

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Tese de Doutorado

**Alterações Endócrino-Metabólicas no Paciente Criticamente Doente:
Prevalência de Alterações Tireoidianas em Neonatos Submetidos à Nutrição
Parenteral Prolongada na Unidade de Terapia Intensiva e
Balanço Nitrogenado e suas Implicações Clínicas em Pacientes Adultos na
Primeira Semana de Internação na Unidade de Terapia Intensiva**

Raquel Stocker Pérsico
Orientadora: Profa. Dra. Luciana Verçoza Viana

Porto Alegre
2023

Tese de Doutorado

**Alterações Endócrino-Metabólicas no Paciente Criticamente Doente:
Prevalência de Alterações Tireoidianas em Neonatos Submetidos à Nutrição
Parenteral Prolongada na Unidade de Terapia Intensiva e
Balanço Nitrogenado e suas Implicações Clínicas em Pacientes Adultos na
Primeira Semana de Internação na Unidade de Terapia Intensiva**

Raquel Stocker Pérsico

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Verçoza Viana

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito para a obtenção do título de Doutora em Endocrinologia.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Verçoza Viana

Porto Alegre

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Pérsico, Raquel Stocker

Alterações Endócrino-Metabólicas no Paciente Criticamente Doente: Prevalência de Alterações Tireoidianas em Neonatos Submetidos à Nutrição Parenteral Prolongada na Unidade de Terapia Intensiva e Balanço Nitrogenado e suas Implicações Clínicas em Pacientes Adultos na Primeira Semana de Internação na Unidade de Terapia Intensiva / Raquel Stocker Pérsico. -- 2023.

103 f.

Orientadora: Luciana Verçoza Viana.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. balanço nitrogenado. 2. cuidados críticos. 3. deficiência de iodo. 4. hipotireoidismo. 5. unidades de terapia intensiva. I. Viana, Luciana Verçoza,

orient. --II. Título...

FOLHA DE APROVAÇÃO

Raquel Stocker Pérsico

**Alterações Endócrino-Metabólicas no Paciente Criticamente Doente:
Prevalência de Alterações Tireoidianas em Neonatos Submetidos à Nutrição
Parenteral Prolongada na Unidade de Terapia Intensiva e
Balanço Nitrogenado e suas Implicações Clínicas em Pacientes Adultos na
Primeira Semana de Internação na Unidade de Terapia Intensiva**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Endocrinologia.
Orientadora: Profa. Dra. Luciana Verçoza Viana

Porto Alegre, 26 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Dr. Fernando de Souza Flexa Ribeiro Filho

Universidade do Estado do Pará, UEPA, PA, Brasil.

Dr. Guilherme Duprat Ceniccola

Hospital de Base do Distrito Federal, DF, Brasil.

Dra. Roselaine Pinheiro de Oliveira

Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, RS, Brasil.

Orientadora: Dra. Luciana Verçoza Viana

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, RS, Brasil.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais
Ivani Ivone Stocker Pésico e Raul Pésico,
meu porto seguro durante toda a minha jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela proteção,

À minha orientadora, Luciana Verçoza Viana pela confiança, paciência, exemplo e por todos os ensinamentos ao longo do percurso,

À Marina Verçoza Viana pelo auxílio durante as coletas, escrita e análise dos dados,

Ao Sérgio Henrique Loss pelos ensinamentos ao longo do processo,

Ao Arthur Moysés pela ajuda na coleta de dados,

Ao Serviço de Nutrologia que me acolheu de braços abertos no decorrer desses anos,

Ao Serviço de Terapia Intensiva, técnicos de enfermagem, enfermeiros, médicos, funcionários do setor administrativo e demais profissionais que me auxiliaram durante todo o processo de coleta de dados,

Por fim, aos meus pais por todo o amor, apoio e compreensão, pois sem vocês nada disso seria possível.

Serei eternamente grata por todo o auxílio que recebi durante esse processo.

EPÍGRAFE

“As mais altas árvores são oriundas de minúsculas sementes.”

(Chico Xavier)

RESUMO

Introdução: O paciente criticamente doente pode apresentar disfunções endócrino-metabólicas que podem ser decorrentes da própria doença aguda, mas também de um suporte nutricional deficiente. Entre as deficiências de micronutrientes destaca-se a deficiência de iodo, especialmente em pacientes submetidos à nutrição parenteral (NP), visto que o iodo não é comumente adicionado às soluções de NP. Entre algumas das populações mais suscetíveis à ocorrência de deficiência desse micronutriente estão os neonatos submetidos à NP por período prolongado, visto que na maior parte dos casos, a NP é a primeira e única via de nutrição do paciente, e ainda que seja de forma suplementar, o aporte de iodo recebido por outras vias talvez não seja suficiente para manter os níveis séricos dos hormônios tireoidianos. Além disso, a suplementação de iodo, bem como a monitorização dos níveis séricos desses hormônios nem sempre fazem parte da rotina de cuidados clínicos desses pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatais. Em relação aos macronutrientes permanece o debate entre a oferta proteica mais adequada, visto que estudos sugerem que uma maior oferta possa contribuir para melhores desfechos em pacientes criticamente doentes. Contudo, a maior parte desses estudos avaliou a oferta proteica total e não a adequação proteica em relação às necessidades do paciente, como por meio do balanço nitrogenado (BN). Métodos: I) Estudo de coorte retrospectivo sobre prevalência de alterações tireoidianas em neonatos submetidos à nutrição parenteral prolongada na UTI; II) Estudo de coorte prospectivo sobre BN e parâmetros urinários e suas implicações clínicas na primeira semana de internação na UTI. Resultados: Foi observada uma alta prevalência de hipotireoidismo e alterações tireoidianas em neonatos submetidos à NP prolongada. Pacientes com hipotireoidismo apresentaram maior tempo de NP do que indivíduos sem alterações tireoidianas e os níveis séricos de TSH apresentaram correlação positiva fraca com o tempo de NP. Em relação à oferta proteica foi observada uma grande proporção de pacientes com BN negativo, não sendo observada associação do BN e parâmetros urinários em relação à mortalidade na UTI e hospitalar, embora pacientes que evoluíram para óbito durante a internação hospitalar tenham apresentado menor excreção de

creatinina urinária na primeira semana de internação na UTI quando comparados aos sobreviventes. Quando comparada a primeira e segunda coleta de urina de 24 horas, foi observada uma redução significativa da concentração de creatinina e um aumento da concentração de ureia. Conclusão: Neonatos em uso de NP prolongada estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de deficiência de iodo e o BN e parâmetros urinários não apresentaram associação com mortalidade na UTI e hospitalar. Dessa forma, o presente trabalho contribui para aprimorar o conhecimento relacionado à oferta de macronutrientes e micronutrientes em UTI e reforça a importância da terapia nutricional, sua monitorização e adequação na UTI, com vistas à prevenção, diagnóstico precoce e tratamento mais adequado para o paciente, abrindo espaço para novos estudos nessa área.

Palavras-chave: balanço nitrogenado, cuidados críticos, deficiência de iodo, hipotireoidismo, nutrição enteral, nutrição parenteral, unidades de terapia intensiva.

ABSTRACT

Introduction: Critically ill patients may have endocrine-metabolic disorders that may be due to the acute illness itself, but also to poor nutritional support. Among micronutrient deficiencies, iodine deficiency stands out, especially in patients undergoing parenteral nutrition (PN), as iodine is not commonly added to PN solutions. Among some of the populations most susceptible to the occurrence of this micronutrient deficiency are neonates submitted to PN for a prolonged period, since in most cases, PN is the patient's first and only way of nutrition, even if it is supplementary, the iodine intake received by other routes may not be sufficient to maintain serum levels of thyroid hormones. Furthermore, iodine supplementation, as well as monitoring serum levels of these hormones, are not always part of the clinical care routine for these patients in neonatal intensive care units (ICU). Among macronutrients, the debate remains about the most adequate protein supply, as studies suggest that a greater protein supply may contribute to better outcomes in critically ill patients. However, most of these studies evaluated the total protein supply and not protein adequacy in relation to the patient's needs, such as through nitrogen balance (NB). Methods: I) Retrospective cohort study on the prevalence of thyroid disorders in neonates undergoing prolonged parenteral nutrition in the ICU; and II) Prospective cohort study on NB and urinary parameters and their clinical implications in the first week of ICU stay. Results: A high prevalence of hypothyroidism and thyroid disorders was observed in the neonates undergoing PN. Patients with hypothyroidism had a longer PN duration than individuals without thyroid disorders, and serum TSH levels showed a weak positive correlation with PN duration. Regarding protein supply, a large proportion of patients with negative NB were observed, with no association between NB and urinary parameters with regard to ICU and hospital mortality, although patients who died during hospitalization had lower creatinine excretion in the first week of ICU stay than survivors. Comparing the first and second 24-hour urine collections, a significant reduction in creatinine concentration and an increase in urea concentration were observed. Conclusion: Neonates using prolonged PN are more susceptible to the development of iodine deficiency and NB and urinary parameters were not associated with ICU and hospital

mortality. Thus, these studies contribute to improving the knowledge related to the supply of macronutrients and micronutrients in the ICU and highlights the importance of nutritional therapy, and its monitoring and adequacy in the ICU, with a view to prevention, early diagnosis, and the most appropriate treatment for the patient, opening space for new studies in this area.

Keywords: nitrogen balance, critical care, iodine deficiency, hypothyroidism, enteral nutrition, parenteral nutrition, intensive care units.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Projeto 1

- Figure 1.** TSH measurements in newborns receiving prolonged parenteral nutrition during hospitalization.....40
- Figure S1.** Flow diagram of patient inclusion.....44

Projeto 2

- Figure 1.** Flowchart of study inclusion.....76
- Figure 2.** The ROC curves performance for UUE as a discriminating factor for ICU and hospital mortality.....77
- Figure 3.** The ROC curves performance for UCE as a discriminating factor for ICU and hospital mortality.....78
- Figure 4.** The ROC curves performance for NB as a discriminating factor for ICU and hospital mortality.....79

LISTA DE QUADROS

Projeto 1

Quadro 1 – Recomendações calórico-proteicas na UTI.....	49
---	----

LISTA DE TABELAS

Projeto 1

Table 1. Sociodemographic, clinical, and nutritional characteristics in newborns receiving PN >15 days (n=200).....	37
Table 2. Comparisons between newborns receiving PN >15 days according to TSH groups: Hypothyroidism versus normal TSH.....	38
Table 3. Comparisons between newborns receiving PN >15 days according to duration of PN: 15-30 days, 31-45 days, >45 days.....	39
Table S1. Evaluation of thyroid function in newborns receiving PN >15 days.....	41
Table S2. Comparisons between newborns receiving PN >15 days according to TSH measurement: measured versus not measured.....	42
Table S3. Comparisons between newborns with PN >15 days receiving inorganic (Lugol's) iodine: hypothyroidism versus normal TSH.....	43

Projeto 2

Table 1. Baseline characteristics of included patients (n=127).....	71
Table 2. Comparison between first and second 24-h urinary collections regarding nutritional and anthropometric parameters.....	72
Table 3. Comparison between NB groups in the first and second urinary collection regarding anthropometric, nutritional and clinical variables.....	73
Table 4. Comparison between patients who died and were discharged from ICU (n=127).....	74
Supplemental Table 1. Correlations between urinary parameters and NB with anthropometric, nutritional and clinical variables (n=127).....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

BN: Balanço Nitrogenado

IMC: Índice de Massa Corporal

NP: Nutrição Parenteral

NRS: *Nutritional Risk Screening*

NUTRIC: *Nutrition Risk in the Critically Ill*

SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

T3: Tri-iodotironina

T4: Tiroxina

TRH: Hormônio Estimulador de Tireotrofina

TSH: Tireotrofina

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VMI: Ventilação Mecânica Invasiva

SUMÁRIO

PROJETO 1

1.	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Metabolismo da Tireoide.....	18
1.2	Hipotireoidismo	20
1.3	Deficiência de Iodo e Hipotireoidismo em Neonatos	22
1.4	Artigo 1	24

PROJETO 2

2.	INTRODUÇÃO.....	47
2.1	Paciente Criticamente Doente	47
2.2	Nutrição no Paciente Criticamente Doente	48
2.3	Excreção de Creatinina e Ureia Urinária.....	50
2.4	Balanço Nitrogenado na Unidade de Terapia Intensiva.....	51
2.5	Artigo 2	53
	REFERÊNCIAS	80
3.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	85
	ANEXOS	88
	ANEXO I	88

PROJETO 1

Prevalência de Alterações Tireoidianas em Neonatos Submetidos à Nutrição Parenteral Prolongada na Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

A glândula tireoide desempenha papel importante sobre a regulação de diversos processos metabólicos, sendo os níveis dos hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) regulados pela presença de iodo. A deficiência deste oligoelemento pode levar a alterações das concentrações séricas de tireotrofina (TSH), T4 e T3, contribuindo para o desenvolvimento de hipotireoidismo, condição que pode levar ao comprometimento neurocognitivo. As soluções de nutrição parenteral (NP) não possuem adição de iodo em sua formulação, favorecendo a ocorrência de deficiência deste nutriente em populações que tenham apenas essa via como alternativa para nutrição. Neonatos submetidos à NP por período mais prolongado podem apresentar maior propensão ao desenvolvimento de hipotireoidismo, visto que a avaliação dos níveis séricos de TSH e T4, bem como a suplementação de iodo não fazem necessariamente parte da rotina assistencial nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatais. Contudo, existem poucos dados na literatura que possam fundamentar protocolos de dosagem bioquímica e suplementação em pacientes neonatais criticamente doentes. Dessa forma, considerando a importância da detecção precoce da deficiência de iodo, este estudo tem por objetivo avaliar a prevalência de alterações de TSH em pacientes neonatais submetidos à NP por período >15 dias em UTI.

Palavras-chave: hipotireoidismo; tireoide, deficiência de iodo, iodo, nutrição parenteral, recém-nascido.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Metabolismo da Tireoide

A glândula tireoide é composta por dois lobos conectados entre si por um tecido chamado istmo, está localizada abaixo da laringe e é responsável por produzir os hormônios tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3), tironinas iodadas. Os hormônios tireoidianos possuem papel fundamental na regulação de processos metabólicos relacionados ao gasto energético, regulação da temperatura corporal, frequência cardíaca, crescimento e desenvolvimento, especialmente do sistema nervoso central (1,2).

Os níveis dos hormônios tireoidianos são regulados pela presença de iodo e pela secreção de fatores tróficos presentes no hipotálamo, como o hormônio estimulador de tireotrofina (TRH), mas também pela secreção de tireotrofina (TSH) pela glândula hipófise (1,2). O TSH possui ação sobre a glândula tireoide estimulando a liberação de tireoglobulina, uma proteína iodada precursora dos hormônios tireoidianos (1,2). A partir da produção de tireoglobulina serão formadas as iodotironinas, T4 e T3, sendo apenas uma pequena parcela do T3 produzido na glândula tireoide e o restante formado nos tecidos periféricos a partir de um processo de desiodinação do T4 (1–3).

Os hormônios tireoidianos permanecem na circulação, em sua maior parte, ligados a proteínas plasmáticas transportadoras como a globulina de ligação da tiroxina, com o intuito de manter as concentrações séricas das frações “livres” desses hormônios e garantir que possam ser transportados para os tecidos periféricos (3). Quando os níveis séricos de T4 e T3 estão baixos, por um mecanismo de *feedback* negativo, ocorre uma sinalização para o eixo hipotálamo-hipófise, levando ao aumento da secreção de TRH e TSH, garantindo assim a homeostase da tireoide. Por outro lado, níveis elevados de hormônios tireoidianos levam a uma supressão da secreção de TRH e TSH (3).

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide começa a se desenvolver no feto a partir da 6ª semana de gestação, contudo os níveis hormonais séricos podem ser detectados a partir da 12ª semana gestacional, sendo de origem materna o

hormônio circulante disponível para o desenvolvimento do feto (4,5). Os níveis plasmáticos desses hormônios sofrem aumento progressivo a partir da 12ª semana até meados da 36ª semana de gestação, sendo os valores de referência para TSH (4 – 8 mU/L), T4 livre (0,1 – 1,5 ng/dL) e T3 (6 – 45 ng/dL) (4).

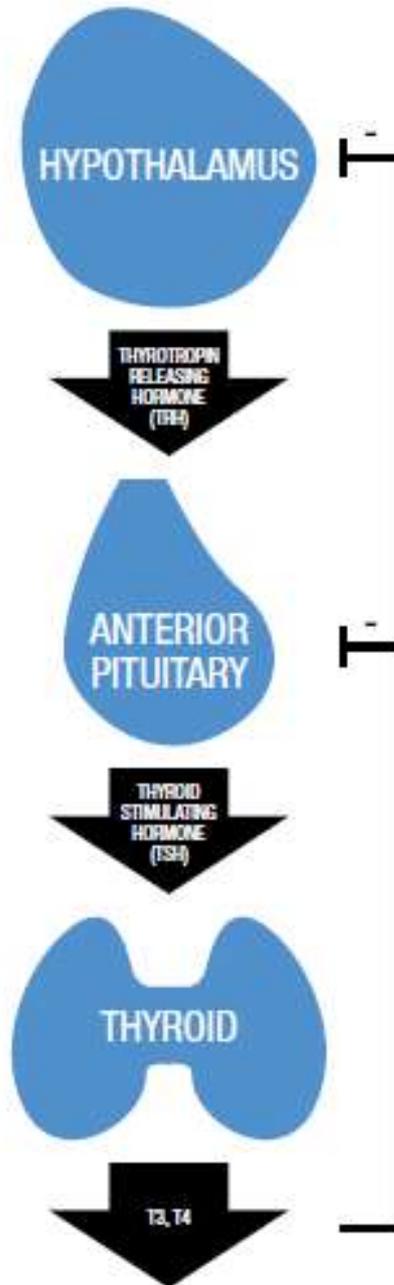


Figura 1 – Metabolismo da tireoide.
Fonte: Adaptado de Endocrine Society, 2015 (6).

1.2 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma condição clínica na qual ocorre uma deficiência dos hormônios T4 e T3 produzidos pela glândula tireoide (7). A sua prevalência varia entre diferentes populações, sendo mais comum em mulheres, idosos, população caucasiana e indivíduos com ingestão deficiente de iodo (8–10). Entre adultos a prevalência de hipotireoidismo pode variar de acordo com diferentes critérios diagnósticos, sendo a prevalência estimada na Europa de 0,2 – 5,3%, enquanto a prevalência de hipotireoidismo não diagnosticado pode chegar a 4,7% (11,12). Em crianças e adolescentes de 11 – 18 anos a prevalência observada foi menor, sendo 0,11% (13). Já a presença de hipotireoidismo congênito varia de 1/3.000 a 1/4.000 indivíduos (14).

As manifestações clínicas do hipotireoidismo podem demorar a surgir e se não tratado, pode levar a letargia, fadiga, alterações musculares, cardiovasculares, ganho de peso, constipação, queda de cabelo, irregularidades menstruais e retardo do crescimento e neurodesenvolvimento (3). O diagnóstico do hipotireoidismo deve considerar manifestações clínicas do paciente, contudo a confirmação deve ser realizada por meio de testes bioquímicos. O hipotireoidismo pode ser classificado de duas formas: hipotireoidismo quando TSH >10 mIU/L associado a baixos níveis séricos de T4 livre e hipotireoidismo subclínico quando TSH >4,5 mIU/L na presença de valores normais de T4 livre (3).

O hipotireoidismo pode apresentar como causa primária a presença de disfunção da própria glândula tireoide, mas também alterações de origem hipofisária ou hipotalâmica, como a deficiência de TSH e TRH, respectivamente. Entre algumas das causas primárias podem ser citadas (3):

a) Tireoidite de Hashimoto: Doença autoimune na qual ocorre destruição do tecido glandular tireoidiano, levando à diminuição progressiva da produção de hormônios;

b) Ingestão deficiente de iodo: O iodo é substrato essencial para a formação dos hormônios T4 e T3 e a sua deficiência pode se manifestar por meio da formação do bócio, uma hipertrofia da glândula tireoide decorrente da tentativa exacerbada de captar iodo;

c) Hipotireoidismo congênito: Condição na qual ocorre uma incapacidade da glândula tireoide do recém-nascido de produzir quantidades suficientes dos hormônios T4 e T3, sendo considerada uma das causas mais comuns de retardo mental na infância que pode ser prevenida com diagnóstico e tratamento adequados;

d) Prematuridade: Pode ocorrer devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide em relação à síntese dos hormônios tireoidianos;

d) Condições genéticas: A presença de deficiências enzimáticas e secreção inadequada de fatores tróficos para a produção de hormônios tireoidianos;

e) Outros: Medicamentos, radioterapia, cirurgias e traumas locais.

A presença de hipotireoidismo materno também merece destaque, visto que se não tratado adequadamente, especialmente no primeiro trimestre, pode levar ao comprometimento da gestação e do desenvolvimento do bebê, aumentando o risco de descolamento da placenta, pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer, parto prematuro, aborto espontâneo e mortalidade perinatal (7,15).

A prematuridade está diretamente relacionada a baixos níveis plasmáticos de T4 e T3, sendo comum a ocorrência de hipotireoidismo transitório (4,5). O hipotireoidismo transitório possui uma prevalência que pode variar de 35 – 85% em bebês prematuros e entre alguns dos fatores que podem contribuir para a maior ocorrência dessa condição estão a presença de imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, baixo peso ao nascer, maior predisposição a complicações clínicas relacionadas à prematuridade, como distúrbios ventilatórios, mas também um inadequado aporte nutricional de iodo (4,5,16).

O tratamento do hipotireoidismo deve ser realizado por meio de reposição hormonal com levotiroxina, forma exógena do hormônio T4, visto que o T3 apresenta meia-vida curta. A titulação da dose é definida com base em critérios como idade, etiologia, severidade da doença, presença de gestação e risco cardiovascular, sendo a dose recomendada para adultos sem risco cardiovascular de 1,6 mcg/kg/dia, podendo ser ajustada para 25 – 75 mcg/dia conforme a condição clínica do paciente (3). A recomendação para crianças varia conforme a idade e peso, sendo de 1 a 3 anos (4 – 6 mcg/kg/dia), de 3 a 10 anos (3 – 5 mcg/kg/dia), de 10 a 16 anos (2 – 4 mcg/dia) e >16 anos (1,6 mcg/kg/dia) (17,18). A monitorização dos níveis séricos

deve ser realizada de 6 – 8 semanas após o início do tratamento ou após ajuste de dose e quando níveis hormonais estáveis é recomendada a mensuração a cada 4 – 6 meses até que a estatura final seja atingida e após, anualmente (3,18).

1.3 Deficiência de Iodo e Hipotireoidismo em Neonatos

O iodo é um mineral essencial para a formação dos hormônios tireoidianos T3 e T4 e pode representar até 59% e 65% do seu peso molecular, respectivamente. Ele pode ser encontrado em alimentos de origem marinha, ovos, leites e em diversos outros produtos devido ao processo de iodização do sal (17). O iodo é absorvido em sua maior parte no duodeno, sendo apenas uma pequena parcela de aproximadamente 10% utilizada pela tireoide e os 90% restantes, excretados na urina (17). Em condições normais o iodo possui uma meia-vida de aproximadamente 10 horas, contudo na presença de deficiência esse tempo é ainda menor (17).

As necessidades de iodo variam de acordo com a faixa etária, sendo de 0 a 5 anos (90 mcg/dia), de 6 a 12 anos (120 mcg/dia), >12 anos (150 mcg/dia) e durante a gestação e lactação, devido à maior necessidade dos hormônios tireoidianos tanto para a mãe quanto para o feto, as necessidades do nutriente aumentam (250 mcg/dia) (19). A deficiência de iodo pode ser identificada por meio de alteração da concentração urinária do nutriente, bem como por meio de alterações plasmáticas de TSH, T4 e tireoglobulina (19). Além disso, a presença de bócio, identificada no exame clínico, também pode ser um indicativo de deficiência de iodo (19).

Após o nascimento a principal fonte alimentar de iodo do bebê é o leite materno, tendo uma concentração que pode variar de 18 – 1153 mcg/L (20). A presença de deficiência de iodo materna possui ampla variação de acordo com diferentes regiões do mundo, variando de 16,1 a 84% e pode levar a redução da concentração do nutriente no leite materno, o que pode comprometer o crescimento e desenvolvimento do bebê (20–23). Além disso, as fórmulas infantis ofertadas para bebês que não podem ser amamentados ou com indicação de receber alimentação complementar são fortificadas com o nutriente e possuem em média de 7,2 – 30 mcg (para fórmulas com 24 kcal/oz), contribuindo assim para a manutenção dos níveis séricos de iodo dessa população (24).

Diversas situações podem contribuir para que o bebê não consiga atingir as suas necessidades nutricionais pela via enteral, tais como a presença de prematuridade, malformações do trato gastrointestinal e falência intestinal, sendo necessária a utilização de uma via alternativa como a nutrição parenteral (NP). Contudo, as soluções de NP não possuem adição de iodo em sua formulação devido à instabilidade, sendo necessária a sua suplementação em alguns casos (25,26). A recomendação de suplementação de iodo em neonatos em uso de NP é de pelo menos 1 mcg/kg/dia, no entanto, alguns autores sugerem que a dose recomendada possa não ser suficiente para atingir as necessidades nutricionais dessa população (25,26).

Estudos sugerem que neonatos em uso de NP prolongada apresentam maior risco de desenvolver deficiência de iodo e conseqüentemente hipotireoidismo (27–31). Há alguns anos, as soluções utilizadas para a desinfecção do cateter de NP eram a base de iodo, contudo devido ao risco de intoxicação pelo nutriente visto que o iodo é facilmente absorvido pela via transcutânea, ao longo do tempo estas soluções foram sendo substituídas por produtos a base de clorexidina, que não contém iodo em sua formulação (17,25,32). A substituição contribuiu para um menor aporte diário do nutriente, tornando essa população ainda mais suscetível à ocorrência de deficiência de iodo e presença de alterações tireoidianas (17,25,32).

O uso de NP prolongada em neonatos contribui para um maior risco de desenvolver deficiência de iodo e conseqüentemente hipotireoidismo, no entanto, o efeito da utilização de NP em neonatos submetidos à NP por um período >15 dias, bem como a frequência com que os níveis séricos dos hormônios tireoidianos devem ser monitorizados nesse período não está bem estabelecida na literatura. Sendo assim, o objetivo do presente estudo é avaliar a prevalência de alterações tireoidianas em neonatos em uso de NP por período >15 dias.

ARTIGO 1

PROJETO 2

**Balanço Nitrogenado e suas Implicações Clínicas em Pacientes Adultos na
Primeira Semana de Internação na Unidade de Terapia Intensiva**

RESUMO

Pacientes adultos criticamente doentes apresentam aumento do metabolismo e catabolismo, com destaque para o catabolismo proteico. A perda de massa muscular na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ocorre de maneira intensa e progressiva, especialmente nas fases mais agudas, sendo maior, quanto maior o grau de disfunção orgânica do paciente. Estudos sugerem que uma maior adequação da terapia nutricional, em especial a adequação proteica, pode contribuir para melhores desfechos nesse cenário. A terapia nutricional tem como objetivo suprir as necessidades nutricionais do indivíduo e dentre elas, atingir um balanço nitrogenado (BN) positivo ou em equilíbrio. A monitorização da adequação proteica é importante, contudo não assegura necessariamente melhores desfechos na UTI. Na literatura não há consenso sobre o momento mais indicado para a realização do BN e avaliação dos parâmetros urinários, como excreção de ureia e creatinina urinárias, bem como a frequência com que devem ser monitorizados nesse cenário. Além disso, a maioria dos estudos carece de desfechos como mortalidade e tempo de internação hospitalar. Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo avaliar se o BN e parâmetros urinários na primeira semana de internação na UTI estão associados à mortalidade e demais desfechos na UTI e hospitalar.

Palavras-chave: unidades de terapia intensiva, cuidados críticos, nutrição enteral, nutrição parenteral, ventilação mecânica.

2 INTRODUÇÃO

2.1 Paciente Criticamente Doente

O paciente criticamente doente apresenta uma série de desordens endócrino-metabólicas comumente ligadas ao aumento da secreção de marcadores com ação pró-inflamatória, tais como citocinas, quimiocinas, fator de necrose tumoral- α , que irão contribuir para a ocorrência de alterações hemodinâmicas, de temperatura corporal, resistência insulínica, hiperglicemia e distúrbios ácido-básicos, levando ao hipermetabolismo (33,34).

A resposta metabólica frente à injúria aguda é constituída por três fases: Ebb, Flow e Crônica. A Fase Ebb ou “Fase de Refluxo” é a fase mais inicial da doença crítica, se inicia horas após a ocorrência da injúria aguda e tem como duração de 1 – 2 dias. Nessa fase ocorrem alterações metabólicas que cursam com diminuição do gasto energético, redução da síntese proteica e instabilidade hemodinâmica. Posteriormente ocorre a Fase Flow ou “Fase de Fluxo”, considerada uma fase aguda tardia com duração de 3 – 7 dias. Nessa fase, ocorre aumento do metabolismo e catabolismo com maior consumo de O_2 e presença de instabilidade hemodinâmica. Por fim, a partir do 7º dia de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) o paciente entra na chamada Fase Crônica, marcada pelo aumento do anabolismo, porém com duração variável (33).

O hipermetabolismo contribui de maneira importante para a perda de massa muscular que pode chegar a 17% nos primeiros 10 dias de internação de UTI (35). Além das alterações endócrino-metabólicas desencadeadas frente à injúria aguda, a idade mais avançada, presença de ventilação mecânica invasiva (VMI), utilização de bloqueadores neuromusculares e a imobilidade no leito também podem contribuir para maiores perdas de massa muscular e conseqüentemente aumento da morbidade e mortalidade nesse cenário (36,37).

Com o objetivo de predizer o risco de morbidade e mortalidade na UTI, foram desenvolvidas ferramentas para avaliação da gravidade e prognóstico do paciente criticamente doente, entre as quais podem ser citadas o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3), *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (38–41). O Índice de Comorbidades de Charlson, que atribui um peso a cada comorbidade presente, também pode ser utilizado como fator prognóstico, embora não seja específico para pacientes em UTI (42).

Estudos sugerem que pontuações mais elevadas em escores de gravidade e prognóstico estejam relacionadas à maior depleção de massa muscular em pacientes criticamente doentes (35,37). Puthuchueary et al. (2013) avaliaram a espessura do músculo reto femoral de 63 indivíduos em UTI e observaram que um maior número de disfunções orgânicas esteve relacionado à maior perda de massa muscular (35).

2.2 Nutrição no Paciente Criticamente Doente

A avaliação nutricional na UTI deve ser composta por fatores como história clínica do paciente, antropometria, composição corporal, parâmetros bioquímicos e avaliação do risco nutricional (43). A triagem de risco nutricional na UTI tem como principal papel avaliar a presença de risco nutricional, a fim de identificar os pacientes que podem se beneficiar em maior grau com uma terapia nutricional especializada (43,44). Entre as principais ferramentas de triagem de risco nutricional na UTI estão o escore *Nutrition Risk in The Critically Ill* (NUTRIC) e *Nutritional Risk Screening* (NRS) – 2002 (45,46).

O escore NUTRIC foi elaborado como proposta de triagem de risco nutricional para pacientes criticamente doentes e avalia parâmetros como idade, escores de gravidade e prognóstico (APACHE II e SOFA) e parâmetros bioquímicos (interleucina-6). Contudo, na ausência de interleucina-6 é recomendada a utilização do escore NUTRIC modificado, no qual são utilizados diferentes pontos de corte para a avaliação do risco nutricional, classificando os indivíduos em Baixo Risco Nutricional (0 – 4 pontos) e Alto Risco Nutricional (≥ 5 pontos) (45,47).

A ferramenta NRS-2002 foi utilizada inicialmente para avaliar o risco nutricional de pacientes hospitalizados, sendo posteriormente validada para pacientes criticamente doentes, assumindo pontos de corte mais elevados. Para a análise do risco nutricional são avaliados parâmetros antropométricos, perda de

peso, ingestão alimentar, condição clínica e idade do paciente, sendo este classificado em Com Risco Nutricional (3 – 4 pontos) e Com Alto Risco Nutricional (≥ 5 pontos) (46,48).

Um estudo multicêntrico realizado com pacientes internados em UTI demonstrou que mesmo após análise ajustada, uma adequação proteica $\geq 80\%$ esteve associada à redução da mortalidade em indivíduos que permaneceram por até 12 dias na UTI quando comparada a uma adequação $< 80\%$, contudo o mesmo efeito não foi observado em relação à adequação calórica (49). De maneira semelhante, uma coorte prospectiva que avaliou 886 pacientes em VMI, observou que os indivíduos que atingiram o alvo calórico-proteico com uma oferta proteica $> 1,2$ g/kg/dia de proteína apresentaram menor mortalidade em 28 dias quando comparados a pacientes que atingiram somente o alvo calórico (50).

O padrão-ouro para a determinação das necessidades nutricionais na UTI é a calorimetria indireta, contudo nem sempre as unidades hospitalares dispõem de calorímetro para utilização e na ausência do dispositivo, as necessidades nutricionais podem ser estimadas por meio de equações preditivas ou baseadas em parâmetros antropométricos e clínicos (43). As recomendações nutricionais variam de acordo com diferentes sociedades e estão descritas no Quadro 1:

Quadro 1 – Recomendações calórico-proteicas na UTI.

Diretriz	IMC	Proteína	Calorias
ASPEN, 2016	$< 29,9$ kg/m ²	1,2 – 2,0 g/kg de peso	25 – 30 kcal/kg de peso atual
	30 – 40 kg/m ²	atual	11 – 14 kcal/kg peso atual
	> 40 kg/m ²	2,0 g/kg de peso ideal	11 – 14 kcal/kg/peso atual
	> 50 kg/m ²	2,5 g/kg de peso ideal	22 – 25 kcal/kg/peso ideal
ESPEN, 2018	$< 29,9$ kg/m ²	1,3 g/kg de peso atual	20 – 25 kcal/kg de peso atual
	≥ 30 kg/m ²	1,3 g/kg de peso ajustado	–

Adaptado de American Society of parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), 2016 e European society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), 2018. IMC: Índice de massa corporal; uti: Unidade de Terapia Intensiva.

2.3 Excreção de Creatinina e Ureia Urinária

A perda de massa muscular na UTI ocorre de maneira intensa e progressiva ao longo do tempo de internação e está relacionada a piores desfechos (35). A creatinina, metabólito derivado da creatina, está presente principalmente nos músculos esqueléticos, sendo excretada na urina. A creatinina sérica, bem como a excreção de creatinina urinária, pode ser influenciada por fatores como a proporção de massa muscular, estado de hidratação e alteração da função renal (51).

Estudos sugerem que a creatinina sérica pode ser considerada um fator preditor de mortalidade na UTI (51–53). Uma coorte retrospectiva que avaliou pacientes criticamente doentes demonstrou que níveis plasmáticos de creatinina basal $\leq 0,60$ mg/dL estiveram associados a piores desfechos na UTI (53).

Um estudo realizado com pacientes crônicos em UTI (internação >30 dias) observou uma redução da excreção de creatinina urinária com base em um modelo de regressão linear de 11,6 mmol/dia no D1 comparada a uma excreção de 7,1 mmol/dia no D30 ($p < 0,001$), apresentando uma redução diária da excreção $\geq 1\%$ e sugerindo que tais perdas estejam relacionadas à depleção de massa muscular (54). Além disso, um estudo que avaliou 6.151 pacientes internados por >24 horas em UTI, demonstrou que mesmo após análise ajustada para variáveis confundidoras, pacientes com menor excreção de creatinina urinária apresentaram um maior risco de mortalidade a curto (OR 2,56, IC95% 1,96 – 3,34) e longo (HR 2,32, IC95% 1,89 – 2,85) prazo na UTI quando comparados à pacientes com maior excreção (55).

Em relação à mortalidade, a literatura ainda carece de estudos que avaliem a eficácia da excreção de ureia urinária como preditora de desfechos em UTI. No entanto, se sabe que a sua excreção sofre influência de fatores como a fase da doença crítica na qual o paciente se encontra (54,56). Além disso, a excreção de ureia urinária também pode sofrer influência da oferta de proteínas, visto que um maior aporte proteico contribui para o aumento da produção hepática de ureia, mas também para a ocorrência de alterações na taxa de filtração glomerular, levando conseqüentemente, ao aumento da sua excreção na urina (36,57).

2.4 Balanço Nitrogenado na Unidade de Terapia Intensiva

A principal ferramenta para monitorização da adequação proteica em relação às necessidades do paciente na UTI são as equações de balanço nitrogenado (BN). Contudo estimativas baseadas em parâmetros antropométricos, como peso e índice de massa corporal (IMC), bem como a avaliação do quadro clínico e a fase da doença crítica, também são parâmetros que podem ser utilizados para guiar a oferta proteica nesse cenário (43,44,58).

O BN é resultado da diferença entre o nitrogênio ingerido e eliminado (59). A determinação da perda nitrogenada deve ser realizada com base na excreção de nitrogênio ureico urinário, nitrogênio urinário não proveniente da ureia (creatinina, ácido úrico, aminoácidos e amônia), perdas fecais e perdas insensíveis presentes na pele e suor. Além disso, fatores como a presença de fístulas também podem contribuir para o aumento das perdas nitrogenadas, sendo estimado que a cada 1 litro de conteúdo drenado pela fístula, cerca de 1 g de nitrogênio seja perdido (60).

O BN pode ser influenciado por diversos fatores, tais como insuficiência renal (creatinina $>2,0$ mg/dL ou taxa de filtração glomerular <30 mL/min ou diurese $<0,5$ ml/kg/h em 6 – 12 horas), insuficiência hepática (bilirrubinas >3 vezes o valor de referência), diarreia (≥ 3 evacuações líquidas/dia) e presença de gestação (59). Além disso, apesar do aumento do catabolismo muscular exigir um maior aporte proteico, a ingestão proteica acima das necessidades também pode contribuir para o aumento dos níveis séricos e maior excreção de ureia urinária (57,61,62).

O BN pode ser classificado como neutro ou em equilíbrio (-4 g/dia a $+4$ g/dia), sugerindo que os processos de catabolismo e anabolismo ocorram de maneira semelhante; positivo ($>+4$ g/dia), quando se supõe que o processo de anabolismo proteico supera o de catabolismo; e negativo (<-4 g/dia), quando a degradação é maior que a síntese proteica (59,63). Estudos sugerem que a oferta proteica deve ser realizada com o intuito de promover um BN positivo ou em equilíbrio, contribuindo dessa forma, para melhores desfechos em pacientes criticamente doentes (43,44,49).

As necessidades proteicas podem variar ao longo do curso da doença crítica, sendo comum nos primeiros dias de internação na UTI a presença de BN negativo,

visto que o paciente apresenta elevado catabolismo e resistência insulínica devido ao aumento do estado inflamatório, associado ao fato de que na grande maioria dos casos, o alvo nutricional ainda não foi alcançado. A monitorização da adequação proteica é importante, contudo a sua utilização não é garantia de melhora em termos de desfechos clínicos nesse cenário.

Na literatura não há uma definição sobre o momento mais indicado ou a frequência com que essa ferramenta deve ser utilizada no ambiente de terapia intensiva. Além disso, grande parte dos estudos avalia a oferta proteica total e não a adequação proteica em relação às necessidades do paciente, como por meio do BN, e também carecem de desfechos como mortalidade e tempo de internação na UTI e hospitalar entre seus objetivos primários (43,44,58). Sendo assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar se o BN bem como parâmetros urinários avaliados em dois momentos (D1-D2 e D5-D7) na primeira semana de internação na UTI em pacientes adultos e idosos, podem estar relacionados à mortalidade, tempo de ventilação mecânica invasiva e tempo de internação na UTI e hospitalar.

ARTIGO 2

REFERÊNCIAS

1. Fekete C, Lechan RM. Central Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Under Physiological and Pathophysiological Conditions. *Endocr Rev* 2014;35(2):159–94.
2. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012;122(9):3035–43.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988–1028.
4. Lafranchi S. Thyroid Function in the Preterm Infant. *Thyroid* 1999;9(1):71–8.
5. Van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol* 2004;9(1):3–11.
6. Endocrine Society. *Endocrine Facts and Figures: Thyroid*. Endocrine Society 2015; Washington, DC.
7. Huget-Penner S, Feig DS. Maternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes. *Prenat Diagn* 2020;40(9):1077–84.
8. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):13–27.
9. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(5):788–93.
10. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and Gender-Specific TSH Reference Intervals in People With No Obvious Thyroid Disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1147–53.
11. Mendes D, Alves C, Silverio N, Marques FB. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 2019;8(3):130–43.
12. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* 2019;36(2):47–58.
13. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000;83(3):207–10.

14. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105(4):19–23.
15. Batistuzzo A, Ribeiro MO. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Arch Endocrinol Metab* 2020;64(1):89–95.
16. Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24(1):15–21.
17. Zimmermann MB. Iodine: It's Important in Patients that Require Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5):S36–46.
18. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr* 2016;170(10):1008–19.
19. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(4):286–95.
20. Liu S, Sharp A, Villanueva E, Ma ZF. Breast Milk Iodine Concentration (BMIC) as a Biomarker of Iodine Status in Lactating Women and Children <2 Years of Age: A Systematic Review. *Nutrients* 2022;14(9):1691
21. Semba RD, Delange F. Iodine in Human Milk: Perspectives for Infant Health. *Nutr Rev* 2001;59(8):269–78.
22. Dorea JG. Iodine nutrition and breast feeding. *J Trace Elem Med Biol* 2002;16(4):207–20.
23. Candido AC, Morais NS, Dutra LV, Pinto CA, Franceschini SCC, Alfenas RCG. Insufficient iodine intake in pregnant women in different regions of the world: A systematic review. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63(3):306–11.
24. Finch CW. Review of Trace Mineral Requirements for Preterm Infants: What Are the Current Recommendations for Clinical Practice? *Nutr Clin Pract* 2015;30(1):44–58.
25. Zemrani B, McCallum Z, Bines JE. Trace Element Provision in Parenteral Nutrition in Children: One Size Does Not Fit All. *Nutrients* 2018;10(11):1819.
26. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr* 2018;37(6):2354–9.

27. Ikomi C, Cole CR, Vale E, Golekoh M, Khoury JC, Jones NHY. Hypothyroidism and Iodine Deficiency in Children on Chronic Parenteral Nutrition. *Pediatrics* 2018;141 (4):e20173046.
28. Golekoh MC, Cole CR, Jones NHY. Severe Hypothyroidism From Iodine Deficiency Associated With Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(8):1191–3.
29. Mortensen M, Williamson N, Davis C, Hsu EK, Javid PJ, Horslen S. Iodine Deficiency in a Parenteral Nutrition – Dependent Adolescent With Intestinal Pseudo-obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(5):730–3.
30. Clarridge KE, Conway EE, Bucuvalas J. Hypothyroidism and Iodine Deficiency in an Infant Requiring Total Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(7):901–4.
31. Curiel K, Peters S, Keeler D. Iodine Deficiency in Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(1):11.
32. Santoro JD, Nespor C, Poole RL, Kerner JA. Iodine Supplementation for Pediatric Patients Receiving Long-Term Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract* 2016;31(2):245–9.
33. Basile-Filho A, Suen VMM, Martins MA, Coletto FA, Marson F. Monitorização da Resposta Orgânica ao Trauma e à Sepse. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2001;34(1):5–17.
34. Şimşek T, Şimşek HU, Cantürk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Turk J Surg* 2014;30(3):153–9.
35. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA* 2013;310(15):1591–600.
36. Biolo G. Protein Metabolism and Requirements. *World Rev Nutr Diet* 2013;105:12–20.
37. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 2015;19(274):1–9.
38. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, et al. 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* 2005;31(10):1345–55.

39. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005;31(10):1336–44.
40. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34(5):1297–310.
41. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–10.
42. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83.
43. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):159–211.
44. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38(1):48–79.
45. Heyland DK, et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011;15(R268):1–11.
46. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22(3):321–36.
47. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. NUTRIC Score. *Crit Care* 2013;15(6):R268.
48. Marchetti J, Reis AM, Santos AF, Franzosi OS, Luft VC, Steemburgo T. High nutritional risk is associated with unfavorable outcomes in patients admitted to an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 2019;31(3):326–32.
49. Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(1):45–51.

50. Weijs PJM, Stapel SN, Groot SDW, et al. Optimal Protein and Energy Nutrition Decreases Mortality in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(1):60–8.
51. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis* 2016;8(5):E305–11.
52. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37(3):478–94.
53. Cartin-Ceba R, Afessa B, Gajic O. Low baseline serum creatinine concentration predicts mortality in critically ill patients independent of body mass index. *Crit Care Med* 2007;35(10):2420–3.
54. Volbeda M, Hessels L, Posma RA, Bakker SJ, Nijsten MW. Time courses of urinary creatinine excretion, measured creatinine clearance and estimated glomerular filtration rate over 30 days of ICU admission. *J Crit Care* 2021;63:161–6.
55. Hessels L, Koopmans N, Neto AWG, et al. Urinary creatinine excretion is related to short-term and long-term mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2018;44(10):1699–708.
56. Leyderman IN, Lesteva NA, Kasherininov IU, Kuzmin AS, Akhimov PS, Barinova SA, et al. Prognostic value of serum albumin and urea nitrogen excretion in COVID-19 ICU patients: a single-center, prospective, cohort study. *Annals of Critical Care* 2021;3:1-61–8.
57. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab* 2005;2(25):1–9.
58. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr* 2019;38(2):584–93.
59. Dickerson RN. Using Nitrogen Balance in Clinical Practice. *Hosp Pharm* 2005;40(12):1081–5.
60. Polk TM, Schwab CW. Metabolic and Nutritional Support of the Enterocutaneous Fistula Patient: A Three-Phase Approach. *World J Surg* 2012;36:524–33.
61. Dickerson RN. Nitrogen Balance and Protein Requirements for Critically Ill Older Patients. *Nutrients* 2016;8(4):226.

62. Tome D, Bos C. Dietary Protein and Nitrogen Utilization. *J Nutr* 2000;130(7):1868–73.
63. Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO, et al. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(3):549–57.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O paciente criticamente doente apresenta disfunções endócrino-metabólicas, que podem estar relacionadas à própria injúria aguda ou à deficiências nutricionais decorrentes de um suporte nutricional inadequado nesse contexto.

Entre algumas dessas desordens está presente o hipotireoidismo, que pode ser ocasionado pela deficiência de iodo. As necessidades de iodo variam de acordo com a faixa etária, sendo o leite materno e as fórmulas infantis as principais fontes alimentares desse nutriente logo após o nascimento. Contudo, populações que não possam atingir as necessidades nutricionais pela via oral ou enteral e necessitem de uma via alternativa para nutrição, como a via parenteral, estão mais suscetíveis à ocorrência de deficiência de iodo, visto que o nutriente não é comumente adicionado às formulações de NP.

Estudos sugerem que o uso prolongado de NP pode contribuir para a ocorrência de deficiência de iodo e hipotireoidismo em neonatos, visto que na maior parte dos casos a NP é a única via de nutrição do paciente e mesmo que a NP seja de forma suplementar, o aporte de iodo proveniente de outras vias pode não ser suficiente para a manutenção dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos. Contudo, na literatura não está descrito o efeito da utilização de NP sobre os hormônios tireoidianos em neonatos quando utilizada por período >15 dias. Sendo assim, a presente tese teve por objetivo analisar a prevalência de alterações tireoidianas em neonatos em UTI em uso de NP por período >15 dias.

Na população analisada 78% dos pacientes eram recém-nascidos pré-termo, sendo observada uma prevalência elevada de hipotireoidismo de 10,5% e alterações tireoidianas de 48,9%, com tempo médio de NP de 68 (42 – 110) dias. Pacientes com hipotireoidismo receberam NP por mais tempo do que pacientes que não apresentaram alterações tireoidianas, sendo 51 (34 – 109) vs 36 (21 – 47) dias ($p=0,01$), respectivamente. Também foi observada correlação positiva entre os níveis de TSH e o tempo de NP ($r=0,19$; $p=0,02$).

Além da oferta de micronutrientes, a adequação dos macronutrientes, especialmente de proteínas, também possui papel fundamental na UTI. O paciente criticamente doente apresenta elevado catabolismo, em especial o catabolismo

proteico, contribuindo para uma perda progressiva de massa muscular ao longo da internação na UTI, sendo essa perda tão maior, quanto maior o grau e número de disfunções orgânicas. A creatinina, metabólito derivado da creatina, está presente principalmente nos músculos esqueléticos, sendo capaz de refletir a proporção de massa muscular. A sua concentração sérica, bem como a excreção urinária, são influenciadas pela massa muscular e podem ser consideradas preditoras de mortalidade em pacientes criticamente doentes, contudo o mesmo não pode ser observado em relação à excreção de ureia urinária.

Estudos sugerem que uma adequada terapia nutricional, com destaque para a oferta proteica, pode contribuir para melhores desfechos em pacientes criticamente doentes. As necessidades nutricionais na UTI podem variar de acordo com parâmetros antropométricos, fase da doença crítica na qual o paciente se encontra e de acordo com o seu quadro clínico. Embora a oferta proteica mais adequada na primeira semana de internação na UTI ainda não esteja completamente estabelecida, a sua monitorização segue sendo importante. O BN é uma ferramenta simples, de baixo custo e pode ser utilizada para a avaliação da adequação proteica, no entanto, a sua realização demanda tempo, trabalho e pode ser influenciada por diversos fatores, contribuindo para a redução da sua acurácia.

Na literatura não há consenso sobre a frequência com que o BN deve ser realizado na UTI, contudo recomenda-se que seja positivo ou em equilíbrio. Sendo assim, esta tese teve por objetivo avaliar se o BN e parâmetros urinários como a excreção de ureia e creatinina urinárias na primeira semana de internação na UTI, apresentaram relação com mortalidade e demais desfechos em pacientes criticamente doentes.

Na presente tese foi evidenciada uma grande proporção de pacientes com BN negativo na primeira semana de internação na UTI, sendo 77,2% e 47,2%, respectivamente, para a primeira e segunda coleta. Além disso, quando comparada a primeira e segunda coleta de urina, respectivamente, foi observada uma redução excreção urinária de creatinina de 905 (692 – 1305) vs 829 (607 – 1218) mg/dia ($p < 0,01$) e um aumento da excreção de ureia de 19 (14 – 27) vs 25 (15 – 36) g/dia ($p < 0,01$), devido ao aumento do catabolismo, especialmente na fase aguda tardia, com conseqüente perda de massa muscular. Não foi encontrada associação entre o

BN e parâmetros urinários com mortalidade na UTI e hospitalar, embora pacientes que tenham evoluído para óbito durante a internação hospitalar apresentaram menor excreção de creatinina urinária quando comparados aos sobreviventes na primeira [771 (585 – 1048) vs 961 (765 – 1426) mg/dia, $p < 0,05$] e segunda [683 (516 – 1000 vs 929 (715 – 1267) mg/dia, $p < 0,05$] coleta de urina.

Dessa forma, esta tese sugere que pacientes neonatais em uso de NP por período >15 dias podem estar em risco de desenvolver hipotireoidismo. Considerando a importância da prevenção, bem como do diagnóstico precoce e adequado tratamento de doenças como o hipotireoidismo, sugere-se que a suplementação de iodo assim como as dosagens bioquímicas de TSH e T4, devam ser incluídas como parte da rotina assistencial de neonatos que estejam recebendo NP por período >15 dias.

A terapia nutricional possui papel fundamental no tratamento do paciente criticamente doente e tem como intuito auxiliar na manutenção e recuperação do seu estado nutricional, minimizando as perdas de massa muscular e os agravos ocasionados pela injúria aguda. Contudo, o BN e parâmetros urinários avaliados na primeira semana de internação na UTI não devem ser considerados bons preditores de mortalidade, mas podem ser ferramentas úteis para monitorizar a adequação proteica em relação às necessidades do paciente, o catabolismo e a proporção da perda de massa muscular em conjunto com demais fatores da avaliação nutricional.

Os achados da presente tese contribuem para esclarecer um pouco mais sobre algumas das alterações endócrino-metabólicas relacionadas à injúria aguda que podem sofrer influência de aspectos nutricionais. Tais dados reforçam a importância da terapia nutricional, sua monitorização e adequação na UTI, com vistas à prevenção, diagnóstico precoce e tratamento mais eficaz de possíveis consequências e agravos. Sendo assim, esses achados contribuem para aprimorar o conhecimento científico e abrem espaço para o surgimento de novos estudos a respeito da oferta de iodo e monitorização dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos em neonatos submetidos à NP, bem como sobre o real efeito da utilização do BN e parâmetros urinários como ferramentas preditoras de desfechos na UTI.