítico e quantitativo, realizado com pacientes críticos internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com diagnóstico positivo para SARS-Cov-2 do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), na cidade de Curitiba, Paraná.

3.1 AMOSTRA

No período entre março de 2020 a dezembro de 2021 foram internados nas UTIs do CHC 1237 pacientes com SARS-Cov-2, porém 676 pacientes ficaram mais de 72 horas e tiveram seus dados coletados. Por se tratar de um estudo retrospectivo, a amostra foi por conveniência. Foram incluídos no estudo: pacientes com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, em uso de TNE exclusiva e confirmação da infecção por SARS-Cov-2 que estavam internados nas Unidades de Internação há menos de 48 horas.

Foram excluídos participantes que tiveram tempo de internação na UTI inferior a 7 dias, que apresentaram durante o período da coleta de dados IRA segundo KDIGO (Khawaja, 2012), com DRC terminal, com valor de creatinina inicial $>1,3\text{mg/dL}$, que fizeram uso de terapia renal substitutiva, oncológicos com diagnóstico positivo para SARS-COV-2, concomitantemente no período avaliado, pacientes gestantes ou puérperas prontuários sem as informações mínimas necessárias para completar a coleta de dados.

3.2 COLETA DE DADOS

A consulta aos prontuários e às fichas de monitoramento do serviço de nutrição ocorreu no período de março de 2022 a maio de 2023, de modo retrospectivo. Os participantes foram previamente codificados, de forma a garantir o sigilo dos dados coletados.

3.2.1 Perfil epidemiológico

Para compilação dos dados dos participantes foi coletado no prontuário: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e informações sobre o quadro clínico (doença de base, comorbidades, motivo da internação). As comorbidades foram avaliadas pelo Índice de Comorbidades de Charlson (TABELA 2), ajustada para idade (ICCI) e calculada com base na classificação de gravidade das comorbidades dos pacientes (Charlson *et al.*, 1987; Charlson *et al.*, 1994). Os valores de idade e condição clínica foram somados e a possibilidade de óbito é proporcional ao aumento da somatória final (Hall *et al.*, 2004).

TABELA 2 – ESCORE SEGUNDO ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON

Condição clínica	Escore
Infarto do miocárdio	1
Insuficiência cardíaca congestiva	
Doença vascular periférica	
Doença vascular cerebral	
Demência	
Doença pulmonar crônica	
Doença do tecido conjuntivo	
Úlcera	
Doença crônica do fígado/cirrose	
Diabetes sem complicação	
Hemiplegia	
Doença renal moderada ou severa	
Diabetes com complicação	
Qualquer tumor	
Leucemia	
Linfoma	3
Doença hepática moderada ou grave	
Tumor sólido metastático	6
AIDS	

FONTE: Charlson et al., 1987; Charlson et al., 1994

TABELA 3 – ESCORE SEGUNDO IDADE PARA DETERMINAR O ICCI

Faixa etária (anos)	Escore
0 – 49	0
50 – 59	1
60 – 69	2
70 – 79	3
80 – 89	4
90 ou mais	5

FONTE: Hall et al., 2004

Para avaliação da condição clínica dos pacientes, foi realizado o SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score 3). Essa ferramenta gera uma pontuação que

reflete no risco de mortalidade do paciente. Ele leva em consideração 20 parâmetros e atribui a cada variável um peso correspondente com base na sua relevância prognóstica podendo ir de 0 a 217 pontos (TABELA 4), sendo que quanto maior é a pontuação, maior é o risco de mortalidade. Para predizer o risco de mortalidade utiliza a fórmula “probabilidade de morte (%) = $e^x / (1 + e^x)$, qual $X = -32.6659 + \ln(\text{soma total SAPS 3} + 20.5958) \times 7.3068$ (Moreno *et al.*, 2005). Por se tratar de um período pandêmico, o SAPS 3 foi calculado de forma retrospectiva com dados do prontuário. Devido essa limitação, não foi encontrada descrições de escala de Glasgow nos prontuários físicos, sendo assim necessário ajustar a pontuação final do SAPS 3 para 0 a 202, descontando esse item da somatória final.

TABELA 4 – PARÂMETROS AVALIADOS NO SAPS 3

Parâmetros	Pontuação
Idade	0 a 18
Comorbidade	3 a 11
Dias de hospitalização antes da admissão	0 a 7
Localização intra-hospitalar antes da admissão	5 a 8
Uso de drogas vasoativas antes da admissão	0 a 3
O internamento foi planejado?	0 a 3
Razões para a admissão	-5 a 10
Procedimento cirúrgico prévio à admissão	0 a 6
Local da cirurgia	-11 a 5
Infecção aguda na admissão	0 a 5
Escala de Glasgow	1 a 15
Temperatura corporal	1 a 7,5
Frequência cardíaca	1 a 7
Pressão sistólica	1 a 12
Bilirrubina total	1 a 5
Creatinina	1 a 15
Leucócitos	1 a 2
pH	1 a 3
Plaquetas	1 a 13
Oxigenação	1 a 11

FONTE: Adaptado de Moreno et al., 2005.

Legenda: SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3

3.2.2 Exames bioquímicos

Foram coletados os registros de níveis séricos diários de ureia (mg/dL) e creatinina (mg/dL) durante até 20 dias de internação na UTI. Em seguida, foi calculada a relação ureia:creatinina diário.

Para determinar os valores diários de nitrogênio ureico, foi utilizada a fórmula “nitrogênio ureico = ureia x 0,467” (Riella *et al.*, 2013)

Todos os níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) (mg/dL) registrados no período foram coletados e considerado como indicador de inflamação. O laboratório de análises clínicas da instituição utiliza a escala de resultado da PCR até 16mg/dL. Valores iguais ou inferiores a esse são expressos diretamente nessa unidade. No entanto, quando os valores ultrapassaram, foram reportados como “≥16mg/dL” para indicar que estão acima do limite máximo da escala utilizada. Portanto, para padronização dos dados, os resultados da PCR foram classificados entre “<16mg/dL” e “≥16mg/dL”.

3.2.3 Terapia nutricional enteral

Os dados relacionados à infusão de dieta enteral foram coletados por meio de registros em um formulário padronizado utilizado pelas nutricionistas, que abrange os valores prescritos e infundidos diários de energia e proteína. O propofol infundido (ml/dia) também foram coletados para contabilizar calorias não nutricionais provenientes desta medicação.

A partir desses valores foram determinadas quantas calorias por quilo de peso ao dia (Kcal/kg/dia), calorias não proteicas por grama de nitrogênio (Kcal não proteicas/g N), gramas de proteína por quilo de peso ao dia (g/kg/dia) e nitrogênio ureico (mg/dL) foram infundidas diariamente durante o período de até 20 dias.

Para pacientes classificados como obesos, foi utilizado peso ideal máximo segundo IMC para idade seguindo os valores de referência da Organização Mundial da Saúde (1995) para adultos e Lipschitz (1994) para idosos, sendo utilizada a fórmula “ $PI = 24,9 \times altura^2$ ” para pacientes entre 19 e 59 anos e “ $PI = 27 \times altura^2$ ” para pacientes com 60 anos ou mais para o cálculo das metas de energia e proteína diárias.

Para determinar a adequação energética e proteica, foram utilizados os valores de energia e proteína prescritos e infundidos diariamente, por meio de cálculo comparativo.

3.2.4 Desfecho clínico

Os desfechos avaliados foram: tempo de internação na UTI, tempo de ventilação mecânica, óbito na UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade intra-hospitalar. Esses dados foram obtidos nos registros em prontuário eletrônico.

3.3 PLANO DE RECRUTAMENTO E PROCESSO DE ASSINATURA DO TCLE

No Complexo Hospital de Clínicas, os pacientes elegíveis (ou seus representantes legais) foram abordados para apresentação da proposta de pesquisa e, caso aceitassem participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou consentimento por meio de comunicação digital, ou ainda verbal. A dispensa de TCLE foi solicitada e aprovada pelo CEP (Parecer CEP/CHC nº 4.215.008) quando não fosse possível a abordagem por dificuldade em relação ao isolamento e evolução a óbito.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em uma planilha criada no programa Microsoft Office®. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas (n) e relativas (%). A normalidade dos dados foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, as variáveis paramétricas foram expressas com média e desvio padrão e as não paramétricas utilizou-se mediana, valores mínimos e máximos.

Para avaliar se havia associação entre duas variáveis, foi categorizado os dias do paciente na UTI em 2 grupos conforme os períodos do doente crítico (TABELA 5) e calculado a média dos valores diários de RUC, energia por quilo de peso infundida e proteína por quilo de peso infundida dentro de cada grupo. Os períodos foram avaliados com a amostra total, além de diferença dentre grupos (obesos e não obesos; sobreviventes e não sobreviventes).

TABELA 5 – CATEGORIZAÇÃO DE GRUPOS EM PERÍODOS CONFORME OS DIAS NA UTI

Dias na UTI	Classificação
1° a 7° dia	Período 1
8° a 20° dia	Período 2

FONTE: Autora, 2023

A correlação entre a média da RUC de cada período com os desfechos e dados nutricionais foi feita através dos testes de Pearson e Spearman, conforme normalidade das variáveis utilizadas. A comparação entre os períodos foi realizada pelo teste T pareado e Teste de Wilcoxon enquanto a comparação entre os grupos (sobreviventes e não sobreviventes; obesos e não obesos) foi realizada através do Teste T para amostras independentes e Teste de Mann-Whitney. A curva ROC foi

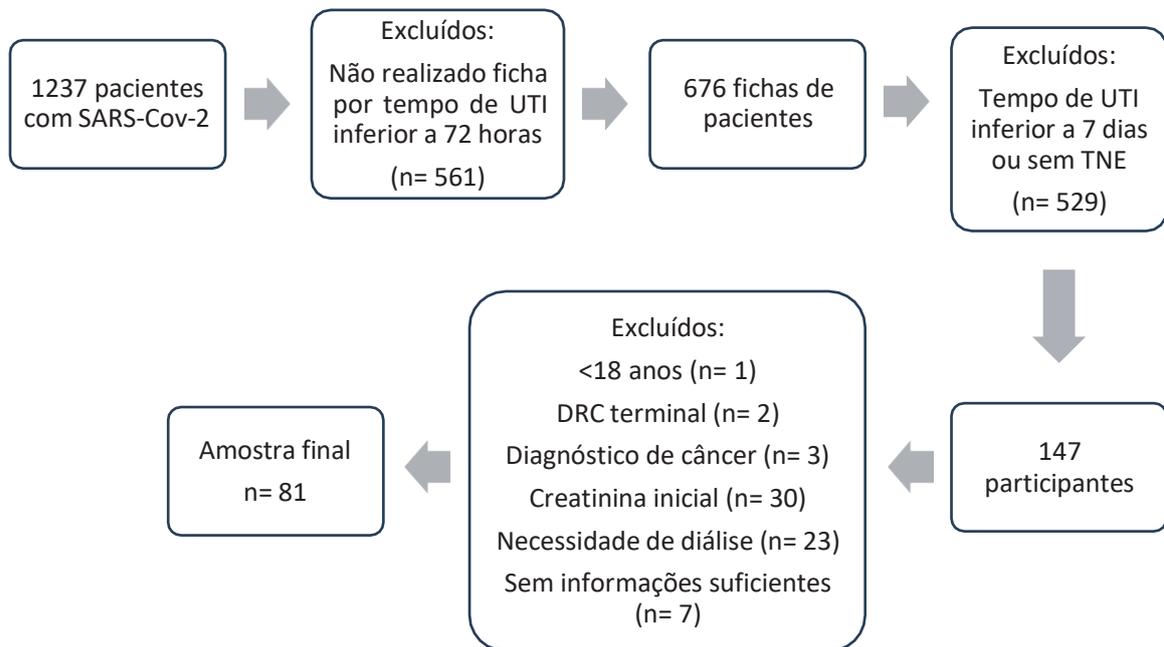
utilizada para definir um ponto de corte para a RUC, posteriormente foi utilizado esse ponto de corte para realização das demais curvas ROC. O programa estatístico utilizado foi o SPSS® para todos os testes, com exceção da curva ROC, que foi utilizado o programa MedCalc®. O valor de significância estatística utilizado foi o de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL DA AMOSTRA

O número de fichas de monitoramento avaliadas foi de 676, dessas 595 foram excluídas e 81 preencheram os critérios de elegibilidade, sendo efetivamente avaliados. (FIGURA 5)

FIGURA 5 – MOTIVO DE EXCLUSÃO DE PARTICIPANTES PARA AMOSTRA ANALISADA



LEGENDA: TNE: Terapia Nutricional Enteral; DRC: Doença Renal Crônica; UTI: Unidade de Terapia Intensiva

A amostra foi composta predominantemente por indivíduos do sexo masculino, com média de idade de 48 anos e uma alta prevalência de presença de comorbidades e obesidade, evidenciada por uma mediana do IMC de 30,5 kg/m². O tempo de hospitalização apresentou uma mediana de 27 dias, sendo 19 dias em UTI e 16 dias em ventilação mecânica. Em relação ao desfecho durante o internamento, ocorreu 40,7% de óbito durante o período hospitalizado, sendo que 37% desses óbitos ocorreram dentro da UTI. (TABELA 6).

TABELA 6 – PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES CRÍTICOS COM SARS-COV-2

Variável	Valor
Sexo	
Masculino	42,0 (51,8) *
Idade (anos)	48,6 (± 15) x
Comorbidades	
Sim	51 (63,0) *
ICCI	1 (0 - 7) °
IMC (kg/m ²), (N = 78)	30,5 (15,9 – 50,9) °
SAPS-3	56 (52 – 58,5) °
Obesidade	42 (51,85) *
Tempo de hospitalização (dias)	27 (7 - 125) °
Permanência na UTI (dias)	19 (7 - 81) °
Tempo de ventilação mecânica (dias)	16 (0 - 68) °
Óbito na UTI	30 (37,0) *
Óbito no internamento	33 (40,7) *

LEGENDA: IMC: Índice de massa corporal; ICCI: Índice de Comorbidade de Charlson ajustado para idade; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; * os resultados foram apresentados em frequência absoluta e frequência relativa respectivamente; x os resultados foram apresentados em média e desvio padrão respectivamente; ° os resultados foram apresentados em mediana, valor mínimo e máximo respectivamente.

4.2 AVALIAÇÃO DA RUC, UREIA, CREATININA, NITROGÊNIO UREICO E TERAPIA NUTRICIONAL AO LONGO DA INTERNAÇÃO

Avaliando os marcadores bioquímicos, foi possível avaliar um aumento significativo da ureia sérica, do nitrogênio ureico sérico e da RUC entre o primeiro e segundo período avaliado, enquanto a creatinina apresentou redução significativa. O valor de PCR se manteve elevado em maior parte dos pacientes em ambos os períodos (TABELA 7).

Entre o período 1 e 2 houve aumento significativo nos valores de energia e proteína prescritas e infundidas, bem como nos valores de energia e proteína por quilo de peso, infundidos. Em contrapartida, a adequação (percentual infundido em relação ao prescrito) de energia apresentou uma queda no período 2.

TABELA 7 – MARCADORES BIOQUÍMICOS E DADOS NUTRICIONAIS POR PERÍODO

	Período 1 1° a 7° dia N=81	Período 2 8° a 20° dia N=72	p valor
PCR <16md/dL, n (%)	60 (74,1)	52 (72,2)	-
Ureia (mg/dL)	63,7 (40,5-84,3)	71,3 (51,6-106,7)	0,000 °
N ureico	29,7 (18,9-39,4)	33,3 (24,1-49,8)	0,000 °
Creatinina (mg/dL)	0,81 (0,69-1,14)	0,69 (0,6-1,1)	0,006 °
RUC	73,1 (± 24,2)	96,4 (±30)	0,000 x
Energia prescrita (kcal/dia)	883,1 (737,9 – 1052,4)	1417,2 (1205,8-1643,3)	0,000 °
Energia infundida (kcal/dia) *	722,4 (± 261,8)	1042,8 (±370,8)	0,000 x
Calorias não proteicas/g de N	75,7 (± 16,7)	51,9 (±16,8)	0,093 x
Adequação de energia (%)	82,2 (72,5 – 88,6)	73,2 (±15,6)	0,018 °
Energia (Kcal/kg/dia) **	11,4 (8,8-14,0)	17,4 (±6,2)	0,000 °
Proteínas prescritas (g/dia)	50,9 (44,8-61,8)	103,5 (±18,0)	0,000 °
Proteínas infundidas (g/dia)	41,3 (34,8-49,7)	86,1 (53,5-103,8)	0,000 °
Adequação de proteína (%)	81,8 (74,4-89,8)	78,2 (±14,7)	0,378 °
Proteína (g/kg/dia)	0,63 (0,50-0,74)	1,24 (±0,45)	0,000 °

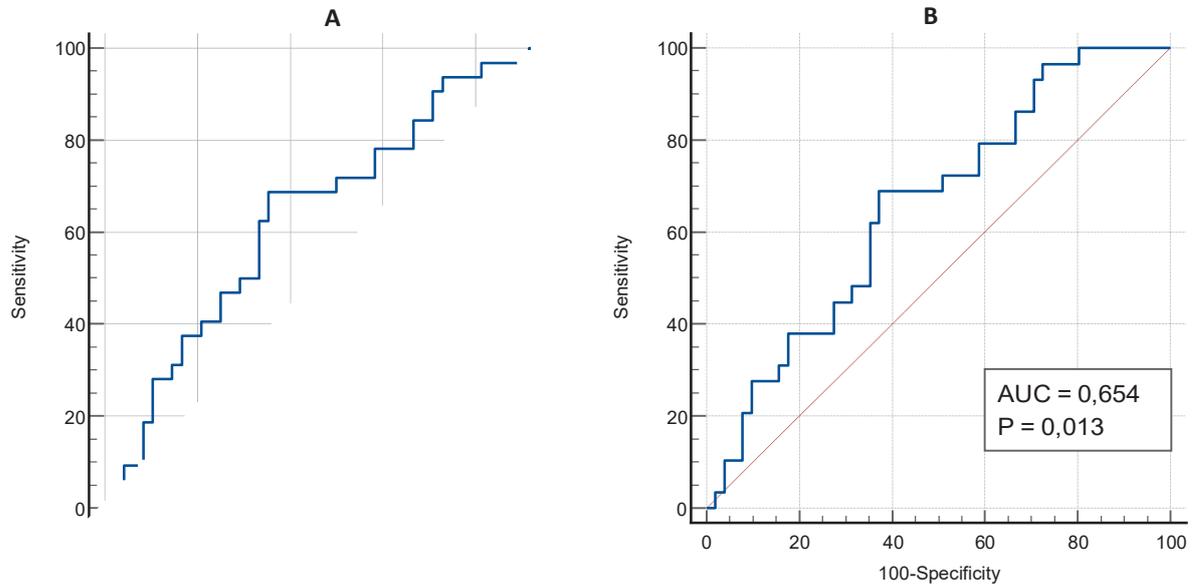
LEGENDA: PCR: Proteína C Reativa; RUC: Relação ureia:creatinina; N: Nitrogênio; Kcal: calorias; * considerado apenas calorias nutricionais infundida via fórmula enteral; ** considerado calorias nutricionais da fórmula e calorias não nutricionais do propofol; PCR: valor máximo de 16md/dL descrito pelo laboratório durante o período de pandemia. Os resultados foram apresentados em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Diferença entre períodos foi realizada pelo teste de Wilcoxon e Teste T de Student conforme normalidade dos dados, com significância quando $p < 0,05$; x Teste de Wilcoxon; ° Teste T para amostras pareadas.

4.3 RELAÇÃO UREIA:CREATININA E DESFECHOS CLÍNICOS

Não foram encontradas associações entre a RUC e o tempo de ventilação mecânica, entretanto foi possível observar uma correlação fraca e positiva com os confundidores idade, ICCI e IMC para este desfecho (APÊNDICE 1).

A análise utilizando a curva ROC revelou a capacidade preditiva significativa da RUC com relação ao desfecho de óbito, tanto na UTI (FIGURA 6A) (AUC: 0,654; $p = 0,013$; sensibilidade: 68,97%; especificidade: 64,58%) quanto no ambiente intra-hospitalar (FIGURA 6B) (AUC: 0,654; $p = 0,013$; sensibilidade: 68,97%; especificidade: 62,75%), durante o período 1. Esses resultados sugerem RUC 70,5 nos primeiros 7 dias de UTI, como um ponto de corte para o marcador bioquímico para este desfecho.

FIGURA 6 – CAPACIDADE PREDITIVA DA MÉDIA DE RUC NA MORTALIDADE EM UTI E INTA-HOSPITALAR NO PERÍODO 1



LEGENDA: A) Curva ROC representando a capacidade preditiva da média de RUC do período 1 na previsão do óbito intra-hospitalar (P 0,013; sensibilidade: 68,75%; especificidade: 64,58%; ponto de corte RUC: >70,5); B) Curva ROC representando a capacidade preditiva da média de RUC do período 1 na previsão do óbito na UTI (P 0,013; sensibilidade: 68,97%; especificidade: 62,75%; ponto de corte RUC: >70,5); RUC: Relação ureia:creatinina; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; AUC: Área sob a curva; Valor de P significativo quando <0,05.

4.4 RELAÇÃO UREIA:CREATININA E TERAPIA NUTRICIONAL

Foi observada uma associação positiva entre a RUC e o nitrogênio ureico em ambos os períodos, com coeficiente de correlação de $r = 0,555$ ($p < 0,001$) no período 1 e $r = 0,302$ ($p = 0,010$) no período 2. Desse modo, sugere que à medida que a RUC aumenta, há também um aumento no nitrogênio ureico sérico. Os demais dados avaliados – energia, proteína e calorias não proteicas por grama de nitrogênio – não apresentaram correlação com a RUC. (TABELA 8)

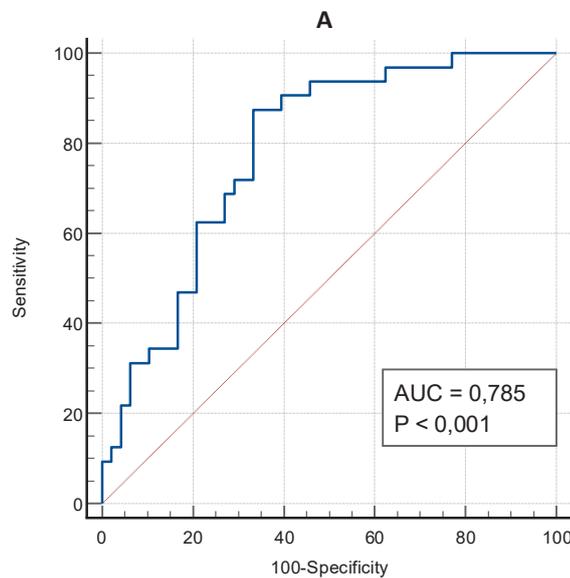
TABELA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE A MÉDIA DA RUC POR PERÍODO E A MÉDIA/MEDIANA DE ENERGIA (KCAL/KG/D), CALORIAS NÃO PROTEICA/G DE N, PROTEÍNA (G/KG/D) INFUNDIDOS E NITROGÊNIO UREICO (MG/DL)

		Coeficiente de correlação	Significância
Período 1 (n = 81)	Energia (kcal/kg/dia) ^a	-0,034	0,765
	Proteína (g/kg/dia) ^a	0,022	0,847
	Calorias não proteica/g de N ^a	-0,118	0,296
	Nitrogênio ureico (mg/dL) ^b	0,555	0,000**
Período 2 (n = 72)	Energia (kcal/kg/dia) ^b	-0,149	0,212
	Proteína (g/kg/dia) ^b	-0,083	0,486
	Calorias não proteica/g de N ^b	0,052	0,665
	Nitrogênio ureico (mg/dL) ^b	0,302	0,010*

LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; ^a Correlação de Spearman; ^b Correlação de Pearson; * $p < 0,05$;

Associando o nitrogênio ureico do período 1 com o ponto de corte da RUC previamente definido (70,5), foi encontrada uma área sob a curva significativa, de 0,785 ($p < 0,001$), com uma sensibilidade de 87,50% e especificidade de 66,67% (FIGURA 7). Não foi encontrado valores significativos entre as demais variáveis (APÊNDICE 2).

FIGURA 7 – ASSOCIAÇÃO DO PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE NITROGÊNIO UREICO NO PERÍODO 1



LEGENDA: Encontrado através da curva ROC o valor de $P < 0,001$; sensibilidade: 87,50%; especificidade: 66,67% e ponto de corte RUC: $>25,6$. RUC: Relação ureia:creatinina; AUC: Área sob a curva; Valor de P significativo quando $< 0,05$.

4.5 RELAÇÃO UREIA:CREATININA, TERAPIA NUTRICIONAL E DESFECHOS CONSIDERANDO A SOBREVIVÊNCIA

Quando avaliados separadamente entre sobreviventes e não sobreviventes, os valores médios de energia e proteína por quilograma de peso infundidos no período 2 foram significativamente maiores entre os pacientes que sobreviveram. No entanto, no período 1, apenas a infusão de proteína por quilograma de peso foi maior entre os pacientes sobreviventes, considerando sobrevivida em UTI. Em contrapartida, os níveis de nitrogênio ureico no período 2 foi menor no grupo dos sobreviventes (TABELA 9).

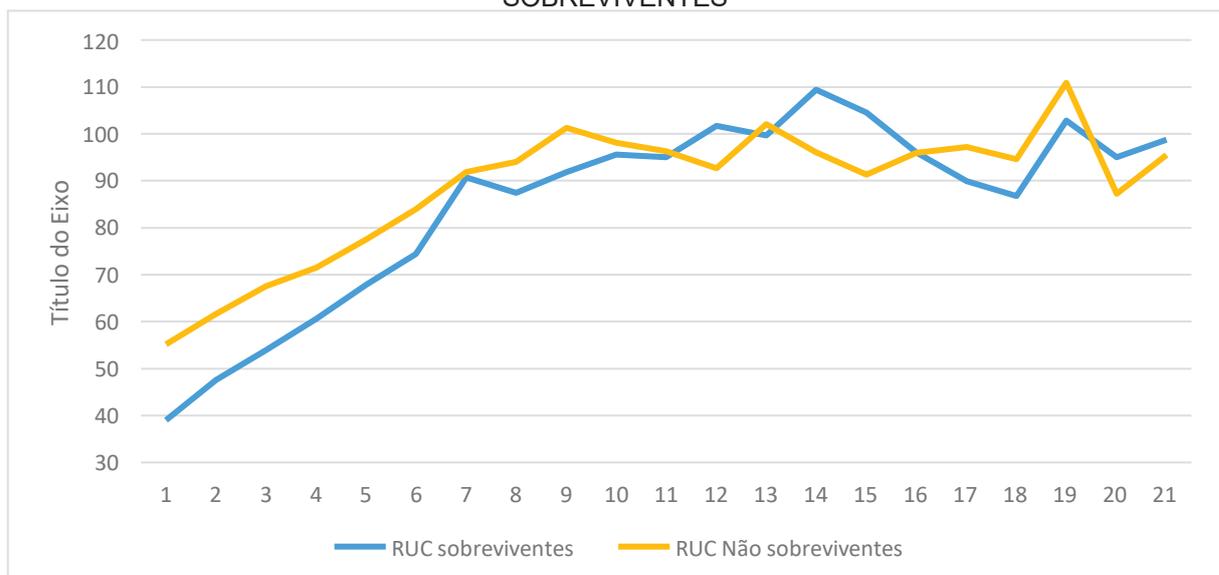
TABELA 9 – COMPARAÇÃO DE MÉDIAS/MEDIANAS ENTRE OS GRUPOS DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES DURANTE A INTERNAÇÃO HOSPITALAR E UTI

	Internação hospitalar			Internação UTI			
	Óbitos	Sobreviventes	p	Óbitos	Sobreviventes	P	
Período 1	RUC ^a	78,2	69,6	0,117	78,7	69,7	0,109
	Energia infundida (kcal/kg/dia) ^b	11,2	11,4	0,489	10,3	11,9	0,282
	Proteína infundida (g/kg/dia) ^b	0,61	0,64	0,098	0,57	0,62	0,033*
	Calorias não proteicas/g:g N ^b	83,8	75,9	0,233	84,1	77,4	0,309
	Nitrogênio ureico (mg/dL) ^a	36,9	29,5	0,133	37,8	28,9	0,091
	RUC ^a	95,0	97,2	0,761	95,7	96,7	0,891
Período 2	Energia infundida (kcal/kg/dia) ^a	13,7	19,9	<0,001*	13,4	19,7	<0,001*
	Proteína infundida (g/kg/dia) ^a	0,95	1,43	<0,001*	0,90	1,43	<0,001*
	Calorias não proteicas/g:g N ^a	49,6	53,4	0,353	49,7	53,2	0,405
	Nitrogênio ureico (mg/dL) ^a	50,0	33,0	<0,001*	50,6	33,8	<0,001*

LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; ^a Teste T de Student; ^b Teste de Mann-Whitney; *p < 0,05; período. N: nitrogênio

Na figura 8 é possível visualizar a evolução crescente da RUC com o passar dos dias. Apesar de não demonstrar diferença estatística entre o grupo dos sobreviventes e não sobreviventes, apresentou aumento significativo ($p < 0,001$) entre os períodos avaliados.

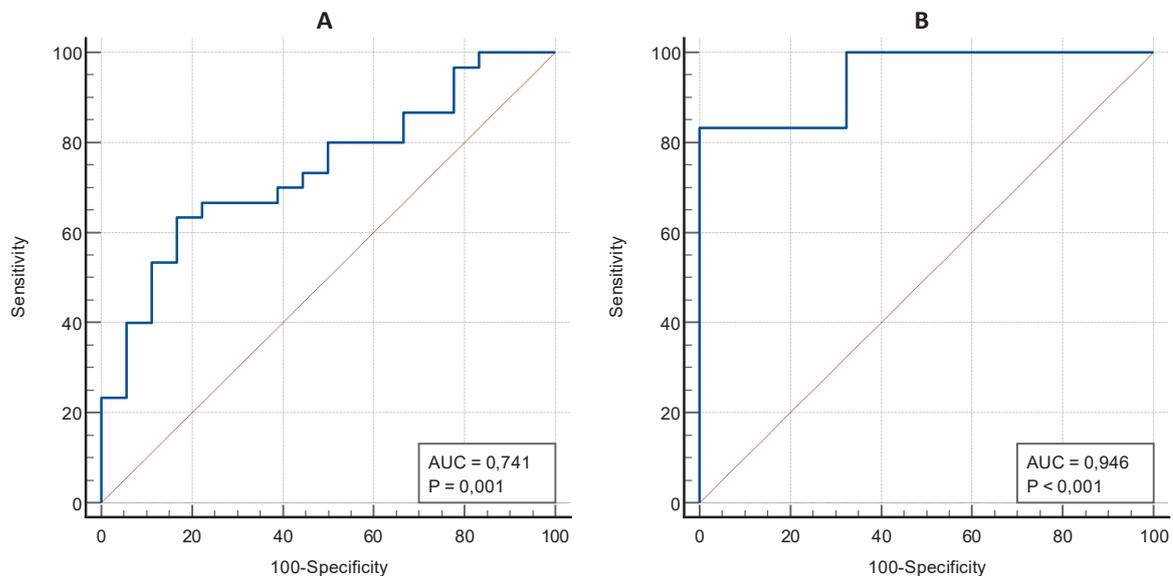
FIGURA 8 – EVOLUÇÃO DIÁRIA DA MÉDIA DE RUC DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES



LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina. A média da RUC do período 1 foi de 73,1, enquanto no período 2 foi de 96,4, com um $p < 0,001$.

A análise que relacionou os níveis de nitrogênio ureico ao ponto de corte de RUC (70,5) apenas com os indivíduos sobreviventes revelou uma área sob a curva (AUC) considerada ótima em ambos os períodos avaliados. No período 1, a AUC foi de 0,741 ($p = 0,001$), com uma sensibilidade de 63,33%, especificidade de 83,33% e um ponto de corte estabelecido em $\leq 23,3$ mg/dL. Já no período 2, a AUC foi de 0,946 ($p < 0,001$), com uma sensibilidade de 83,33%, especificidade de 100% e ponto de corte definido em $\leq 18,2$ mg/dL (FIGURA 9). Os pontos de corte estabelecidos parecem identificar indivíduos com maior risco de desfechos adversos com base nos níveis de nitrogênio ureico.

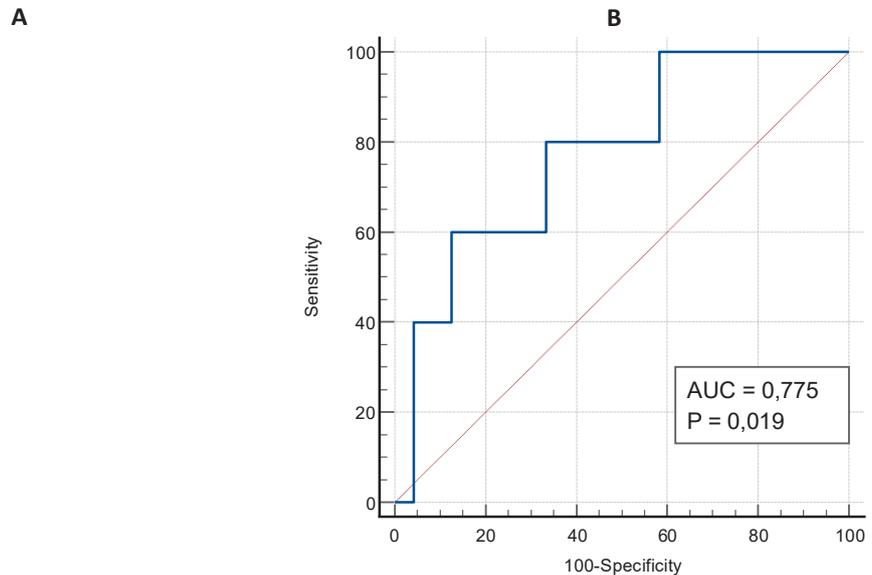
FIGURA 9 – ASSOCIAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE NITROGÊNIO UREICO DE CADA UM DOS PERÍODOS DOS SOBREVIVENTES



LEGENDA: A) Nitrogênio ureico do período 1: (P 0,001; sensibilidade: 63,33%; especificidade: 83,33%; ponto de corte: $\leq 23,3$ mg/dL); B) Nitrogênio ureico do período 2 (P < 0,001; sensibilidade: 83,33%; especificidade: 100%; ponto de corte: $\leq 18,2$ mg/dL). Ponto de corte da RUC utilizado: 70,5; RUC: Relação ureia:creatinina; AUC: Area sob a curva; Valor de P significativo quando < 0,05.

Já as curvas associando o mesmo ponto de corte de 70,5 da RUC com os valores médios de energia e proteína por quilograma de peso infundidos nos pacientes que foram a óbito apresentaram valores significativos de AUC apenas no período 2, sugerindo como ponto de corte de $\leq 12,7$ kcal/kg/dia ($p < 0,001$; sensibilidade: 100%; especificidade: 66,67%) e $\leq 0,52$ g/kg/dia ($p = 0,019$; sensibilidade: 60,00%; especificidade: 87,50%), respectivamente. Isso significa que pacientes com oferta menor ou igual as 12,7 kcal/kg/dia ou 0,52 g/kg/dia apresentam maior probabilidade de óbito.

FIGURA 10 – ASSOCIAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES MÉDIOS DE ENERGIA E PROTEÍNA POR QUILO DE PESO INFUNDIDO DOS PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO



LEGENDA: A) Média de energia por quilo de peso infundida no período 2 (P <0,001; sensibilidade: 100%; especificidade: 66,67%; ponto de corte: $\leq 12,7$ kcal/kg/d); B) Média de proteína por quilo de peso infundida no período 2 (P 0,019; sensibilidade: 60,00%; especificidade: 87,50%; ponto de corte: $\leq 0,52$ g/kg/d). Ponto de corte da RUC utilizado: 70,5; RUC: Relação ureia:creatinina; AUC: Área sob a curva; Valor de P significativo quando <0,05.

4.6 RELAÇÃO UREIA:CREATININA, TERAPIA NUTRICIONAL CONSIDERANDO A OBESIDADE

Ao comparar esses dados entre os grupos de pacientes obesos e não obesos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (TABELA 10)

TABELA 10 – COMPARAÇÃO DE MÉDIAS/MEDIANAS ENTRE OS GRUPOS OBESOS E NÃO OBESOS

		Obesos (n= 42)	Não obesos (n = 39)	P valor
Período 1	RUC ^a	68,2	78,3	0,059
	Energia (kcal/dia) ^b	10,5	12,0	0,316
	Proteína (g/dia) ^b	0,64	0,62	0,784
	Calorias não proteica/g de N ^b	74,5	83,4	0,102
	Nitrogênio ureico ^a	32,8	31,5	0,305
Período 2	RUC ^a	96,8	95,7	0,886
	Energia (kcal/dia) ^a	17,9	16,8	0,421
	Proteína (g/dia) ^a	1,30	1,16	0,175
	Calorias não proteica/g de N ^a	49,1	55,3	0,119
	Nitrogênio ureico ^a	38,4	41,7	0,496

LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; ^a Teste T de Student apresentado em média; ^b Teste de Mann-Whitney apresentado em mediana; *p< 0,05; período

5 DISCUSSÃO

Embora a Relação Ureia:Creatinina tenha se mostrado fraca para prever desfechos clínicos relevantes ela foi maior nos primeiros 7 dias de terapia intensiva no contexto clínico estudado. No entanto, os valores de nitrogênio ureico foram significativamente mais baixos no grupo dos sobreviventes, após o oitavo dia de internação. A divisão em 2 períodos foi realizada com base no perfil prolongado de fase aguda do paciente com SARS-Cov-2 positivo, descrito por Nalbandian *et al.* (2021), que sugerem uma duração de cerca de 4 semanas, sendo os primeiros 7 dias o período mais crítico. Isso está de acordo com a heterogeneidade temporal no paciente crítico descrita por Maslove *et al.* (2022), uma vez que as condições que levam o paciente a situação de criticidade são também heterogêneas, bem como sua progressão pelas fases do doente crítico.

Em termos práticos, os dados sugerem que o nitrogênio ureico menor pode ser protetor para o paciente crítico independente do período, mas principalmente paciente crítico com hospitalização acima de 7 dias. Por outro lado, os resultados relacionados à oferta energética e proteica nos pacientes que foram a óbito mostraram que uma oferta insuficiente está associada a um maior risco de óbito em internamentos prolongados. Portanto, os pontos de corte sugeridos nos resultados podem ser utilizados como uma oferta mínima que os pacientes precisam receber para melhorar a chance de resultados clínicos favoráveis. As diretrizes já fornecem sugestões de metas energética e proteica para esse perfil de paciente (Castro *et al.*, 2023; Compher *et al.*, 2022; Singer *et al.*, 2019), sendo que esses valores são superiores ao ponto de corte mínimo sugerido pelo presente estudo. No entanto, é importante considerar o resultado preliminar apresentado pelo estudo EFFORT (Heyland *et al.*, 2023), que revelou que ofertas muito altas de proteína podem ter efeito deletério ao paciente, aumentando tempo de internamento e mortalidade em 60 dias. A diretriz mais recente (Castro *et al.*, 2023) já trouxe uma meta proteica mais baixa para os primeiros 7 dias de internamento na UTI, de até 1,2g/kg/dia, aumentando essa oferta durante a fase de reabilitação.

A partir do oitavo dia de internação na UTI, foi possível determinar pontos de corte de infusão de energia e proteína, que indicou maior probabilidade de óbito quando infusão inferior a esses valores nessa população estudada. Isso demonstra a

importância para a sobrevivência de infusão de valores mínimos de energia e proteína, mesmo que os valores ideais preconizados pelas diretrizes não sejam alcançados.

Essas ofertas mínimas de infusão sugeridas são importantes para auxiliar a prescrição e monitoramento da adequação infundida por parte do profissional beira a leito, visto que alcançar as necessidades nutricionais na UTI são um desafio complexo e multifatorial. De acordo com estudos recentes a infusão enteral é frequentemente prejudicada por fatores diversos, como instabilidade hemodinâmica, distúrbios gastrointestinais, intolerância alimentar, disfunções metabólicas e procedimentos inerentes ao internamento em UTI. Somado a isso, as limitações no monitoramento e avaliação precisos dessas necessidades, dificultam ainda mais a otimização do suporte nutricional (Wischmeyer, 2021; José *et al.*, 2018; Zanten *et al.*, 2018).

Apesar do presente estudo ter mostrado uma correlação com oferta mínima proteica e mortalidade utilizando o ponto de corte de RUC sugerido, no estudo conduzido por Flor *et al.* (2022) não encontraram correlação entre ingestão proteica e concentrações séricas de aminoácidos essenciais com a RUC. Porém é importante destacar que o estudo analisou apenas os primeiros sete dias e esse biomarcador aparenta ter um uso mais adequado, no quesito monitoramento da terapia nutricional, após a primeira semana de internamento, um método para vigilância nutricional em internamentos prolongados como descrito anteriormente.

Outro ponto a ser destacado é que o estudo de Haines *et al.* (2019) associando o aumento da RUC com um maior catabolismo muscular mostrou como essa curva foi crescente, e em pacientes com permanência de no mínimo 10 dias em UTI houve um aumento de 133% desse marcador bioquímico. Isso nos leva a refletir sobre a importância de ser assertivo no manejo nutricional dos pacientes críticos, principalmente quando o internamento se prolonga, impactando de forma mais acentuada no comprometimento funcional e na recuperação dessa população.

Embora não tenha sido realizada correção nesse estudo da RUC com o catabolismo muscular de forma direta, há evidências validadas por meio de tomografia computadorizada de que o aumento da RUC está associado ao catabolismo proteico e à degradação da massa muscular (Haines *et al.*, 2019; Duan *et al.*, 2021; Alexandria *et al.*, 2021). Associando isso, juntamente com o resultado apresentado anteriormente de que há uma associação do nitrogênio ureico tanto com a RUC quanto com a ingestão de energia e proteínas (em kg/dia), surge a questão se o nitrogênio ureico pode ser um marcador mais interessante para o monitoramento da terapia nutricional.

O presente estudo mostrou que há associação negativa entre a RUC e o nitrogênio ureico, o que pode indicar que a redução do nitrogênio ureico pode sinalizar catabolismo proteico. O estudo conduzido por Gao *et al.* (2022), não encontrou associação direta entre o nitrogênio ureico e a sarcopenia, mas concluiu que a relação nitrogênio ureico sanguíneo: creatinina séricos (BUN/Cr) é um biomarcador promissor para determinar a presença de sarcopenia em adultos e idosos com DPOC. Essa descoberta reforça a premissa de que são necessários estudos mais aprofundados e com amostras maiores, não apenas para investigar a RUC, mas também o papel do nitrogênio ureico e da relação BUN/Cr no contexto da terapia nutricional.

Essas informações podem ser relevantes para direcionar novas pesquisas em torno da monitorização da terapia nutricional e a identificação precoce de indivíduos que possam se beneficiar de intervenções adicionais.

Foi observado nos resultados acima descritos que os pacientes sobreviventes receberam valores de aporte energético e proteico maiores após a primeira semana de internamento em comparação aos não sobreviventes, o que era esperado e está de acordo com a prática clínica atual. Durante a fase aguda da doença crítica, é comum uma restrição alimentar devido fatores como instabilidade clínica, procedimentos invasivos e necessidade de suporte ventilatório. Esse achado reforça a importância da adequada oferta nutricional, especialmente após a fase inicial de instabilidade clínica, como forma de melhorar os resultados clínicos e sobrevida do paciente, corroborando com demais estudos, que mostram que à medida que o paciente estabiliza e a nutrição adequada é fornecida, há um auxílio na recuperação e resposta imunológica (Compher *et al.*, 2017; Zanten, *et al.*, 2019; Chapple *et al.*, 2022). Uma revisão sistemática mostrou que a nutrição enteral e seu início precoce resultou em menor mortalidade em pacientes críticos com SARS-Cov-2 confirmado (Ojo *et al.*, 2022).

Sobre a amostra obtida, o perfil dos pacientes apresentado de majoritariamente homens próximo aos 50 anos, mais da metade obesos e com alguma comorbidade associada se assemelha ao avaliado por Osuna-Padilla *et al.* (2021), que trouxe na amostra em sua maioria masculino com uma média de 55,7 anos e 46,2% obesos. Sabe-se que na pandemia do COVID-19, um dos principais fatores de risco para complicações, necessidade de internamento e suporte ventilatório foram idade avançada, presença de comorbidades e obesidade (Huang *et al.*, 2020), o que respalda as variáveis confundidoras encontradas no nosso estudo.

Apesar de não ter sido encontradas associações entre a RUC e ofertas nutricionais entre os obesos e não obesos, é importante frisar a importância de um olhar atendo para esses pacientes, visto que os estudos mostram as dificuldades de ofertas adequadas nessa população quando em UTI, bem como os riscos de perda de massa muscular grave e sarcopenia subdiagnosticadas e piora na recuperação pós fase aguda (Schetz *et al.*, 2019; Dickerson *et al.*, 2022).

O tempo de internamento na UTI também foi similar ao que foi descrito na literatura para esse perfil de pacientes, os estudos de McWilliams *et al.* (2021) e Osuna-Padilla *et al.* (2021) observaram uma média de 14 dias e 15,5 dias, respectivamente, enquanto França *et al.* (2021) visualizou uma média de 10 dias de internamento, com necessidade de ventilação invasiva em 61% dos pacientes avaliados. Esse dado reforça a criticidade da doença, com alta demanda metabólica e dificuldade de manejo. É importante reforçar também que com o início da pandemia, vieram diversas dúvidas acerca da doença e sua forma de tratamento, necessitando de tempo e pesquisa para a definição de condutas mais assertivas enquanto se aguardava a descoberta de uma vacina que freasse o contágio crescente.

A escolha pela metodologia retrospectiva, o que resultou em uma redução significativa no tamanho amostra devido à falta de disponibilidade de dados, se deu pelo período de realização do estudo, durante uma pandemia global, o que exigiu uma reorganizados dos fluxos e dinâmica hospitalar para atender às demandas emergenciais, o que afetou a coleta de dados. Devido a limitação de tempo e recursos, o indicador SAPS 3 não pôde ser realizado dentro do período sugerido, sendo necessária a aplicação de forma retrospectiva e com necessidade de adaptação devido falta de um dos parâmetros analisados. No entanto, mesmo com essa limitação, é possível observar o perfil de gravidade da amostra em questão e viabilizar comparações com estudos futuros.

Apesar de alteração na função renal ser frequente entre pacientes críticos e um importante confundidor por alterar os níveis de ureia e creatinina séricos, medidas foram tomadas para mitigar possíveis vieses. Foram excluídos pacientes com doença renal crônica, aqueles que desenvolveram injúria renal aguda durante o período avaliado segundo o consenso KDIGO (Khwaja, 2012) e aqueles que receberam terapia renal substitutiva, pensando que o biomarcador avaliado também está associado à função renal. É importante ressaltar que a população estudada consistia

em pacientes infectados pelo SARS-Cov-2, que apresentou uma evolução clínica diferente do padrão dos pacientes críticos usuais.

Outro ponto a ser evidenciado são os impactos negativos diretos e indiretos que a própria virulência do SARS-Cov-2 tem na função renal do paciente crítico, que utiliza receptores ECA-2 para entrar na célula e somado a resposta inflamatória e alterações hemodinâmicas inerentes ao quadro crítico resultam em disfunção tubular, proteinúria e IRA (Gabarre *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020).

Apesar da limitação amostral e por conveniência, esse estudo é o primeiro a investigar a RUC como uma medida para monitorar a terapia nutricional em curto e longo prazo (mais de 7 dias). Atualmente, as diretrizes sobre nutrição em pacientes críticos mais utilizadas (Castro *et al.*, 2023; Compher *et al.*, 2022; Singer *et al.*, 2019) não oferecem um método eficaz para o monitoramento da efetividade da terapia nutricional. Além disso, o estudo analisou separadamente os grupos de pacientes obesos e não obesos, bem como sobreviventes e não sobreviventes. Outro aspecto importante foi o foco no internamento prolongado, os resultados poderão ser extrapolados para pacientes em uso de ventilação mecânica.

Os resultados deste estudo fornecem insights valiosos sobre o uso da RUC como ferramenta potencial para monitorar a terapia nutricional em pacientes críticos, assim como o nitrogênio ureico, que apresentou ser um marcador promissor na associação com a RUC, indicando que quanto maior o valor de nitrogênio ureico, maior foi a RUC. Contudo, é necessário realizar mais pesquisas com um desenho prospectivo e uma amostra maior para validar esses achados e aprofundar nosso entendimento sobre o papel da RUC no contexto da nutrição clínica.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que a Relação Ureia:Creatinina (RUC) mostrou associação com a mortalidade, indicando que o aumento da RUC está associado a pior prognóstico. Não apresentou associação com a infusão de energia e proteína, contudo apresentou com o nitrogênio ureico. Deste modo, não atesta seu uso para monitorar a efetividade da terapia nutricional. Foi encontrado diferença nos valores entre sobreviventes e não sobreviventes.

Com isso, o nitrogênio ureico apresentou ser um marcador bioquímico promissor para aprofundar. É importante ressaltar que estudos com amostras maiores e considerando outras condições clínicas que levam à internação na UTI podem fornecer informações adicionais para uma compreensão mais completa desses resultados.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, L.M.M. et al. Perfil de Unidades de Terapia Intensiva adulto no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Rev bras ter intensiva**, v. 33, n. 4, p. 624-634, 2021.
- BRASIL. **Resolução CFM nº 2.271, de 14 de fevereiro de 2020**. Regulamenta os critérios para o funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva. Diário Oficial da União, Brasília, DF, n. 77, 23 abr. 2020. Seção 1, p. 90.
- CASTRO, M.E. et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente grave. **BRASPEN J**, v. 38, supl 2, p. 2-46, 2023.
- CHAPPLE, LS; PARRY, SM; SCHALLER, SJ. Attenuating Muscle Mass Loss in Critical Illness: The Role of Nutrition and Exercise. **Curr Osteoporos Rep**, v. 20, n. 5, p. 290-308, Aug 2022.
- CHARLSON, M. et al. Validation of a combined comorbidity index. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 47, n. 11, p. 1245-1254, nov 1994
- CHARLSON, M. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chron Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-383, jan 1987
- CHIAM, T. et al. Hospital length of stay among COVID-19-positive patients. **J Clin Transl Res**, v. 7, n. 3, p. 377-385, 2021.
- COMPHER, C. et al. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study. **Crit Care Med**. v. 45, n.2, p.156-163, 2017.
- DIAGO, C.A.A; SEÑARIS, J.A.A. Should we pay more attention to low creatinine levels? **Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)**, v. 67, n. 7 p. 486-492, Aug-Sep 2020.
- DICKERSON, R.N. et al. Obesity and critical care nutrition: current practice gaps and directions for future research. **Crit Care**, v. 26, n. 1, p. 283, 2022
- DUAN, K. et al. Change in urea to creatinine ratio is associated with postoperative complications and skeletal muscle wasting in pancreatic cancer patients following pancreatoduodenectomy. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 30, n. 3, p. 374-382, 2021.
- DUPUIS, C. et al. Association of nitrogen balance trajectories with clinical outcomes in critically ill COVID-19 patients: A retrospective cohort study. **Clin Nutr**, v. 41, n. 12, p. 2895-2902, 2022.
- GABARRE, P. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 7, p. 1339–1348, 2020.

GAO, H.; WANG, J.; ZOU, X., et al. High blood urea nitrogen to creatinine ratio is associated with increased risk of sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Exp Gerontol**, n.169, p. 111960, 2022.

GARIN-GRIPENBERG, L; SUNDSTRÖM-REHAL, M; OLSSON, D; et al. An attenuated rate of leg muscle protein depletion and leg free amino acid efflux over time is seen in ICU long-stayers. **Critical Care**, v. 22, n. 13, 2018.

GUNST, J.; KASHANI, K. B.; HERMANS, G. The urea-creatinine ratio as a novel biomarker of critical illness-associated catabolism. **Intensive Care Medicine**, v. 45, n. 12, p. 1813–1815, 2019.

HAINES, R.W.; ZOLFAGHARI, P.; WAN, Y., et al. Elevated urea-to-creatinine ratio provides a biochemical signature of muscle catabolism and persistent critical illness after major trauma. **Intensive Care Med**, v.45, n. 12, p. 1718-1731, 2019.

HALL, W.H. et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. **BMC Cancer**. V. 20. 2004. Disponível em: <<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>>

HIRSCH, J. S. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Kidney International**, v. 98, n. 1, p. 209–218, 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 18, n. 2, p. 271-280, 2020.

HUANG, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, p. 469-470, 2020.

JOSÉ, I.B.; LEANDRO-MERHI, V.A.; AQUINO, J.L.B. Target, prescription and infusion of enteral nutritional therapy of critical patients in intensive care unit. **Arq. Gastroenterol**, v. 55, n. 3, p. 283-289, 2018

KARVOUNIARIS, M. et al. Impact of secondary sepsis on mortality in adult intensive care unit patients. **Intens Crit Care Nur**, v. 75, 2023.

KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. **Nephron Clin Pract**, v. 120, n. 4, p. 179-184, 2012.

LAMBELL, K.J. et al. Association of energy and protein delivery on skeletal muscle mass changes in critically ill adults: a systematic review. **JPEN**, vol. 42, n. 7, p. 1112-1122, set/2018.

LAVIANO, A.; KOVERECH, A.; MARI, A. Cachexia: clinical features when inflammation drives malnutrition. **Proc Nutr Soc**, v. 74, n. 4, p. 348-54, 2015.

LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. **PrimCare**, v. 21, p. 55-67, 1994.

MASLOVE, D.M. et al. Redefining critical illness. **Nat Med**, v. **28**, p. 1141–1148, 2022.

MCWILLIAMS, D. et al. Rehabilitation levels in patients with COVID-19 admitted to Intensive Care requiring invasive ventilation: an observational study. **Ann Am Thorac Soc**, v. 18, n. 1, p. 122-129, 2021.

MOITRA, V.K. Relationship between ICU length of stay and long-term mortality for elderly ICU survivors. **Crit Care Med**, v. 44, n. 4, p. 655-662, 2017.

MORENO, R.P et al. SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Med**, v. 31, n.10, p. 1345-1355, 2005. Erratum in: **Intensive Care Med**, v. 32, n. 5, p. 796, 2006.

NADIM, M. K. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, p. 747–764, 2020.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nat Med**, v. 27, p. 601–615, 2021.

NELSON, D.L; COX, M.M. Capítulo 18: Oxidação de aminoácidos e produção de ureia. In: **Princípios de bioquímica de Lehninger**, 6ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2014.

NIEDERER, L. et al. Prolonged progressive hypermetabolism during COVID-19 hospitalization undetected by common predictive energy equations. **Clin Nutr ESPEN**, v. 45, p. 341-350, 2021.

OSUNA-PADILLA, I. et al. Safety and tolerance of enteral nutrition in COVID-19 critically ill patients, a retrospective study. **Clin Nutr ESPEN**, v. 43, p. 495-500, 2021.

RIELLA, M.C. Capítulo 2: metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios na doença renal crônica. In: RIELLA, M.C; MARTINS, C. **Nutrição e Rim**, 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

RIELLA, M.C; RIELLA, L.V; RIELLA, C.V. Capítulo 9: Nutrição na Lesão Renal Aguda. In: RIELLA, M.C; MARTINS, C. **Nutrição e Rim**, 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

ROGERO, M.M; CASTRO, I.A; TIRAPGUI, J. Capítulo 1: Proteínas. In: COMINETTI, C; COZZOLINO, S.M.F. **Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença**. São Paulo: Manole, 2020.

SCHETZ, M. et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, v. 45, n. 6, p. 757-769, 2019.

SILVA, D.P. et al. Adequação da terapia nutricional enteral, complicações gastrointestinais e intercorrências em pacientes críticos. **RASBRAN**, v. 12, n. 1, p. 104-115, 2021.

SILVA, P.E. et al. Neuromuscular electrophysiological disorders and muscle atrophy in mechanically ventilated traumatic brain injury patients: New insights from a prospective observational study. **J Crit Care**, v. 44, p. 87–94, 2018.

SILVA, S.R.J; BELARMINO, G; HORIE, L.M; WAITZBERG, D. Capítulo 17: Gasto energético. In: WAITZBERG, D. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 5º edição, Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

SHARMA, K. et al. Pathophysiology of critical illness and role of nutrition. **Nutr Clin Pract**, v. 34, n. 1, p. 12-22, 2018.

SINGER, P. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the Intensive Care Unit. **Clin Nutr**, v. 38, p. 48-79, 2019.

TOLEDO, D; GIORELLI, G; CASTRO, M.G; NOVAIS, F.H. Capítulo 2: O paciente crítico: um atleta que não descansa. In: TOLEDO, D; CASTRO, M.G. **Terapia nutricional em UTI**, 2ª edição, Rio de Janeiro: Rubio, 2020.

TOPTAS, M. et al. Factors affecting the length of stay in the intensive care unit: our clinical experience. **BioMed Research International**, v. 2018, Article ID 9438046, p. 1-5, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/9438046>

VONG, T. et al., Malnutrition increases hospital length of stay and mortality among adult inpatients with COVID-19. **Nutrients**, v. 14, n. 6, p. 1310, 2022.

ZANTEN, A.R.H. et al. Very high intact-protein formula successfully provides protein intake according to nutritional recommendations in overweight critically ill patients: a double-blind randomized trial. **Crit Care**, v. 22, n. 156, 2018.

ZANTEN, A.R.H. et al. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. **Crit Care**, v. 23, n. 368, 2019.

WISCHMEYER, P.E. et al. Muscle mass and physical recovery in ICU: Innovations for targeting of nutrition and exercise. **Curr Opin Crit Care**, v. 23, n. 4, p. 269-278, 2017.

WISCHMEYER, P.E. Overcoming challenges to enteral nutrition delivery in critical care. **Curr Opin Crit Care**, v. 27, n. 2, p. 169-176, 2021.

WHITTLE, J. et al. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. **Crit Care**, v. 24, p. 581-584, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: World Health Organization; 1995. (Technical Report Series, 854)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 01 mar. 2023.

YEH, D.D. et al. Implementation of an aggressive enteral nutrition protocol and the effect on clinical outcomes. **Nutr Clin Pract**, v. 32, n. 2, p. 175-181, 2017.

APÊNDICE 1 – ASSOCIAÇÕES COMPLEMENTARES

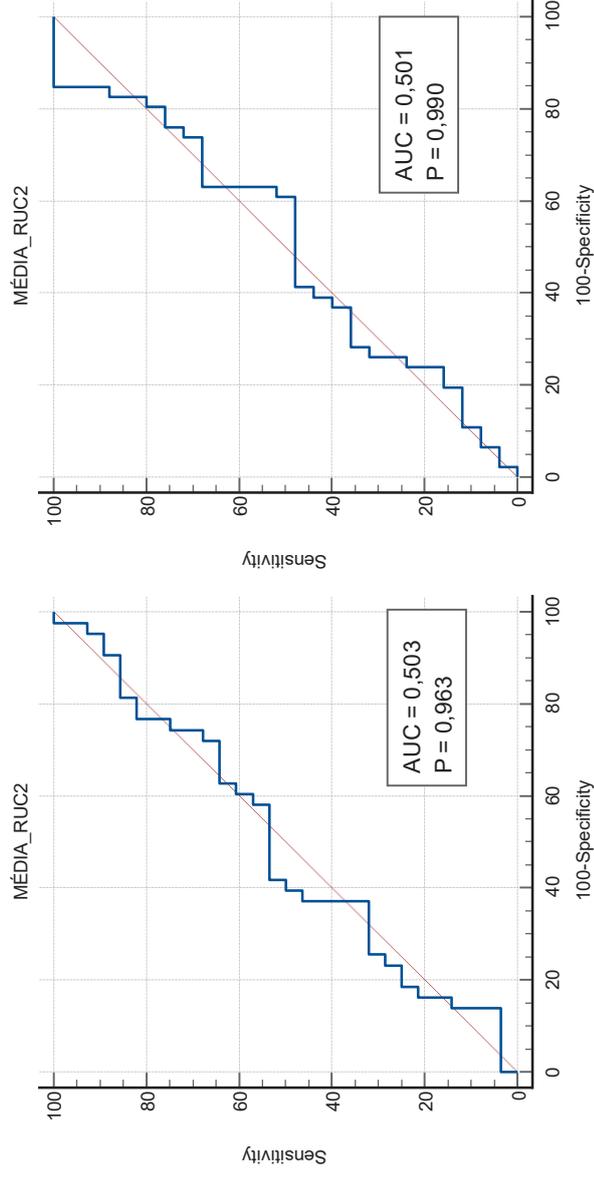
TABELA 11 – CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE A MÉDIA DA RUC POR PERÍODO, CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA E DESFECHOS

		Coefficiente de correlação	Significância
Idade (anos)	Período 1	0,371	0,001**
	Período 2	0,391	0,001**
IMC	Período 1	-0,274	0,022*
	Período 2	-0,142	0,272
ICCI	Período 1	0,334	0,002*
	Período 2	0,364	0,002*
Tempo de hospitalização (dias)	Período 1	-0,017	0,882
	Período 2	0,214	0,073
Tempo de UTI (dias)	Período 1	-0,074	0,514
	Período 2	0,108	0,368
Tempo de ventilação mecânica (dias)	Período 1	-0,104	0,367
	Período 2	0,025	0,839

LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; ICCI: Índice de Comorbidade de Charlson ajustado para idade; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; período 1 (n=81): 1° a 7° dia; período 2 (n=72): 8° a 20° dia.; *p<0,05; ** p<0,01

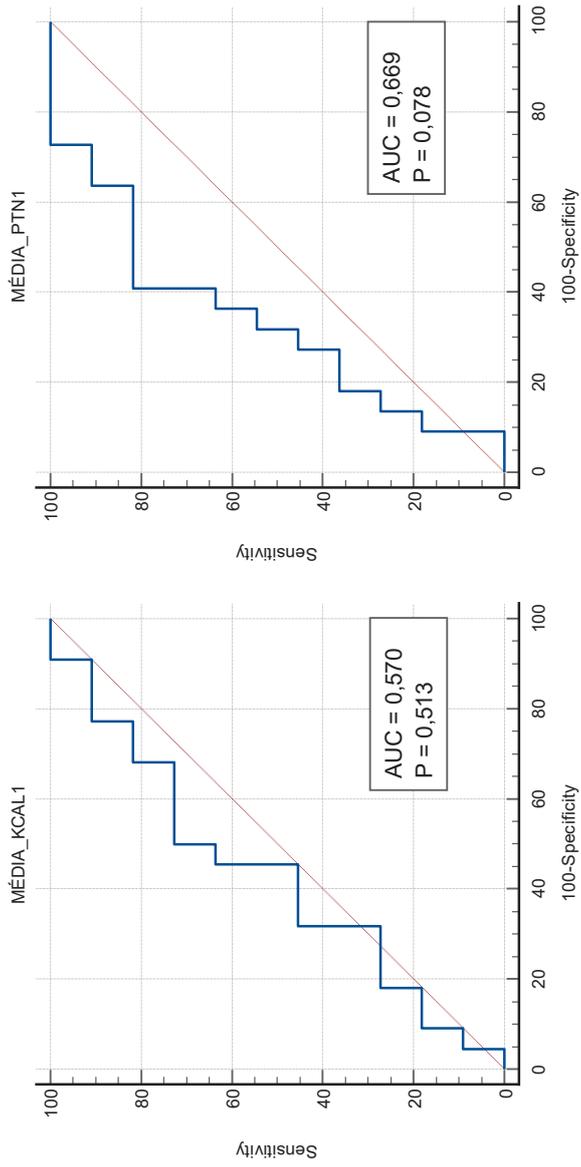
APÊNDICE 2 – GRÁFICOS COMPLEMENTARES

FIGURA 11 – ASSOCIAÇÃO ENTRE A MÉDIA DE RUC DO PERÍODO 2 E ÓBITO NA UTI E INTRA-HOSPITALAR



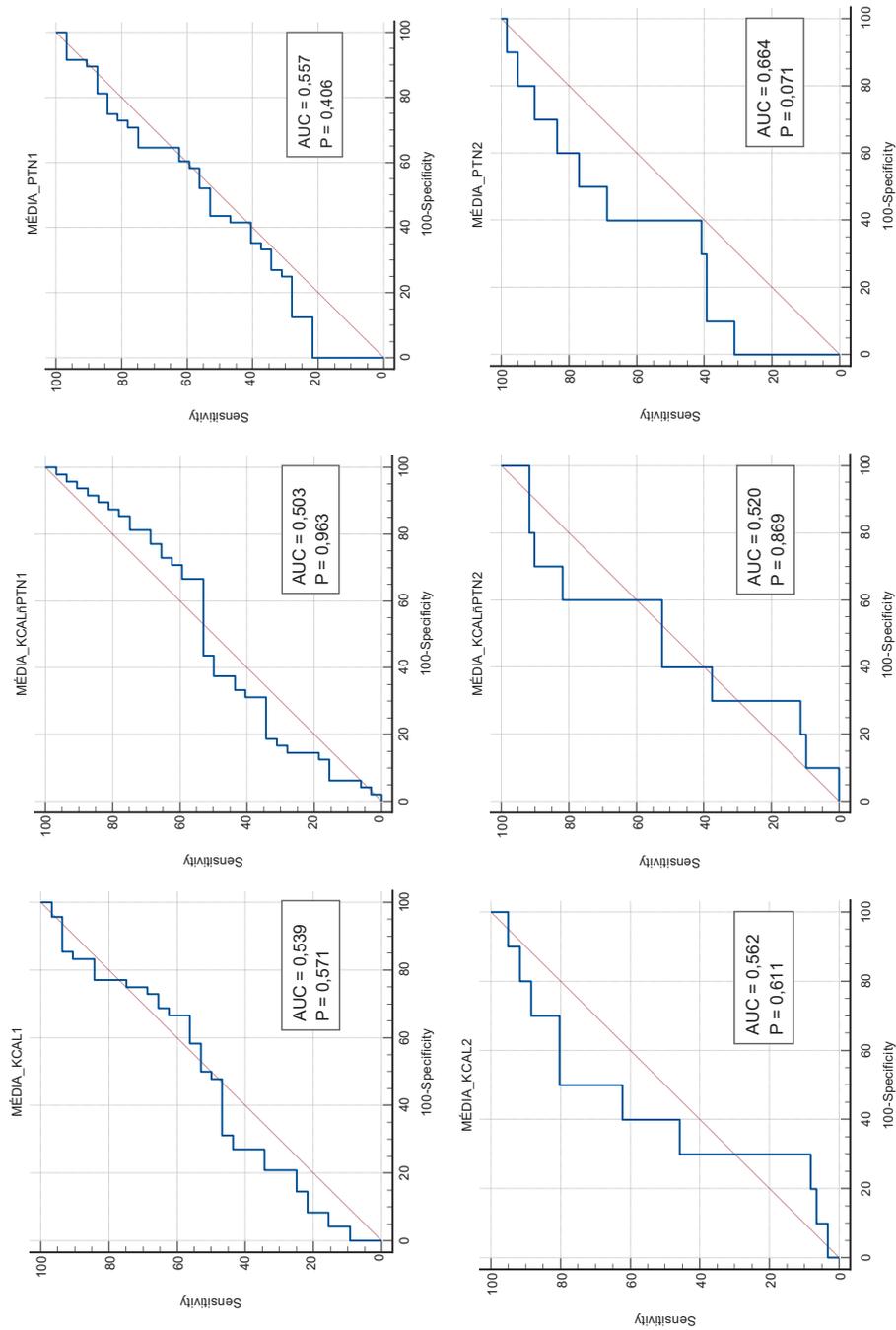
LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; Valor de P significativo quando $<0,05$; A) Associação entre a média de RUC do período 2 e o óbito intra-hospitalar (P 0,963; sensibilidade: 53,57%; especificidade: 58,14%; ponto de corte: $\leq 90,1$); B) Associação entre a média de RUC do período 2 e o óbito na UTI (P 0,990; sensibilidade: 100%; especificidade: 15,22%; ponto de corte: $>58,2$)

FIGURA 12 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES MÉDIOS DE ENERGIA E PROTEÍNA POR QUILO DE PESO INFUNDIDO NO PERÍODO 1 DOS PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO



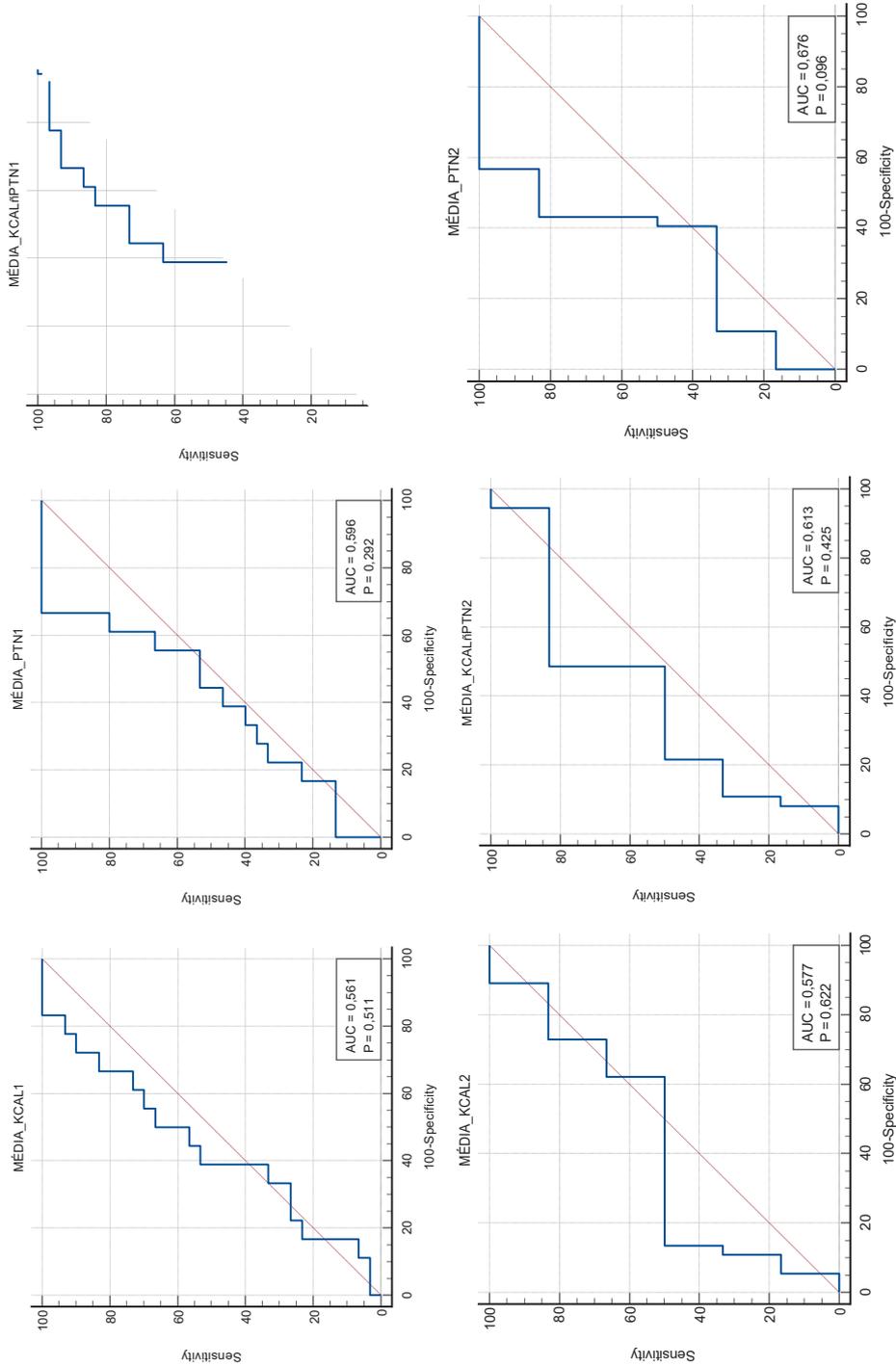
LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; Valor de P significativo quando $<0,05$; GRÁFICO 1: média de energia por quilo de peso infundida no período 1 (P 0,513; sensibilidade: 72,73%; especificidade: 50%; ponto de corte: $>9,9$); GRÁFICO 2: média de proteína por quilo de peso infundida no período 1 (P 0,078; sensibilidade: 81,82%; especificidade: 59,09%; ponto de corte: $>0,56$);

FIGURA 13 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE ENERGIA; CALORIAS NÃO PROTEICAS POR GRAMAS DE PROTEÍNA INFUNDIDO DE CADA UM DOS PERÍODOS



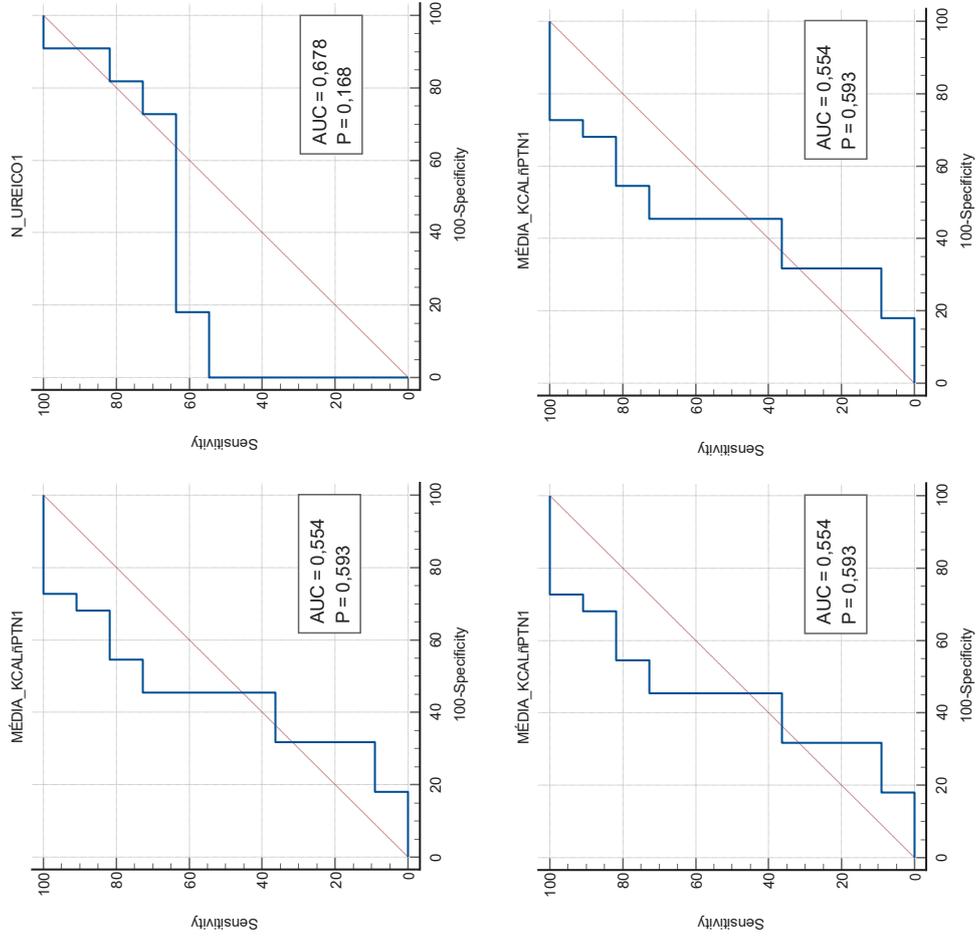
LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; Valor de P significativo quando <0,05.

FIGURA 14 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES MÉDIOS DE ENERGIA, CALORIAS NÃO PROTEICAS POR GRAMAS/N E PROTEÍNA INFUNDIDO DE CADA UM DOS PERÍODOS DOS SOBREVIVENTES



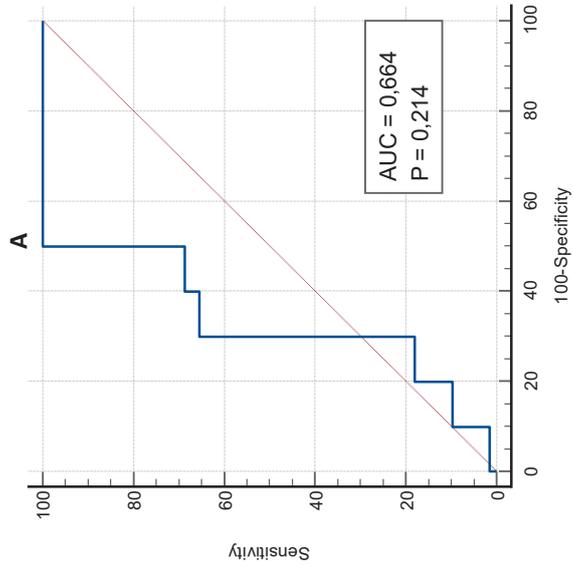
LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; AUC: Area sob a curva; Valor de P significativo quando <0,05.

FIGURA 15 – CORRELAÇÃO ENTRE O PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES MÉDIOS DE CALORIAS NÃO PROTEICAS POR GRAMAS/N E NITROGÊNIO UREICO INFUNDIDO DE CADA UM DOS PERÍODOS DOS PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO



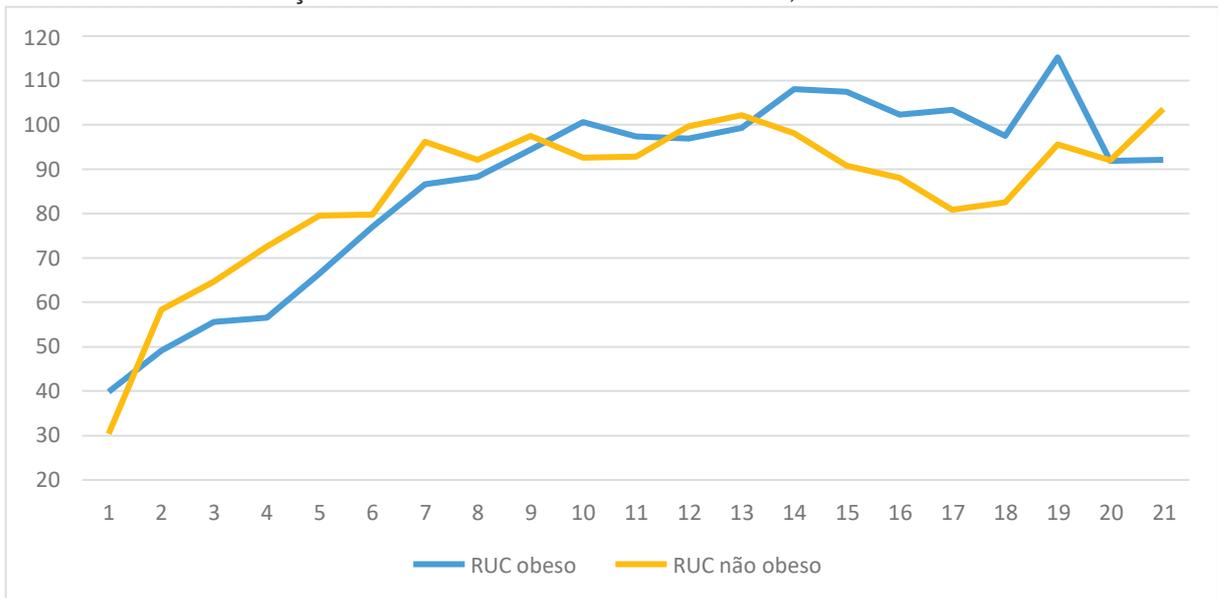
LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; AUC: Area sob a curva; Valor de P significativo quando <0,05.

FIGURA 16 – CORRELAÇÃO ENTRE PONTO DE CORTE DE RUC E VALORES DE NITRÔGÊNIO UREICO DO PERÍODO 2



LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina; AUC: Area sob a curva; Valor de P significativo quando $<0,05$; A) Associação entre o ponto de corte de RUC e o nitrogênio ureico no período 2 (P 0,214; sensibilidade: 100%; especificidade: 50%; ponto de corte: $>18,2$)

FIGURA 17 – EVOLUÇÃO DIÁRIA DA MÉDIA DE RUC GERAL, DOS OBESOS E NÃO OBESOS



LEGENDA: RUC: Relação ureia:creatinina;

FIGURA 18 – EVOLUÇÃO DIÁRIA DA MÉDIA DE CREATININA GERAL, DOS OBESOS E NÃO OBESOS

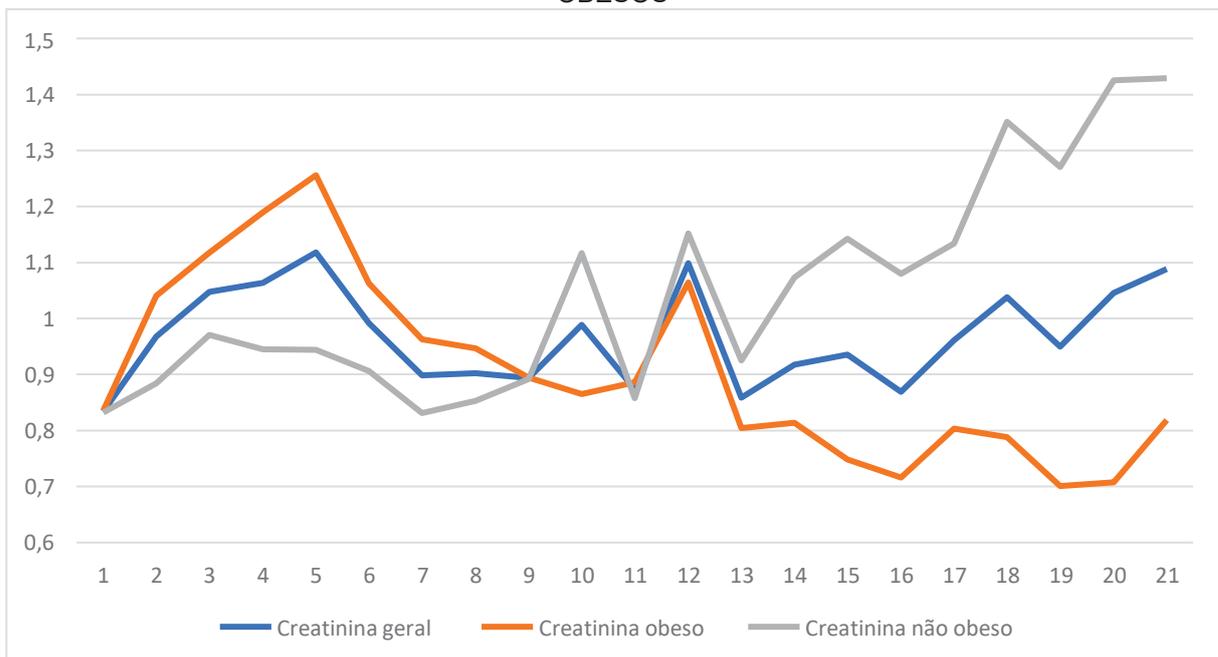


FIGURA 19 – EVOLUÇÃO DIÁRIA DA MÉDIA DE CREATININA GERAL, DOS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES

