

Cassiana Regina de Góes

Avaliação do gasto energético de repouso e  
identificação de fatores de risco para hiper e  
hipometabolismo em pacientes com lesão renal aguda  
submetidos a diferentes tipos de diálise

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Doutora em Fisiopatologia em Clínica  
Médica.

Orientadora: Profa. Dra Daniela Ponce.  
Coorientador: Prof. Dr. André Luis Balbi

Botucatu  
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Góes, Cassiana Regina de.

Avaliação do gasto energético de repouso e identificação de fatores de risco para hiper e hipometabolismo em pacientes com lesão renal aguda submetidos a diferentes tipos de diálise / Cassiana Regina de Góes. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Coorientador: André Luis Balbi

Capes: 40101134

1. Metabolismo energético. 2. Lesão Renal Aguda. 3. Calorimetria Indireta. 4. Diálise.

Palavras-chave: Calorimetria Indireta; Diálise; Lesão Renal Aguda; Metabolismo Energético.

## Epigrafe



“I may not be the man I want to be; I may not be the man I ought to be;  
I may not be the man I could be; I may not be the man I truly can be; but  
praise God, I’m not the man I once was”  
(Martin Luther King Jr)

*Dedicatória*

---

*À minha família, meus pais, Maria José e José Aparecido, e minhas irmãs Lídiana e Juliana, meus maiores apoiadores, em todos os momentos da minha vida.*

*Sem vocês esse sonho não teria se tornado realidade, são minha calma, nos momentos de tormenta, minha torcida, nos momentos de triunfo, minha força nos momentos de fraqueza.*

*Minha rocha, meu porto seguro, meu exemplo...*

*Obrigado pelo amor incondicional e companheirismo!*

*Aos meus cunhados, Jonathan e Fábio, que vieram para completar a família, completar a alegria, e preencher de companheirismo e felicidade nossa vida. Obrigada por estarem sempre presentes e dispostos a ajudar em todos os momentos!*

*Essa vitória é nossa!*

*Amo demais vocês!!!*

*Agradecimentos Especiais*

*À minha orientadora Dra Daniela Ponce, companheira nessa caminhada da pós-graduação.*

*Minha formação, inclusive pessoal, não teria sido a mesma sem sua pessoa.*

*Sou muito grata pela sua confiança, apoio, dedicação, paciência, compreensão durante todos os anos de convívio.*

*Obrigada por ter me auxiliado a “concluir esse filho”, e alcançar mais esse objetivo!*

*Por ter aberto o mundo da pesquisa para mim, paixão que eu não sabia ter até então.*

*Vou ser sempre grata aos ensinamentos, profissionais e pessoais, que nossa convivência proporcionou.*

*Espero que tenha orgulho de sua primeira “doutora”!*

*Ao Dr André Luis Balbí, meu coorientador.*

*Por ter aberto a equipe da lesão renal aguda, família que me ajudou a realizar esse sonho.*

*Muito grata pelos ensinamentos, paciência e confiança depositada em mim.*

*À equipe da LRA do HC-FMB: Mariele, Bianca, Cristininha, Elza, Daniela, Vânia e Andréia, que foram minha família quando estava longe da minha! Apoiando e ajudando em todos os momentos.*

*Aprendi a trabalhar em equipe com vocês!*

*Esse projeto, e tantos outros, não aconteceriam sem a dedicação de vocês. Eternamente grata pelo aprendizado...*

*Eternamente grata pela amizade!*

*Agradecimientos*



*Em primeiro lugar, agradecer à Deus, pela força e coragem durante toda esta caminhada.*

*Às minhas grandes amigas, companheiras nessa jornada na pós-graduação: Barbara, Marcela, Mariana Cassani, Mariana Borges, Thayse, Viviana e Juliana. Não teria conseguido sem o apoio e força de vocês! Nossas aulas, happy hour, estatística, almoço conjunto, discussão de artigos, terapia comunitária, entre outros, tudo muito repleto de risadas e companheirismo, tornaram essa caminhada muito mais fácil e prazerosa de ser percorrida.*

*Amo vocês, queridas!*

*À Cibele, amiga e companheira, pela companhia em todas as noites/fins de semana de avaliação de pacientes! Por seu auxílio para desvendarmos os mistérios da calorimetria indireta! Não teria conseguido fazer esse trabalho se não fosse pelo seu companheirismo em todas as horas, não somente na vida profissional, mas principalmente na pessoal!*

*À equipe médica da unidade de Dialise HC-FMB, Dr Rogério, Dra Vanessa, Dra Vanessinha, Dr Gustavo, Dra Paula e Dr João Henrique pelos importantes ensinamentos.*

*Aos docentes Dr Pasqual Barreti e Dra Jaqueline Caramori, essenciais em minha formação. Muito grata pela importância que sempre deram à nutrição, e a valorização dos profissionais da equipe.*

*Às enfermeiras Marcela e Estela, as técnicas Diná, Edna, Bel, e as secretárias Ana Cláudia, Romilda e Janaina, sempre prontas a ajudar em todos os momentos.*

*Às nutricionistas da equipe da LRA, Marina, Patrícia e Ana Cláudia, pelo aprendizado e companhia.*

*A todos os residentes da nefrologia, pela cumplicidade, companheirismo, ajuda, compreensão e paciência que tiveram comigo e com meu "carrinho". Vocês têm grande participação nesse projeto!*



|                                                                                                                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>CAPITULO I: ARTIGO DE REVISÃO “GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO NO PACIENTE COM LRA: USO DA CALORIMETRIA INDIRETA” .....</b>                                           | <b>12</b> |
| RESUMO .....                                                                                                                                                         | 13        |
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                                                                                                                   | 14        |
| 2 CALORIMETRIA INDIRETA: PRINCÍPIOS FISIOLÓGICOS.....                                                                                                                | 15        |
| 3 REALIZAÇÃO DO TESTE DE CI .....                                                                                                                                    | 17        |
| 4 INDICAÇÕES DA CI.....                                                                                                                                              | 18        |
| 5 CONTRAINDICAÇÕES E LIMITAÇÕES PARA O USO DA CI .....                                                                                                               | 20        |
| 6 INTERPRETAÇÃO DO GER MEDIDO PELA CI.....                                                                                                                           | 22        |
| 7 GE E NECESSIDADE ENERGÉTICA EM PACIENTES CRÍTICOS COM LRA.....                                                                                                     | 23        |
| 8 CONCLUSÃO .....                                                                                                                                                    | 25        |
| 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                                                                   | 26        |
| <br><b>CAPITULO II: ARTIGO “INFLUÊNCIA DE DIFERENTES MODALIDADES DIALÍTICAS NA MEDIDA DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO EM PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA EM UTI31</b> |           |
| RESUMO .....                                                                                                                                                         | 32        |
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                                                                                                                   | 33        |
| 2 METODOLOGIA .....                                                                                                                                                  | 34        |
| 2.1 <i>Pacientes</i> .....                                                                                                                                           | 34        |
| 2.2 <i>Medida de gasto energético</i> .....                                                                                                                          | 35        |
| 2.3 <i>Diálise</i> .....                                                                                                                                             | 35        |
| 2.4 <i>Análise estatística</i> .....                                                                                                                                 | 36        |
| 3 RESULTADOS.....                                                                                                                                                    | 37        |
| 4 DISCUSSÃO .....                                                                                                                                                    | 41        |
| 5 AGRADECIMENTOS.....                                                                                                                                                | 43        |
| 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                                                                   | 44        |
| <br><b>CAPITULO III: ARTIGO “AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS AO HIPER E HIPOMETABOLISMO EM PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA GRAVE .....</b>                          | <b>47</b> |
| RESUMO .....                                                                                                                                                         | 48        |
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                                                                                                                   | 49        |
| 2 METODOLOGIA .....                                                                                                                                                  | 50        |
| 2.1 <i>Pacientes</i> .....                                                                                                                                           | 50        |
| 2.2 <i>Medida de gasto energético</i> .....                                                                                                                          | 51        |

|                                                                                                                                                                            |                                           |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------|
| 2.3                                                                                                                                                                        | <i>Categorização do metabolismo</i> ..... | 52        |
| 2.4                                                                                                                                                                        | <i>Análise estatística</i> .....          | 52        |
| 3                                                                                                                                                                          | RESULTADOS .....                          | 53        |
| 4                                                                                                                                                                          | DISCUSSÃO .....                           | 59        |
| 5                                                                                                                                                                          | AGRADECIMENTOS .....                      | 63        |
| 6                                                                                                                                                                          | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....          | 64        |
| <b>CAPITULO IV: ARTIGO “VARIABILIDADE DIÁRIA DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO EM PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA EM TRATAMENTO DIALÍTICO</b> .....                           |                                           | <b>69</b> |
|                                                                                                                                                                            | RESUMO .....                              | 70        |
| 1                                                                                                                                                                          | INTRODUÇÃO .....                          | 71        |
| 2                                                                                                                                                                          | METODOLOGIA .....                         | 72        |
| 2.1                                                                                                                                                                        | <i>Pacientes</i> .....                    | 72        |
| 2.2                                                                                                                                                                        | <i>Medida de gasto energético</i> .....   | 73        |
| 2.3                                                                                                                                                                        | <i>Análise estatística</i> .....          | 74        |
| 3                                                                                                                                                                          | RESULTADOS .....                          | 74        |
| 4                                                                                                                                                                          | DISCUSSÃO .....                           | 78        |
| 5                                                                                                                                                                          | AGRADECIMENTOS .....                      | 80        |
| 6                                                                                                                                                                          | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....          | 81        |
| <b>APÊNDICE: ARTIGO PUBLICADO “POOR AGREEMENT BETWEEN PREDICTIVE EQUATIONS OF ENERGY EXPENDITURE AND MEASURED ENERGY EXPENDITURE IN CRITICALLY ILL AKI PATIENTS”</b> ..... |                                           | <b>84</b> |
|                                                                                                                                                                            | ABSTRACT .....                            | 85        |
| 1                                                                                                                                                                          | INTRODUCTION.....                         | 86        |
| 2                                                                                                                                                                          | METHODS .....                             | 87        |
| 3                                                                                                                                                                          | RESULTS.....                              | 90        |
| 4                                                                                                                                                                          | DISCUSSION .....                          | 95        |
| 5                                                                                                                                                                          | REFERENCES .....                          | 99        |

*Capítulo I: Artigo de revisão “Gasto energético de repouso no paciente com LRA: uso da calorimetria indireta”*

---

---

## **Resumo**

O gasto energético (GE) de pacientes críticos é extremamente variável, dependendo da doença, sua gravidade e estado nutricional. A terapia nutricional adequada depende da capacidade da equipe de terapia nutricional de estimar o GE da maneira mais assertiva. A calorimetria indireta (CI) é considerada método padrão ouro para medida de GE em pacientes críticos. A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente em pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) e o estudo do GE nesses pacientes ainda é muito limitado. Este artigo tem como finalidade discutir o uso da CI, seus princípios, indicações e limitações, aplicação e interpretação nos pacientes com LRA em UTI.

## 1 Introdução

A LRA é frequente em UTI e reflete um largo espectro de apresentações clínicas que variam de leve aumento da creatinina sérica, até a lesão grave que pode resultar em perda permanente e completa de função renal. A LRA é definida como diminuição abrupta da taxa de filtração glomerular, com consequente retenção dos produtos nitrogenados e distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos, diagnosticada por um aumento absoluto do valor da creatinina sérica de 0,3 mg/dl em 48 horas; ou relativo de 1,5 vezes o valor basal, conhecido ou presumidamente ocorrida em 7 dias; ou pela diminuição do volume urinário em  $<0,5$  ml/ kg/h durante 6 horas (3).

A incidência global da LRA em UTI é de aproximadamente 20%, com mortalidade superior a 50% (4). Estudos observacionais encontraram associações entre desnutrição e aumento da morbidade e mortalidade nesses pacientes(5) e entre o déficit calórico acumulado e pior prognóstico renal e sobrevida de pacientes críticos (6,7).

O GE em pacientes criticamente doentes é extremamente variável, dependendo da doença, sua gravidade e estado nutricional. Estudos mostraram que a quantidade de energia fornecida impacta, indubitavelmente, no desfecho de pacientes críticos (1,2).

Quando a LRA é monofatorial e não complicada, ela parece não alterar o GE de repouso (GER), apesar do rim ser responsável por aproximadamente 10% do GER. O metabolismo na LRA não complicada, medido por calorimetria indireta (CI), raramente excede 1,3 vezes o GE de indivíduos saudáveis (8,9). Porém em pacientes críticos, a LRA raramente é monofatorial ou ocorre como falência do órgão isolado. Frequentemente, ela representa um componente da síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos, que requer intervenção nutricional adequada como elemento fundamental da estratégia de tratamento (10).

A meta de energia ideal para pacientes críticos com LRA ainda não está definida, e os *guidelines* indicam o uso da CI para medir o GE em pacientes em UTI (11–13).

Em UTI existe a dificuldade de se medir o GE basal (GEB), pois são necessários, entre outros requisitos, que o indivíduo esteja totalmente desperto, deitado em silêncio, completamente relaxado e respirando normalmente. Por isso normalmente mede-se o gasto energético de repouso (GER), que é muito próximo do GEB, quando o indivíduo está em repouso. O GER pode ser 3-10% maior do que GEB devido à influência da dieta (termogênese induzida pela dieta) e da atividade física mais recente (14–17).

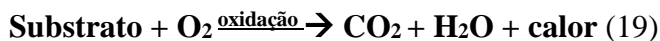
Apesar da CI ser proposta como padrão ouro para medir o GER, não é aplicada universalmente. As razões são, principalmente, devido ao custo (inicial e de manutenção), falta de profissional treinado para operar o equipamento e interpretar os resultados(18), e no caso da LRA, algumas limitações específicas para esses pacientes(13).

A correta determinação do GER auxilia no ajuste da oferta nutricional desses indivíduos, assegurando que suas necessidades energéticas sejam satisfeitas a fim de evitar as complicações associadas à hiper ou subalimentação, que podem aumentar ainda mais a morbimortalidade desses pacientes. Visto isso, nosso objetivo foi através de uma revisão narrativa, discorrer sobre o uso da CI em pacientes críticos, suas indicações e contraindicações, com ênfase nos pacientes com LRA.

## 2 Calorimetria indireta: princípios fisiológicos

A CI baseia-se no princípio de que energia humana deriva de energia química, que é liberado a partir de nutrientes através da oxidação de substratos alimentares. Não há reservas consideráveis de oxigênio (O<sub>2</sub>) no organismo e seu consumo reflete a oxidação de nutrientes, assim, toda a energia química orgânica vem a partir da oxidação de hidratos de carbono, gorduras e proteínas, e a proporção do consumo de O<sub>2</sub> e dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) produzida durante a oxidação destes macronutrientes é fixa, sendo que o consumo de O<sub>2</sub> é responsável por aproximadamente 80% do gasto de energia e a produção de CO<sub>2</sub> pelos 20% restantes (15).

Assim, o gasto de energia pode ser calculado medindo a quantidade de O<sub>2</sub> utilizado, e o CO<sub>2</sub> libertado pelo organismo.



Para avaliar o gasto de energia, a CI faz uma análise do gás inspirado e expirado. As medidas necessárias são a concentração inspirada e expirada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>, FeO<sub>2</sub>), dióxido de carbono (FiCO<sub>2</sub>, FeCO<sub>2</sub>) e ventilação por minuto (VI, VE). FIO<sub>2</sub> é medida no ramo inspiratório do circuito do ventilador. O gás expirado do ventilador passa para uma câmara de mistura onde FeO<sub>2</sub> e FeCO<sub>2</sub> são analisados. Com essas medidas é calculada a quantidade de oxigênio consumida, o VO<sub>2</sub>, e a quantidade de dióxido de carbono produzido pelas células (VCO<sub>2</sub>). Gasto energético em kcal é geralmente calculado usando a equação de Weir modificada (15) com a substituição dos valores de VO<sub>2</sub> e VCO<sub>2</sub> medidos:

$$\text{GE}=[(\text{VO}_2 \times 3,941)+(\text{VCO}_2 \times 1,11)+\text{uN}_2 \times 2,17)] \times 1440$$



O componente do nitrogênio urinário ( $uN_2$ ) é normalmente excluído do cálculo do GE porque ele é responsável por menos de 4% do gasto de energia no paciente crítico, e contribui para um erro de 1-2% no cálculo do GE. Essa retirada do  $uN_2$  da equação também é vantajosa pois a coleta de uma amostra de urina pode não representar a produção total de nitrogênio do paciente e levar a um aumento no erro do cálculo (19). Assim, a equação de Weir simplificada é utilizada (20):

$$GE = [3,941 \times VO_2(L/min) + 1,11 \times VCO_2(L/min)] \times 1440$$

O valor do GE mensurado pela CI se correlaciona melhor com o GER, que é cerca de 10% acima do gasto energético basal (GEB) e é em média de 0% a 30% abaixo do gasto energético total (GET)(21).

Além da medida de GER, a CI calcula o quociente respiratório (QR), definido pela razão entre o  $VO_2$  e  $VCO_2$ . O QR foi usado no passado para orientar a escolha de macronutrientes do suporte nutricional, assim QR de 0,7 refletiria metabolismo lipídico exclusivo, 0,8 consumo de proteína, valor de 0,84 metabolismo de substrato misto e QR de 1,0 indicando metabolismo da glicose pura. Já os valores de QR abaixo de 0,67 sugerem que pode haver um vazamento no aparelho de coleta de gás (17). No entanto, a utilização para esta finalidade não é mais recomendado, visto que sua precisão não pode ser fundamentada e, portanto, é de valor limitado na prática clínica (16,22–24).

Utilizando o QR como marcador para o uso de substrato, ele teria potencial para identificar as consequências metabólicas da hiper e subalimentação. Valores acima de 1,0 sugeririam hiperalimentação e lipogênese, com a geração de dióxido de carbono em excesso. Os valores menores que 0,85 sugeririam subalimentação e uso de depósitos de gordura endógenos. QR em geral se correlaciona com a proporção de calorias fornecida/necessária, porém a baixa sensibilidade e especificidade limitam a sua eficácia como um indicador de hiper ou subalimentação (25,26).

$QR > 1,0$  em paciente pode indicar diminuição da tolerância respiratória, como visto que aumento no QR se correlaciona com frequência respiratória aumentada e diminuição do volume corrente (sugerindo respiração rápida superficial em resposta ao comprometimento respiratório). Por estas razões, o QR não deve ser usado para ajustar o suporte nutricional (25).

Assim, a melhor utilidade do QR é como marcador para a validade do teste (confirmando que está no intervalo fisiológico, que é de 0,67-1,3). De acordo com a revisão sistemática feita por Compher e colaboradores (22), o QR sugere violações de protocolo ou

medição de gás imprecisa quando está  $<0,7$  ou  $> 1$ , com grau de evidência II, ou seja, que consiste em resultados de estudos observacionais e de intervenção, porém com inconsistências entre os resultados.

### 3 Realização do teste de CI

Medições de CI em pacientes ventilados mecanicamente devem ser mais cuidadosas, já que muitos fatores podem interferir na medida. O controle rigoroso das condições do teste ajuda a melhorar a precisão (17,21,23).

Os pacientes devem estar sob repouso absoluto durante 30 minutos antes do teste em ambiente termoneutro (22-25° C). Os parâmetros do ventilador não devem ser alterados nos 90 minutos que antecedem o teste. Analgésicos e/ou sedativos devem ser administrados 30 minutos antes do teste, para controlar a dor e agitação. Todo esforço deve ser feito para evitar interrupções durante a medida (19,21,23).

No ambiente de cuidados intensivos, os pacientes muitas vezes recebem alimentação enteral contínua e não estão em jejum, o que dificulta a medida sem a termogênese induzida pela dieta (TID). Contudo, a mudança da taxa metabólica relacionada com a TID é mínima nesses pacientes. Nutrição enteral ou parenteral, se presente, deve estar à mesma taxa de infusão, e a composição alimentar deve ser consistente durante 12 horas antes do início e durante toda a duração do teste. No caso de alimentação por bolus, a espera de 1 hora após a alimentação é recomendado se a TID quer ser considerado, e uma espera de 4 horas após a alimentação é recomendado para excluir o efeito da TID (24,27).

Antes do início da medida o aparelho deve ser calibrado de acordo com as indicações do fabricante, a espera para o aquecimento do sensor (cerca de 20-30 minutos) é normalmente recomendada, e os primeiros 5 minutos da medida devem ser descartados(22).

Embora não haja consenso quanto a duração das medidas de CI, vários estudos abordaram especificamente esta questão, e a maioria deles segue um intervalo de 30 minutos ou menos, quando alcançado o *steady state* ou estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio representa um período de "equilíbrio metabólico" e é definido por critérios rigorosos, como um intervalo de 5 minutos durante o qual o  $VO_2$  e  $VCO_2$  alteram  $< 10\%$  ou o coeficiente de variação para estes dois valores é inferior a 5% (16,23,24,27–29).

Quando não é possível obter o estado de equilíbrio, a média do GER de 30 minutos se correlaciona de forma adequada ao GER de 24 horas se o coeficiente de variação para  $VO_2$  ao

longo dos 30 minutos for 9.0 ou menos. Se o coeficiente de variação do  $VO_2$  for maior que 9,0, pode ser necessário realizar testes mais longos (21,30,31). Quando não há a possibilidade de estender a medida, a recomendação é fazer medidas adicionais em momentos distintos. Esta prática pode ser exercida visando não atrasar o tratamento, ocupar a CI desnecessariamente e acumular custos excessivos. Duas ou três medidas não consecutivas podem melhorar a precisão(22,23).

A adição de uma porcentagem no GER medido pela CI, com o intuito de calcular o GET, adicionando fator atividade, por exemplo, tem demonstrado reduzir a precisão nas estimativas de 24 horas. Também não devem ser feitos ajustes para cicatrização de feridas, crescimento, anabolismo, ou termogênese induzida pela dieta (21).

#### **4 Indicações da CI**

Os efeitos que a doença e seu tratamento têm sobre o gasto energético são variáveis e imprevisíveis. Quanto mais o paciente torna-se grave, a variabilidade da GER torna-se maior. Para esta população, a incerteza no GER deve ser minimizada, sempre que possível, para evitar os efeitos negativos da sub ou hiperalimentação (23).

Indicações de CI podem ser dividida em três categorias gerais: (a) condições clínicas que alteram significativamente GER; (B) quando os pacientes não respondem ao suporte nutricional adequado; e (c) avaliação de parâmetros da ventilação mecânica (16,17). A tabela 1 faz um resumo das indicações do uso de CI.

*Tabela 1- Indicações do uso de Calorimetria indireta (16,23,24);*

- 
1. Pacientes com déficits ou distúrbios nutricionais conhecidos. Múltiplos fatores de risco e estresse nutricional que podem distorcer consideravelmente a estimativa pelas equações preditivas de GE, entre elas incluem
    - a. Trauma neurológico ou traumatismo craniano grave
    - b. Paralisias
    - c. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)
    - d. Pancreatite aguda
    - e. Câncer com carga tumoral residual
    - f. Trauma múltiplo
    - g. Queimados
    - h. Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS),
    - i. Pacientes com composição corporal significativamente alterada, como aqueles com obesidade mórbida ou baixo peso, amputação de membro(s), edema periférico e/ou ascite grave.
    - j. Pacientes que não respondem adequadamente às necessidades nutricionais estimadas
    - k. Os doentes que necessitam de cuidados intensivo de longo prazo
      1. Sepses, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS),
  2. Quando há falha na tentativa de desmame da ventilação mecânica, para medir o consumo de O<sub>2</sub> da respiração e os componentes da ventilação,
  3. Quando existe a necessidade de medir o VO<sub>2</sub>, a fim de avaliar o suporte hemodinâmico de pacientes ventilados mecanicamente;
  4. Para medir o débito cardíaco pelo método de Fick
  5. Para determinar a (s) causa (s) do aumento das necessidades ventilatórias
- 

A CI tem aplicações como ferramenta de pesquisa, diagnóstico e monitorização do efeito de protocolos terapêuticos. Como todas as doenças causam alterações metabólicas e na composição corporal, isto implica em desequilíbrios no metabolismo energético que podem ser estudadas com essa ferramenta (32).

Visto que a LRA é raramente um processo isolado, sendo muitas vezes uma complicação de condições que alteram o GE, tais como sepse, trauma e DMOS, o uso da CI torna-se importante nesses pacientes pois pode garantir que o suporte nutricional de fato alcance o GER (33).

Somado as alterações da doença de base, a LRA tem implicações metabólicas que poderiam alterar o GE. A resposta metabólica ao estresse nesses pacientes está associada com o aumento da produção de mediadores de estresse, incluindo hormônios contrarreguladores (catecolaminas, cortisol, glucagon, hormônios de crescimento), citocinas (interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral), e outros mediadores imunes (tromboxano A<sub>2</sub>, prostaglandina F<sub>2a</sub>, a prostaglandina E<sub>2</sub>). Estes mediadores aumentam a proteólise, a

glicogenólise, a gliconeogênese e a lipólise, levando ao balanço nitrogenado negativo, hiperglicemia e hipertrigliceridemia nos pacientes com LRA (33–35).

## 5 Contraindicações e limitações para o uso da CI

Quando há indicação específica, não há contraindicações para realização da CI, a menos que a curta desconexão do suporte ventilatório para a conexão das linhas de medição resulte em hipóxia, bradicardia ou outros efeitos adversos (16), porém, os aparelhos de CI e ventiladores mecânicos mais novos dispensam a necessidade de desconexão do suporte ventilatório.

A medida da CI é um procedimento não invasivo, seguro, sem contra indicações absolutas, porém com algumas limitações para garantir a correta mensuração (16,19,23,28). Vários fatores devem ser avaliados antes de iniciar o teste de CI para garantir a precisão. Esses parâmetros incluem fatores mecânicos, ambientais e metabólicos(23).

Para precisa medição da CI, a coleta completa dos gases expirados é necessária. Falhas nessa coleta podem ser devido a vazamentos no circuito do ventilador, ao redor do tubo endotraqueal ou através de drenos torácicos. Outro motivo de incorreta inferência do GER pela CI é a instabilidade na concentração de O<sub>2</sub> entregue ou uma FiO<sub>2</sub> acima de 60%. Incapacidade de separar os gases inspirados e expirados do *bias flow* em ventiladores modernos, também pode ser um problema em alguns aparelhos de CI. Questões técnicas, como a calibração correta, mau funcionamento do equipamento e metodologia correta são de suma importância para assegurar resultados válidos(29).

A tabela 2 resume as limitações para a medição do GER pela CI.

Tabela 2- Possíveis causas para medidas incorretas de GER pela CI (17,23,29,36)

Limitações da CI incluem:

- Impossibilidade da medição precisa do GER por determinadas condições do paciente (uso de gases anestésicos, hipo ou hiperventilação) ou procedimentos (fisioterapia recente, visitas).
- Vazamentos de gás do sistema, como vazamentos no circuito do ventilador, vazamentos nos tubos traqueais ou tubos sem *cuff*, vazamentos através de drenos torácicos ou fístula broncopleural;
- Instabilidade na  $FIO_2$  ( $>\pm 0,01$ ) ou  $FIO_2 > 0,60$ ,
- Ventilação mecânica com pressão expiratória final positiva (PEEP)  $> 12$  cm H<sub>2</sub>O
- Incapacidade de separar gases inspirado e expirado devido ao *bias flow* ou a características específicas do ventilador
- Presença de vapor de água no sistema de ventilação resultando em mau funcionamento do sensor;
- Incorreta calibração;
- Conexão do CI a determinados ventiladores, com efeito adverso no mecanismo de disparo, o aumento da resistência expiratória, medição de pressão, ou manutenção do ventilador
- Tempo inadequado de medição
- Medição imprecisa pode ocorrer durante diálise peritoneal e hemodiálise devido à remoção de CO<sub>2</sub> pelo do procedimento;

Qualquer erro na medição do volume ou das concentrações de gases expirados produz diretamente um erro na medida de GER pela CI, por isso, o teste de CI tem sido desencorajado durante o procedimento dialítico, visto que durante a hemodiálise ou diálise peritoneal, pode ocorrer a correção da acidose metabólica e remoção do CO<sub>2</sub> (37–39), resultando em subestimação do GE.

A prevalência da LRA com necessidade de suporte renal aumentou nos últimos anos (40,41), principalmente em UTI. A realização de hemofiltração veno-venosa contínua (HVVC) em pacientes críticos pode impossibilitar a medida de CI nesses pacientes, uma vez que essa terapia dura 24 horas por dia(36). Consequentemente, o impedimento da execução das CI durante a diálise pode dificultar a estimativa da oferta de energia nesses pacientes.

A hemodiálise remove o CO<sub>2</sub> a partir da linha venosa. Esta alteração pode afetar o padrão respiratório e diminuir a quantidade de CO<sub>2</sub> expirado, que conduz a uma fração menor de CO<sub>2</sub> expiratório ( $FeCO_2$ ). Uma redução na  $FeCO_2$  pode levar a uma superestimação do VO<sub>2</sub> e subestimação do VCO<sub>2</sub>. Além disso, a utilização de diferentes dialisatos com acetato ou bicarbonato altera a homeostase ácido-base do corpo, e afeta ainda mais o VCO<sub>2</sub> e as trocas gasosas (42,43).

Além da possível alteração das trocas gasosas, o procedimento dialítico pode afetar a produção e remoção de calor. Existe troca de calor entre o sangue e o dialisato e também aumento da produção de calor durante a HD. Cadena e col. (44) observaram uma perda de 32 kcal/hora de hemodiálise, porém somente na modalidade isotérmica, e nenhuma alteração durante a termoneutra. Outros estudo, entretanto, não observaram mudança no GER durante a hemodiálise, em nenhuma das modalidades de temperatura do dialisato (termoneutra ou isotérmica) (45,46). Assim, poucos e controversos estudos têm avaliado o efeito térmico da HD sobre o GER.

Também não há consenso na literatura sobre o tempo de espera para realização de CI pós procedimento dialítico. Estudo antigo sugere que o organismo leva até 24 horas após a diálise para restaurar o equilíbrio metabólico do estado pré-diálise (47). Assim, de acordo com *guidelines*, para avaliar com precisão o GE em doentes submetidos a hemodiálise intermitente, a CI deve ser realizada, de preferência, 4 horas após o término da sessão (19,23), porém, essa indicação é baseada na opinião de especialistas e mais estudos são necessários.

Semelhante a hemodiálise intermitente, a terapia de substituição renal contínua (TSRC), tais como HVVC, também remove CO<sub>2</sub> venoso, e por ser método contínuo, pode perder maior quantidade de CO<sub>2</sub>(48). A taxa de remoção de gás depende da taxa de fluxo do dialisato, bem como a taxa de ultrafiltração. Além da possível alteração no GER devido à perda de CO<sub>2</sub>, métodos contínuos podem também levar a uma redução na temperatura corporal e diminuir o GER(44).

Portanto, até o presente momento, não está claro se a TSRC afeta a precisão do resultado obtido a partir de CI. Porém, alguns *guidelines* sugerem que a CI pode ser realizada durante TSRC, no entanto, com cuidado na interpretação dos resultados (13,19). Uma vez que a diálise foi descontinuada, a repetição da CI deve ser realizada (19,23,36). Porém, mais pesquisas são urgentemente necessárias para entender melhor como a diálise pode afetar os resultados da CI(19).

## **6 Interpretação do GER medido pela CI**

Apesar da literatura indicar que o GER medido pela CI deve ser utilizado como meta calórica em pacientes em UTI, as evidências são controversas (12,13,21,23,24,29,49).

A estimativa das necessidades calóricas e a ingestão calórica adequada representam enigma e desafio. A ingestão calórica "apropriada" é definida como a quantidade de

combustível necessária para o metabolismo basal do corpo e para limitar os efeitos deletérios do catabolismo associado à doença, especialmente no caso de desnutrição pré-existente (22).

Durante os primeiros dias após a injúria, o risco de hiperalimentação é mais elevado, uma vez que a produção endógena de calorías está aumentada e corresponde a 50% -75% do GE (22,50). Assim, as necessidades calóricas na fase inicial da injúria deduzidas pela CI superestimariam o GE, uma vez que a CI não consegue identificar ou diferenciar a produção de calorías endógenas. Para a medição da produção endógena seria necessário a utilização de isótopos estáveis, que não são utilizados na prática clínica. Em contraste, o GE durante a fase mais tardia ou crônica da doença crítica pode definir a ingestão calórica, pois nesse momento a produção endógena de calorías é reduzida e provavelmente negligenciável (22)

Portanto, as necessidades calóricas podem ser iguais ao GER medido pela CI, maior (visando anabolismo) ou menor (fase inicial da injúria). A escolha do melhor protocolo será da equipe de terapia nutricional, baseado no quadro clínico do paciente e sua evolução.

## **7 GE e necessidade energética em pacientes críticos com LRA**

Estudos que compararam necessidade calórica medida por CI com as estimadas por equações em pacientes críticos, mostraram que continua existindo imprecisão nas estimativas, apesar da existência de centenas de fórmulas para estimar o GE (51–53). Existe uma lacuna na literatura de estudos que comparam o GE medido por CI com as diferentes fórmulas de estimativas em pacientes críticos com LRA, e para esses pacientes, o GE deve ser, preferencialmente, medido pela CI (13,34).

O GE nos pacientes com LRA é determinado, principalmente, pela doença subjacente e suas complicações associadas. Em pacientes com LRA não complicada, o consumo de oxigênio é semelhante ao de indivíduos saudáveis (8). Em pacientes com LRA complicada (sepsis ou disfunção de múltiplos órgãos), o consumo de oxigênio aumenta 20-30% (8,54).

Estudo feito com pacientes críticos, mecanicamente ventilados com LRA em TSRC, encontrou GER medido por CI de  $2336 \pm 482$  kcal/d, e estimado pela equação de Schofield de  $2101 \pm 410$  kcal/d. Não houve cálculo do GEB nesse estudo. Além disso, os autores observaram que quanto maior o GER, mais difícil alcançar o balanço nitrogenado (BN) positivo, e este marcador de catabolismo foi independentemente associado com desfecho hospitalar(55).

O hipercatabolismo é alteração metabólica muito presente nos pacientes com LRA grave, ou seja, com necessidade de suporte renal. A degradação da proteína em pacientes com



LRA pode ser enorme, podendo chegar a 150-200 g/dia. Pacientes são mais propensos a serem catabólicos quando a LRA é causada por choque, sepse e rhabdomiólise. Catabolismo exacerbado pode retardar a cicatrização e propiciar infecção, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade (54).

Efeitos da ingestão de proteína e energia sobre o BN são complexos, mas não independentes um do outro. Baixos níveis de ingestão, podem ser o fator limitante na obtenção do BN positivo. A baixa ingestão calórica limita a melhoria que pode ser obtida através do aumento da ingestão de proteína, ao passo que a baixa ingestão de proteína irá limitar o benefício obtido com maior ingestão calórica (56).

Apesar do conhecimento da relação entre ambos, a ingestão calórica ideal em relação ao BN não foi claramente definida em pacientes com LRA. Macias e colaboradores encontraram que valores menos negativos ou pouco positivo de BN foram alcançados quando a ingestão de proteína de 1,5 g/kg de peso corporal/dia foi fornecida juntamente com 25 kcal/kg de peso corporal/dia de calorias não proteicas, e o aumento somente das calorias não foi associado com melhor BN (57). Concordando com esse achado, Fiaccadori e colaboradores também encontraram que o aumento somente da ingestão calórica (30 comparado com 40 kcal/kg/dia) e manutenção da ingestão proteica em 1,5g/kg/dia não teve benefício no BN, e ao invés disso, complicações metabólicas mais graves, como hipertrigliceridemia e hiperglicemia foram observados no grupo com maior ingestão calórica(58).

O grupo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (3) recomenda ao menos 20 kcal/kg/d e não mais que 25-30 kcal/kg/d para qualquer estágio da LRA. Porém alguns estudos têm sugerido que, em pacientes críticos, maior ingestão calórica pode levar a piores desfechos (59–62), e acreditam que o uso de alimentação hipocalórica pode ser desejável (63).

Os autores do estudo RENAL (Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy) analisaram secundariamente os resultados visando avaliar a ingestão calórica diária (ICD) em pacientes com LRA em TSRC e sua associação com desfechos clínicos. Nesse estudo não foi observada diferença na ICD entre os sobreviventes e não sobreviventes (11,0 kcal/Kg/d versus 10,9 kcal/Kg/d, respectivamente,  $p=0,32$ ). Observando a evolução de pacientes com a ICD maior ou menor que o recomendado (25kcal/kg/dia), também não houve diferença nos desfechos estudados (mortalidade em 28 dias, em 90 dias, dias livres de TSR, dias fora de UTI)(64).

Em análise posterior, após a retirada dos pacientes que morreram nas primeiras 96 horas, pacientes com ICD acima da mediana da população estudada (11 kcal/kg/dia), tiveram maior risco de óbito. Entretanto, isso é possivelmente devido ao efeito de confusão de tempo (ICD aumenta com o tempo e os pacientes que ainda estão na UTI são mais propensos a morrer)(64).

Esse estudo tem algumas limitações, como o fato do número limitado de pacientes que alcançaram a ingestão calórica preconizada (> 25 kcal/kg/dia), a ausência de explicações sobre o porquê dessa baixa ingestão na população geral, ausência de relato sobre BN e ingestão proteica, ambos associados com desfecho nesses pacientes.

Revisões e *trials* em pacientes críticos questionam o benefício da hipoalimentação, mostrando que ela pode não ter vantagens (65,66), ou ser até mais danosa ao paciente de UTI (67–70).

Apesar das inconsistências na necessidade energética de pacientes críticos, com ou sem LRA, o recente *guideline* para pacientes crítico da Society of Critical Care Medicine (SCCM) e American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) sugere (12):

- *CI deve ser usada para determinar as necessidades de energia, quando disponível, e na ausência de variáveis que afetam a precisão da medição.*
- *Na ausência de CI, uma das equações preditivas publicadas e validadas previamente, ou a equação baseada no peso (25-30 kcal/kg/d) deva ser usada para determinar as necessidades energéticas.*

## 8 Conclusão

A LRA grave geralmente desenvolve-se no contexto da falência de múltiplos órgãos e a terapia nutricional deve ser destinada a atenuar os efeitos negativos do catabolismo e hipermetabolismo associado com a doença crítica. Assim, o apoio nutricional adequado é considerado um elemento-chave da estratégia terapêutica. Para isso, a correta prescrição das necessidades nutricionais é fundamental e a CI é o melhor método para medir o GER. Entretanto existem poucos estudos utilizando essa técnica no paciente crítico com LRA e muitas são as possíveis limitações do método para pacientes com necessidade de diálise.

Portanto, há grande necessidade de estudos bem delineados que abordem todos os aspectos do cuidado nutricional nos pacientes com LRA, principalmente no âmbito do GE e das necessidades energéticas ideais, visando diminuir a morbimortalidade desses pacientes.

## 9 Referências Bibliográficas

1. Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):601–9.
2. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381(9864):385–93.
3. Kidney Disease IGO (KDIGO) AKIWG. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;(2):1–138.
4. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:479730.
5. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 1999 ;10(3):581–93.
6. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr.* 2006;25(1):37–44.
7. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1728–37.
8. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, Druml W, Ferenci P, Eichinger S, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(4):596–601.
9. Faisy C, Guerot E, Diehl J-L, Labrousse J, Fagon J-Y. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):241–9.
10. Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus.* 2010;3(1):1–7.
11. Guttormsen AB, Pichard C. Determining energy requirements in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):171–6.
12. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, 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.). *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(2):159–211.
13. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr.* 2009;28(4):401–14.
14. Brandi LS, Bertolini R, Calafà M. Indirect calorimetry in critically ill patients: clinical applications and practical advice. *Nutr.* 1997;13(4):349–58.

15. Weir JBDB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949;109(1-2):1-9.
16. AARC clinical practice guideline. Metabolic measurement using indirect calorimetry during mechanical ventilation. American Association for Respiratory Care. *Respir Care*. 1994;39(12):1170-5.
17. da Rocha EEM, Alves VGF, da Fonseca RBV. Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(3):247-56.
18. Singer P, Singer J. Clinical Guide for the Use of Metabolic Carts: Indirect Calorimetry-No Longer the Orphan of Energy Estimation. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(1):30-8.
19. Haugen HA, Chan L-N, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):377-88.
20. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. 1949. *Nutr*. 1990;6(3):213-21.
21. McClave SA, McClain CJ, Snider HL. Should indirect calorimetry be used as part of nutritional assessment? *J Clin Gastroenterol*. 2001 Jul;33(1):14-9.
22. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L, Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(6):881-903.
23. Schlein KM, Coulter SP. Best practices for determining resting energy expenditure in critically ill adults. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):44-55.
24. Wooley JA. Indirect calorimetry: applications in practice. *Respir Care Clin N Am*. 2006;12(4):619-33.
25. McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, McConnell JW, Jung LY, Goldsmith LJ. Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27(1):21-6.
26. Liusuwan Manotok RA, Palmieri TL, Greenhalgh DG. The respiratory quotient has little value in evaluating the state of feeding in burn patients. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc*. 2008;29(4):655-9.
27. Matarese LE. Indirect calorimetry: technical aspects. *J Am Diet Assoc*. 1997;97(10 Suppl 2):S154-160.
28. McClave SA, Martindale RG, Kiraly L. The use of indirect calorimetry in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(2):202-8.
29. Lev S, Cohen J, Singer P. Indirect calorimetry measurements in the ventilated critically ill patient: facts and controversies--the heat is on. *Crit Care Clin*. 2010;26(4):e1-9.
30. Smyrniotis NA, Curley FJ, Shaker KG. Accuracy of 30-minute indirect calorimetry studies in predicting 24-hour energy expenditure in mechanically ventilated, critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997;21(3):168-74.

31. Zijlstra N, ten Dam SM, Hulshof PJM, Ram C, Hiemstra G, de Roos NM. 24-hour indirect calorimetry in mechanically ventilated critically ill patients. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(2):250–5.
32. Battezzati A, Viganò R. Indirect calorimetry and nutritional problems in clinical practice. *Acta Diabetol.* 2001;38(1):1–5.
33. Wooley JA, Btaiche IF, Good KL. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(2):176–91.
34. Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A, Morabito S, Castellano G, Regolisti G. Nutritional evaluation and management of AKI patients. *J Ren Nutr.* 2013;23(3):255–8.
35. Fiaccadori E, Cremaschi E, Regolisti G. Nutritional assessment and delivery in renal replacement therapy patients. *Semin Dial.* 2011;24(2):169–75.
36. Branson RD, Johannigman JA. The Measurement of Energy Expenditure. *Nutr Clin Pract.* 2004;19(6):622–36.
37. Hunt JM, Chappell TR, Henrich WL, Rubin LJ. Gas exchange during dialysis. Contrasting mechanisms contributing to comparable alterations with acetate and bicarbonate buffers. *Am J Med.* 1984;77(2):255–60.
38. Symreng T, Flanigan MJ, Lim VS. Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int.* 1992 Apr;41(4):1064–9.
39. Carlon GC, Campfield PB, Goldiner PL, Turnbull AD. Hypoxemia during hemodialysis. *Crit Care Med.* 1979;7(11):497–9.
40. Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, Fluck RJ, Taal MW. National trends in acute kidney injury requiring dialysis in England between 1998 and 2013. *Kidney Int.* 2015;88(5):1161–9.
41. Hsu RK, McCulloch CE, Heung M, Saran R, Shahinian VB, Pavkov ME, et al. Exploring Potential Reasons for the Temporal Trend in Dialysis-Requiring AKI in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):14–20.
42. Blumberg A, Keller G. Oxygen consumption during maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1979;23(6):276–81.
43. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, Smith RT, Narins RG, Sullivan SF. Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis. *J Appl Physiol.* 1981;50(2):259–64.
44. Cadena M, Medel H, Rodriguez F, Flores P, Mariscal A, Franco M, et al. Isothermic vs thermoneutral hemodiafiltration evaluation by indirect calorimetry. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008;2008:719–22.
45. Horáček J, Sulková SD, Fořtová M, Lopot F, Kalousová M, Sobotka L, et al. Resting energy expenditure and thermal balance during isothermic and thermoneutral haemodialysis—heat production does not explain increased body temperature during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(12):3553–60.

46. Sande FM van der, Rosales LM, Brener Z, Kooman JP, Kuhlmann M, Handelman G, et al. Effect of Ultrafiltration on Thermal Variables, Skin Temperature, Skin Blood Flow, and Energy Expenditure during Ultrapure Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1824–31.
47. Mault JR, Dechert RE, Bartlett RH, Swartz RD, Ferguson SK. Oxygen consumption during hemodialysis for acute renal failure. *Trans - Am Soc Artif Intern Organs.* 1982;28:510–3.
48. Rokyta R, Matejovic M, Krouzecky A, Opatrny K, Ruzicka J, Novak I. Effects of continuous venovenous haemofiltration-induced cooling on global haemodynamics, splanchnic oxygen and energy balance in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(3):623–30.
49. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, 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.* 2009;33(3):277–316.
50. Preiser J-C, van Zanten ARH, Berger MM, Biolo G, Casaer MP, Doig GS, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care.* 2015;19:35.
51. Boullata J, Williams J, Cottrell F, Hudson L, Compher C. Accurate Determination of Energy Needs in Hospitalized Patients. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(3):393–401.
52. Kross EK, Sena M, Schmidt K, Stapleton RD. A comparison of predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill patients. *J Crit Care.* 2012;27(3):321.e5-12.
53. Frankenfield D, Hise M, Malone A, Russell M, Gradwell E, Compher C, et al. Prediction of resting metabolic rate in critically ill adult patients: results of a systematic review of the evidence. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1552–61.
54. Saxena A. Dietary management in acute kidney injury. *Clin Queries Nephrol.* 2012;1(1):58–69.
55. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition.* 2003;19(11–12):909–16.
56. Edens NK, Gil KM, Elwyn DH. The effects of varying energy and nitrogen intake on nitrogen balance, body composition, and metabolic rate. *Clin Chest Med.* 1986;7(1):3–17.
57. Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(1):56–62.

58. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Picetti E, Parenti E, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1976–80.
59. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(3):569–77.
60. Malone AM. Permissive underfeeding: its appropriateness in patients with obesity, patients on parenteral nutrition, and non-obese patients receiving enteral nutrition. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(4):317–22.
61. Ahrens CL, Barletta JF, Kanji S, Tyburski JG, Wilson RF, Janisse JJ, et al. Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and severity of hyperglycemia in surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2507–12.
62. McCowen KC, Friel C, Sternberg J, Chan S, Forse RA, Burke PA, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition: effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications--a randomized clinical trial. *Crit Care Med*. 2000;28(11):3606–11.
63. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307(8):795–803.
64. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. *Crit Care*. 2014;18(2):R45.
65. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2398–408.
66. Choi EY, Park D-A, Park J. Calorie intake of enteral nutrition and clinical outcomes in acutely critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(3):291–300.
67. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enter Nutr*. 2003;27(5):355–73.
68. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2264–70.
69. Wischmeyer PE. Ensuring Optimal Survival and Post-ICU Quality of Life in High-Risk ICU Patients: Permissive Underfeeding Is Not Safe! *Crit Care Med*. 2015;43(8):1769–72.
70. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK. The Association Between Nutritional Adequacy and Long-Term Outcomes in Critically Ill Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation: A Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1569–79.

***Capítulo II: Artigo “Influência de diferentes modalidades dialíticas na medida do gasto energético de repouso em pacientes com lesão renal aguda em UTI”***

---

---



## Resumo

**Introdução:** O impedimento atualmente existente da execução da calorimetria indireta (CI), padrão ouro para medida do gasto energético, durante a diálise pode dificultar a terapia nutricional nesses pacientes. O presente estudo tem como objetivo avaliar o gasto energético de repouso (GER) de pacientes com LRA grave submetidos a diferentes modalidades de diálise e identificar se a diálise influencia o GER. **Metodologia:** Estudo que avaliou pacientes admitidos em UTI com diagnóstico de LRA AKIN-3, mecanicamente ventilados e submetidos a hemodiálise convencional (HDc), estendida (HDe) ou diálise peritoneal de alto volume (DPAV). Medidas de CI foram feitas no momento pré dialise e durante a terapia dialítica, e parâmetros que pudessem alterar o GER foram avaliados também nesses dois momentos. Para comparações das características clínicas dos pacientes entre as diferentes modalidades, foi utilizado o teste de ANOVA, com post hoc Tukey ou Kruskal-Wallis com post Hoc Dunn. As análises dos momentos antes e durante a diálise, nas diferentes modalidades, foram feitas através do modelo misto para medidas repetidas seguido de Tukey, ou modelo linear generalizado com distribuição gama. **Resultados:** Foram avaliados 100 pacientes submetidos a 290 sessões de diálise, a média de idade foi de  $60,3 \pm 17$  anos, 69% eram do sexo masculino e 74% foram a óbito. O GER médio durante a diálise foi de  $2156 \pm 659$  Kcal e no momento pré  $2100 \pm 634$  Kcal,  $p=0,15$ . Avaliando cada um dos métodos dialíticos, o GER aferido durante a sessão de diálise não apresentou diferença significativa quando comparado com GER do momento pré dialítico. Outros parâmetros avaliados, como ventilatórios, presença de sedação, uso de noradrenalina e temperatura corporal também não apresentaram diferença durante a diálise. **Conclusão:** CI pode ser realizada durante a HDc, HDe e DPAV, sem alterações no GER. Mais estudos são necessários para avaliar o GER durante as modalidades de suporte renal agudo contínuo, e sua real interferência na medida de CI, visando o melhor aconselhamento nutricional para pacientes críticos com LRA grave.

## 1 Introdução

Lesão renal aguda (LRA) é complicação comum de pacientes hospitalizados e afeta, aproximadamente 35% dos pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI)(1). A LRA grave, com necessidade de diálise, é condição associada a considerável morbidade e mortalidade(2). Estudos observacionais relataram associação entre desnutrição, déficits calórico e pior desfecho renal e sobrevida de pacientes em UTI (3,4). A condição desses pacientes é ainda mais complicada por alterações na utilização dos substratos, resistência à insulina, hiperglicemia, hipercatabolismo em resposta a mediadores inflamatórios e alterações neuroendócrinas. Tais distúrbios fisiológicos complexos fazem a terapia nutricional particularmente difícil (5,6).

Assim, ajustar a oferta nutricional nesses pacientes é muito importante para evitar as complicações associadas a hiper e a hipoalimentação, que podem aumentar ainda mais a morbidade e mortalidade. A precisa determinação da necessidade calórica se faz necessário e, visto que as necessidades de energia são específicas para cada pessoa, variando de acordo com idade, peso, estatura, raça, e também sofrendo alterações pela doença primária, tratamentos e evolução (7), o fornecimento energético, com meta determinada por calorimetria indireta (CI) é recomendado pelos *guidelines* e tem sido associado a um melhor desfecho em pacientes críticos (3,8).

Apesar de ser considerada o padrão ouro para medição do gasto energético em pacientes críticos, a CI tem limitações na prática clínica da UTI. O custo e a necessidade de pessoal especializado podem ser fatores limitantes em muitos centros. Além disso, muitos pacientes são considerados inelegíveis para a medição, de acordo com as recomendações. Os motivos para a inelegibilidade podem ser elevadas frações inspiradas de oxigênio (FIO<sub>2</sub>), vazamento de ar no sistema ou por drenos torácicos; instabilidade hemodinâmica do paciente; recentes modificações no ventilador ou desconexão e circulação extracorpórea, como oxigenação ou hemodiálise (9–11).

Quando a LRA é grave, a diálise é muitas vezes necessária enquanto os tratamentos para doenças específicas são aplicados. A LRA com necessidade de suporte renal tem sua prevalência aumentada nos últimos anos (12,13). A diálise é normalmente fornecida em duas modalidades: contínua ou intermitente. Ambas as modalidades alcançam um grau satisfatório de controle metabólico, porém necessitam que o paciente permaneça horas em terapia. O impedimento da execução da CI durante a diálise pode impossibilitar a medição do GER e dificultar a terapia nutricional nesses pacientes.

A inelegibilidade desses pacientes para CI é devido a estudos antigos que mostraram o aumento do volume de oxigênio ( $VO_2$ ) e retirada de  $CO_2$  durante a hemodiálise, o que poderia alterar a medida de GE, porém essa contraindicação precisa ser mais investigada, visto a importância da medição do GE nesses pacientes (14,15).

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar, por meio da CI, o gasto energético de repouso (GER) de pacientes com LRA grave submetidos a diferentes modalidades de diálise e identificar se a diálise influencia o GER.

## 2 Metodologia

Estudo prospectivo que avaliou os pacientes maiores de 18 anos, internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e acompanhados pelo Grupo da LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica, de março de 2013 a dezembro de 2015.

### 2.1 Pacientes

Foram incluídos todos os pacientes admitidos em UTI com diagnóstico de LRA de acordo com os critérios do KDIGO(16), com quadro clínico sugestivo de Necrose Tubular Aguda (NTA) e necessidade de terapia renal substitutiva (AKIN estágio 3), que não tivessem contraindicações.

Os pacientes estavam mecanicamente ventilados e tiveram CI realizada diariamente em dois momentos, antes da diálise (momento pré) e no meio do procedimento dialítico (momento durante). O protocolo foi iniciado no momento da indicação do procedimento dialítico, sendo encerrado no momento da suspensão da diálise por recuperação da função renal ou óbito.

Pacientes que apresentavam LRA pré renal, pós renal ou glomerular, doença renal crônica estádios 4 e 5 (taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 30$  ml/min) e transplantados renal foram excluídos. A TFG foi estimada pelo *Modification of Diet in Renal Disease* – MDRD (17) considerando para o cálculo a creatinina basal do paciente, definida como o valor de creatinina sérica obtido mais recentemente antes da internação, não antecedendo 12 meses da hospitalização. Se esse valor for desconhecido ou obtido 12 meses antes da internação, foi considerada creatinina basal o menor valor observado durante o acompanhamento) (18).

Também foram excluídos pacientes com LRA AKIN 1, 2 ou 3 sem indicação dialítica, aqueles que tinham  $FiO_2$  maior que 0,60; pressão positiva expiratória final (PEEP) $> 10$  cm  $H_2O$ ; presença de agitação; uso bloqueadores neuromusculares; vazamento de ar no circuito do

ventilador, ao redor do cuff do tubo endotraqueal, ou a partir de uma fístula broncopleural, devido a esses fatores levarem a imprecisão na medida de GER pela CI.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. O termo de consentimento foi assinado pelo responsável legal do participante antes da entrada em estudo.

## **2.2 Medida de gasto energético**

O gasto energético de repouso (GER) é medido devido a impossibilidade de conseguir as condições para medir o GE basal de pacientes críticos. Para garantir a medida do GER, o paciente necessitava estar em posição supina e em repouso durante pelo menos 30 minutos antes da medição; em ambiente de termoneutralidade durante pelo menos 30 minutos antes e durante a medição; não ter usado analgésicos e sedativos adicionais dentro de 30 minutos do início da CI; sem procedimentos dentro de 60 minutos do início da CI (somente o procedimento dialítico, na medida durante); sem anestesia geral no prazo de 8 horas do início da CI; e a nutrição parenteral e/ou enteral continuados durante o período de coleta de dados.

CI foi realizada utilizando o aparelho QUARK RMR (Cosmed, Roma, Itália). O calorímetro foi calibrado antes de cada utilização. O exame tinha duração média de 30 minutos. Desejava-se que os pacientes alcançassem o estado de equilíbrio durante o teste. O estado de equilíbrio foi definido como uma variabilidade de <10% nas medições de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), e <5% no quociente respiratório de minuto a minuto.

Além do GER medido nos dois momentos, também foram avaliados dados clínicos e parâmetros que podem influenciar o GER, como ventilatórios (volume minuto, volume corrente total, PEEP, FIO<sub>2</sub>), presença de sedação contínua e dose de droga vasoativa (noradrenalina, em mcg/kg/min) durante os momentos da medição.

## **2.3 Diálise**

A escolha do método dialítico foi feita pelo nefrologista, de acordo com as condições clínicas do paciente, a saber:

- Dialise peritoneal de alto volume (DPAV): Sessões realizadas através de cateter flexível implantado na cavidade peritoneal (cateter de “Tenckhoff”), realizado à beira do leito e sem visualização direta, pela equipe nefrológica. A solução de diálise utilizada é a *Dianeal Baxter* (Na=135 mEq/L, Ca=3.5mEq/L, K=0

mEq/L, Mg=1.5 mEq/l, lactato=40 mEq/L, glucose= 1.5, 2,5 ou 4,25%), com trocas realizadas através de cicladora *homechoice* (Baxter). As sessões são contínuas, tendo duração de 1 dia (24 horas).

- Hemodiálise Convencional (HDc): Sessões realizadas através da inserção de cateter duplo lúmen em acesso venoso central (veias jugular, subclávia ou femoral), com utilização de máquina de proporção (Fresenius 4008S ou Gambro K200S) e capilar de acetato de celulose ou polissulfona. Cada sessão tem duração de 4 horas (convencional), utilizando-se fluxo de sangue de 300 ml/min e fluxo de dialisato de 500 ml/min. As concentrações do banho de diálise foram ajustadas conforme a necessidade individual dos pacientes.
- Hemodiálise Estendida (HDe): Sessões realizadas através da inserção de cateter duplo lúmen em acesso venoso central (veias jugular, subclávia ou femoral), com utilização de máquina de proporção (Fresenius 4008S ou Gambro K200S) e capilar de acetato de celulose ou polissulfona. Cada sessão tem duração de 6 ou 10 horas, utilizando-se fluxo de sangue de 200 ml/min e fluxo de dialisato de 300 ml/min. As concentrações do banho de diálise foram ajustadas conforme a necessidade individual dos pacientes.

#### 2.4 *Análise estatística*

Os resultados foram descritos por mediana e percentil 25-75, média e desvio padrão ou porcentagem, de acordo com suas características de distribuição.

Para comparações das características clínicas dos pacientes entre as diferentes modalidades, foi utilizado o teste ANOVA, com post hoc Tukey ou Kruskal-Wallis com post Hoc Dunn. As análises dos momentos antes e durante a diálise, nas diferentes modalidades, foram feitas através do modelo misto para medidas repetidas seguido de Tukey, para as variáveis que apresentaram distribuição simétrica ou modelo linear generalizado com distribuição gama para variáveis com distribuição assimétrica. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de tendência para verificar se houve alteração entre os momentos.

Foi adotado como estatisticamente significante  $p < 0,05$ .

### 3 Resultados

Foram avaliados 123 pacientes com LRA AKIN 3, no momento de indicação do procedimento dialítico. Desses, 23 foram excluídos por impossibilidade de medição do momento durante a diálise (instabilidade e agitação). A figura 1 mostra caracterização dos pacientes.

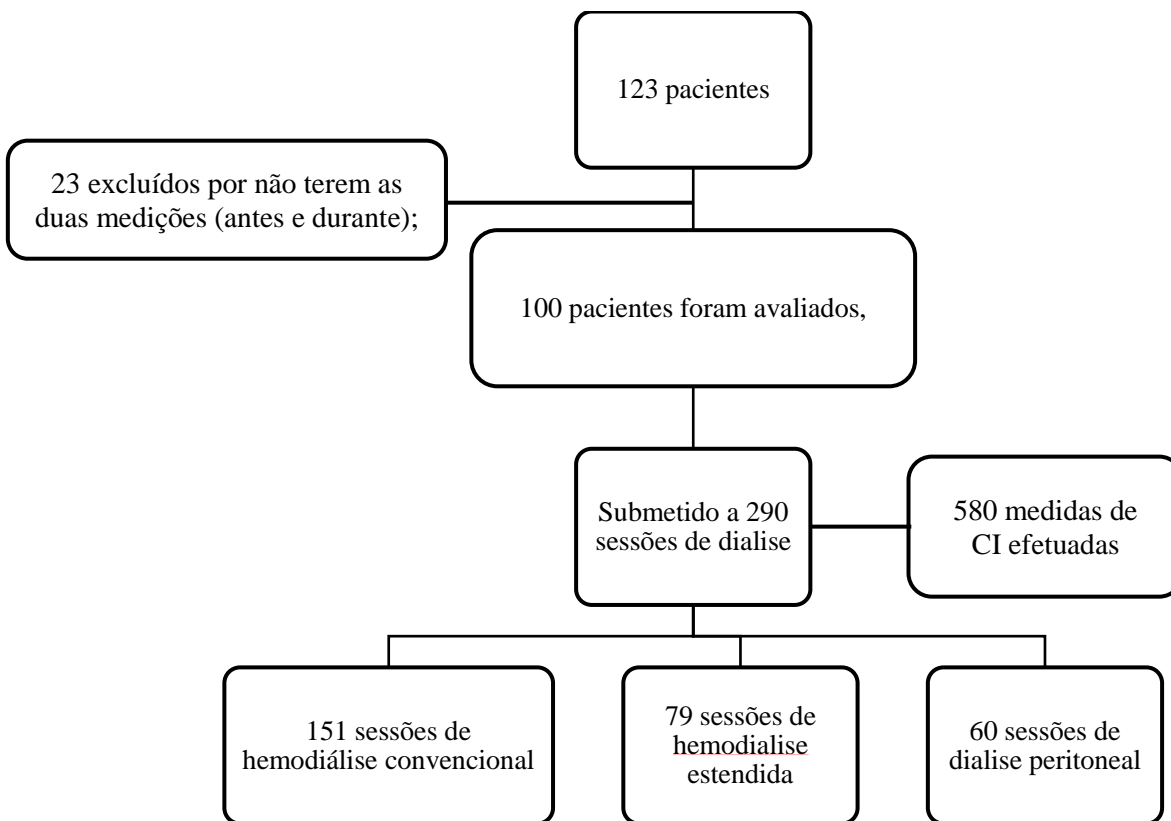


Figura 1: Caracterização dos pacientes

Em relação às características clínicas, a média de idade dos pacientes foi de  $60,3 \pm 17$  anos e 69% eram do sexo masculino. A etiologia da LRA foi associada à sepse na maioria dos pacientes (80%). O índice prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) médio foi de  $0,65 \pm 0,17$ . A tabela 1 mostra as características clínicas da população geral estudada.

Tabela 1- Característica da população geral estudada

| <b>Parâmetros (n=100)</b>          |           |
|------------------------------------|-----------|
| <b>Idade (anos)</b>                | 60,3 ± 17 |
| <b>Sexo Masculino (%)</b>          | 69 (69)   |
| <b>LRA (%)</b>                     |           |
| <b>Associada a sepse</b>           | 80 (80)   |
| <b>isquêmica</b>                   | 12 (12)   |
| <b>Nefrotóxica</b>                 | 6 (6)     |
| <b>Mista</b>                       | 2 (2)     |
| <b>ATN-ISS</b>                     | 0,65±0,17 |
| <b>GER sem diálise (kcal)</b>      | 2156 ±659 |
| <b>GER durante diálise (kcal)</b>  | 2100±634  |
| <b>Peso (kg)</b>                   | 77,8±21,7 |
| <b>Diagnóstico principal (%):</b>  |           |
| <b>Doenças cardiovasculares</b>    | 33 (33)   |
| <b>Sepse, sepse grave, choque</b>  | 46 (46)   |
| <b>Neoplasia</b>                   | 8 (8)     |
| <b>Hepatopatias</b>                | 7 (7)     |
| <b>Trauma</b>                      | 6(6)      |
| <b>Desfecho (%)</b>                |           |
| <b>Recuperação da função renal</b> | 18 (18)   |
| <b>Diálise Crônica</b>             | 8 (8)     |
| <b>Óbito</b>                       | 74 (74)   |

ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda, GER- Gasto energético de repouso.

Oitenta e três pacientes foram tratados por HD e 17 pacientes por DP. Os grupos tratados por hemodiálise convencional (HDc) e hemodiálise estendida (HDe) foram semelhantes quanto a idade ( $57 \pm 18,2$  e  $60 \pm 16,8$ , respectivamente,  $p > 0,05$ ) já o grupo tratado por DP era mais idoso ( $69 \pm 12,5$ ,  $p = 0,03$  comparado com os pacientes tratados com HDc). Quanto ao sexo, existe a predominância do sexo masculino em todas as modalidades (72,5% para HDc, 72% para HDe e 53% para DPAV). Os pacientes das três modalidades de diálise foram semelhantes quanto ao índice prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) ( $0,64 \pm 0,2$  para DPAV,  $0,62 \pm 0,18$  para HDc e  $0,67 \pm 0,15$  em HDe;  $p > 0,05$ ), a etiologia da LRA (predominância da etiologia associada a sepse em todas as modalidades), e ao desfecho, porém houve diferença quanto ao diagnóstico principal entre os pacientes tratados por DPAV e hemodiálise (predominância de DCV em pacientes tratados por DPAV, enquanto nos pacientes submetidos a hemodiálise, tiveram

predominância de doenças infecciosas). A tabela 2 mostra as características clínicas dos pacientes submetidos a diferentes modalidades dialíticas.

*Tabela 2- Características clínicas dos pacientes submetidos a diferentes modalidades dialíticas.*

| <b>Parâmetros (n=100)</b>          | <b>DPAV<br/>N=17</b> | <b>HDc<br/>N=40</b>  | <b>HDe<br/>N =43</b> |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Idade (anos)</b>                | 69±12,5              | 57±18,2 <sup>a</sup> | 60±16,8              |
| <b>Sexo Masculino (%)</b>          | 9(53)                | 29(72,5)             | 31(72)               |
| <b>ATN-ISS</b>                     | 0,64±0,2             | 0,62 ±0,18           | 0,67± 0,15           |
| <b>Peso (kg)</b>                   | 71,5±16,8            | 82,3±23,8            | 74,7±18,7            |
| <b>Etiologia LRA (%)</b>           |                      |                      |                      |
| <b>Associada a sepse</b>           | 13 (76,5)            | 32 (80)              | 35 (81,4)            |
| <b>Isquêmica</b>                   | 3 (17,5)             | 3 (12,5)             | 4 (9,3)              |
| <b>Nefrotóxica</b>                 | 1 (6)                | 2 (5)                | 3 (7)                |
| <b>Mista</b>                       | 0 (0)                | 1 (2,5)              | 1 (2,3)              |
| <b>Diagnóstico principal (%):</b>  |                      |                      |                      |
| <b>DCV</b>                         | 11(65)               | 10(25) <sup>a</sup>  | 12 (28) <sup>a</sup> |
| <b>Sepse, sepse grave, choque</b>  | 4 (23)               | 19(47,5)             | 23 (54)              |
| <b>Neoplasia</b>                   | 1(6)                 | 6 (15)               | 1 (2)                |
| <b>Hepatopatias</b>                | 0                    | 3(7,5)               | 4(9)                 |
| <b>Trauma</b>                      | 1 (6)                | 2 (5)                | 3(7)                 |
| <b>Desfecho (%)</b>                |                      |                      |                      |
| <b>Recuperação da função renal</b> | 3 (17,6)             | 8(20)                | 7(16,3)              |
| <b>Diálise Crônica</b>             | 2 (11,8)             | 4(10)                | 2(4,7)               |
| <b>Óbito</b>                       | 12 (71)              | 28(70)               | 34(79)               |

ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda, GER- Gasto energético de repouso, DCV- doença cardiovascular.

<sup>a</sup> p<0,05 quando comparado com DPAV

Quanto ao GER aferido na população geral do estudo, não houve diferença significativa entre os momentos pré e durante a diálise (2156 ±659 vs 2100±634 kcal respectivamente, p=0,15), conforme mostrado na tabela 1. Ao ser avaliado e comparado o GER dos pacientes no momento pré e durante as diferentes modalidades dialíticas, também não foi observado diferença no GER entre elas, no momento pré ou no momento durante a terapia, conforme mostra a tabela 3.

Para avaliar os parâmetros que poderiam alterar o GER dos pacientes tratados por diferentes modalidades dialíticas e durante a própria sessão dialítica, foram analisadas algumas variáveis nos momentos antes e durante a diálise como parâmetros ventilatórios, presença de sedação contínua, dose de noradrenalina (DVA) e temperatura. O resultado é apresentado na tabela 3. Diferenças significativas não foram observadas para os parâmetros estudados entre os momentos pré e durante de cada método dialítico.



Comparando as diferentes modalidades de diálise, somente houve diferença quanto a dose de noradrenalina, que, no momento pré foi significativamente maior nas modalidades DPAV e HDe, comparado com a modalidade HDc [0,23 (0,18-0,82) mcg/kg/min; 0,54 (0,4-0,92) mcg/kg/min e 0,03 (0-0,12)mcg/kg/min, respectivamente,  $p < 0,001$ ]; e no momento durante a diálise foi significativamente maior na modalidade HDe [0,68 (0,4-1) mcg/kg/min na HDe; 0,13 (0,04-0,75) mcg/kg/min na DPAV e 0,03 (0-0,15) mcg/kg/min na HDc,  $p < 0,001$ ).

Tabela 3- Comparações de parâmetros ventilatórios e medicamentos entre os momentos pré e durante a terapia dialítica

| Momento                    | DPAV (n=60)                   |                               | HDc (n=151)   |               | HDE (n=79)                   |                           |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|------------------------------|---------------------------|
|                            | pré                           | durante                       | pré           | durante       | pré                          | durante                   |
| <b>GER (kcal)</b>          | 2336 ±712                     | 2203 ± 660                    | 2153 ±604     | 2144 ±590     | 2025 ±691                    | 1939±672                  |
| <b>VT (ml)</b>             | 532 ±77                       | 515±99                        | 534±141       | 561±140       | 521±118                      | 523±109                   |
| <b>Vm (l/min)</b>          | 8,2±2,9                       | 8,9±2,7                       | 9,4± 2,8      | 10±3          | 8±2,7                        | 8,3±2,8                   |
| <b>Freq (resp/min)</b>     | 16±4                          | 17±5                          | 18±5          | 19±6          | 15±4                         | 16±5                      |
| <b>PEEP</b>                | 6±1                           | 6±1                           | 6±1           | 6±2           | 6±2                          | 6±2                       |
| <b>FIO2</b>                | 38±10                         | 37±11                         | 37±10         | 37±10         | 41±12                        | 42±11                     |
| <b>DVA (mcg/kg/min)</b>    | 0,23 (0,18-0,82) <sup>a</sup> | 0,13 (0,04-0,75) <sup>b</sup> | 0,03 (0-0,12) | 0,03 (0-0,15) | 0,54 (0,4-0,92) <sup>a</sup> | 0,68 (0,4-1) <sup>b</sup> |
| <b>Uso de sedativo (%)</b> | 45 (75)                       | 42 (70)                       | 88 (58)       | 87(58)        | 69 (87)                      | 70 (88)                   |
| <b>Temperatura (°C)</b>    | 37,5±1,3                      | 36,9±0,8                      | 37,6±0,9      | 37,5±0,8      | 37,9±0,8                     | 37,9±0,7                  |

GER- Gasto energético de repouso, VT- volume corrente total, Vm- volume minuto, Freq- frequência respiratória, PEEP- pressão positiva expiratória final, FIO<sub>2</sub>- fração inspirada de oxigênio, DVA- droga vasoativa (noradrenalina).

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  quando comparado com o momento pré HDc

<sup>b</sup>  $p < 0,05$  quando comparado com o momento durante das outras modalidades

## 4 Discussão

O objetivo do suporte nutricional no paciente crítico com LRA em UTI é fornecer calorias e nutrientes suficientes para atenuar a perda de massa muscular e prevenir deficiências, sem agravar transtornos metabólicos. Dessa forma, a correta estimativa das necessidades nutricionais se faz necessária e o padrão ouro para medida de gasto energético é a CI.

O presente estudo teve como objetivo avaliar se a medida do GER pela CI é alterada pelo procedimento dialítico, comum em pacientes com LRA grave. Avaliamos as modalidades intermitentes de HDe e HDc e a modalidade contínua de DP (DPAV) e observamos que não houve diferença significativa entre a medida de GER aferida antes e durante o procedimento.

Estudos feitos na década de 70 e 80 foram a base para que *guidelines* contraindicassem a CI durante o procedimento dialítico, visto que, pode haver alterações nas concentrações de  $VO_2$  e  $VCO_2$ , devido a correção da acidose, a remoção de  $CO_2$  pelo dialisato, entre outros mecanismos, alterando assim a medida do GER (14,15).

A alteração no  $VO_2$  durante a diálise é questão controversa.  $VO_2$  foi encontrado diminuído (19,20), inalterado (21–23) ou aumentado (24–26) durante HD e DP(27). Discrepâncias também existem quanto ao  $VCO_2$  (21,25,26,28). A totalidade de estudos antigos e com resultados ambíguos tornam imprecisa a afirmação de que não se deve utilizar a CI durante o procedimento dialítico.

Um estudo mais recente avaliou o GER durante a hemodiálise em pacientes com doença renal crônica e observou aumento significativo no gasto energético durante a sessão de diálise e nas subsequentes 2 horas quando comparado com período pré dialítico (7 e 12%, respectivamente). Os autores também mostraram que as taxas de proteólise muscular foram significativamente aumentados durante a HD e concluíram que, uma vez que a síntese e quebra de proteínas são processos que necessitam de energia, parte desse aumento de energia pode ser devido ao aumento do *turnover* proteico(29).

Desse modo, o tipo de terapia renal substitutiva (TRS) prescrito pode impactar a perda de aminoácidos e peptídeos, e conseqüentemente, o GER (5,30,31). Diferente dos resultados de Ikizler e col. (29), o presente estudo mostrou que o GER foi mantido durante os procedimentos dialíticos. Essa ausência de diferença entre o momento durante e pré diálise em nossos pacientes, mesmo sendo processos catabólicos, pode ser devido ao fato de que durante a doença crítica, a degradação de proteínas já está acentuadamente aumentada (32,33), assim, o catabolismo já está aumento mesmo fora da diálise. Além disso, no estudo de Ikizler e col. (29)

os pacientes foram mantidos em jejum durante toda a avaliação, o que pode explicar esse turnover proteico aumentado e o consequente aumento do GER.

Além da possível alteração nas trocas gasosas, o procedimento dialítico pode afetar a produção e remoção de calor de várias maneiras. Em primeiro lugar, existe uma troca de calor entre o sangue e o dialisato. Mudanças na dissipação de calor da superfície da pele devido a mudanças na sua perfusão também são importantes. Finalmente, um aumento da produção de calor durante a HD foi proposto, o que também contraindicaria a medida de CI durante o procedimento. Porém, poucos e controversos estudos têm avaliado o efeito térmico da HD sobre o GER (34,35).

Horáček e colaboradores (34) avaliaram o GER durante HD isotérmica, a qual mantém a temperatura corporal constante durante o procedimento, e termoneutra, na qual pacientes com DRC, e observaram que em nenhuma das duas modalidades houve aumento do GER durante o tratamento dialítico. Já Cadena e colaboradores (35) avaliaram o GER durante diferentes modalidades térmicas de hemodiafiltração e observaram aumento do GER durante a hemodiafiltração isotérmica, e nenhuma alteração durante a termoneutra.

Avaliando a TRS contínua em pacientes sépticos, Rokyta e colaboradores (36) observaram diminuição do GER medido durante a TSR contínua com fluido de substituição “frio”(mantido a 20°C) comparado com fluido de substituição aquecido a 37° C [2010 (1606-2220) vs 2050 (1798- 2515) Kcal, respectivamente ]. Em nossa modalidade de HDe também é utilizado dialisato com a temperatura baixa (35,5° C), visando prevenir hipotensão, porém essa temperatura não é tão baixa como do estudo descrito acima, o que pode explicar parcialmente a ausência de diferença no GER encontrado no nosso estudo durante essa modalidade.

Variáveis que poderiam alterar a medida do GE, como parâmetros ventilatórios (37,38), uso de sedativo (39), temperatura corporal (40), e DVA (noradrenalina) permaneceram iguais durante os dois momentos, em todas as modalidades dialíticas. Essa estabilidade dos parâmetros avaliados, em nossos pacientes durante a dialise, pode explicar a não alteração da medida do GER. Os procedimentos dialíticos modernos visam menores alterações nos parâmetros respiratórios e cardiovasculares de pacientes críticos, podendo assim não ter efeito no GER.

O estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, não foram incluídos pacientes em TRS contínua, como a hemodiafiltração e hemofiltração venovenosa contínua, e devido a suas particularidades, os dados não podem ser extrapolados para pacientes submetidos a elas. O estudo foi realizado em um único centro, o que também caracteriza uma limitação. Apesar disso, apresentamos um número amostral consistente, com 290 sessões de dialise avaliadas,

sendo esse estudo, no nosso conhecimento, o primeiro a avaliar a interferência de diferentes modalidades dialíticas na medida de CI em pacientes críticos.

Como conclusão, as modalidades de HDc, HDe e DPAV não alteraram o GER, podendo a CI ser realizada durante o procedimento dialítico. Não houve diferença entre parâmetros ventilatórios, uso de sedativos, temperatura corporal e uso de noradrenalina (DVA) nesses dois momentos. Assim, a contraindicação da medida de CI nessas modalidades não parece adequada.

Mais estudos são necessários para avaliar o GER durante a TRS contínua, e sua real interferência na medida de CI, visando o melhor aconselhamento nutricional para pacientes críticos com LRA grave.

## **5 Agradecimentos**

Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 2013/00315-1.

## 6 Referências Bibliográficas

1. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7–20.
2. Hanna J, Nichol A. Acute renal failure and the critically ill. *Anaesth Intensive Care Med*. 2012;13(4):166–70.
3. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr*. 2006;25(1):37–44.
4. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):581–93.
5. McCarthy MS, Phipps SC. Special nutrition challenges: current approach to acute kidney injury. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):56–62.
6. Berbel MN, Góes CR, Balbi AL, Ponce D, et al. Nutritional parameters are associated with mortality in acute kidney injury. *Clinics*. 2014;69(7):476–82.
7. Japur CC, Monteiro JP, Marchini JS, Garcia RWD, Basile-Filho A. Can an adequate energy intake be able to reverse the negative nitrogen balance in mechanically ventilated critically ill patients? *J Crit Care*. 2010;25(3):445–50.
8. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2013;381(9864):385–93.
9. Schlein KM, Coulter SP. Best practices for determining resting energy expenditure in critically ill adults. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):44–55.
10. Haugen HA, Chan L-N, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):377–88.
11. Singer P, Singer J. Clinical Guide for the Use of Metabolic Carts: Indirect Calorimetry-No Longer the Orphan of Energy Estimation. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(1):30–8.
12. Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, Fluck RJ, Taal MW. National trends in acute kidney injury requiring dialysis in England between 1998 and 2013. *Kidney Int*. 2015;88(5):1161–9.
13. Hsu RK, McCulloch CE, Heung M, Saran R, Shahinian VB, Pavkov ME, et al. Exploring Potential Reasons for the Temporal Trend in Dialysis-Requiring AKI in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):14–20.
14. Blumberg A, Keller G. Oxygen consumption during maintenance hemodialysis. *Nephron*. 1979;23(6):276–81.

15. Mault JR, Dechert RE, Bartlett RH, Swartz RD, Ferguson SK. Oxygen consumption during hemodialysis for acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1982;28:510–3.
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70.
18. Brito GA, Balbi AL, Abrão JMG, Ponce D. Long-term outcome of patients followed by nephrologists after an acute tubular necrosis episode. *Int J Nephrol*. 2012;2012:361528.
19. Dolan MJ, Whipp BJ, Davidson WD, Weitzman RE, Wasserman K. Hypopnea Associated with Acetate Hemodialysis: Carbon Dioxide-Flow-Dependent Ventilation. *N Engl J Med*. 1981;305(2):72–5.
20. Faro S, Stabile C, Lopes dos Santos M, Romaldini H, Ratto OR. Central venous blood composition and the pulmonary ventilation during hemodialysis. *Nephron*. 1985;41(1):45–9.
21. Carlon GC, Campfield PB, Goldiner PL, Turnbull AD. Hypoxemia during hemodialysis. *Crit Care Med*. 1979;7(11):497–9.
22. Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD. The Mechanisms of Arterial Hypoxemia during Hemodialysis. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(5):780–4.
23. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, Smith RT, Narins RG, Sullivan SF. Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis. *J Appl Physiol*. 1981;50(2):259–64.
24. Hunt JM, Chappell TR, Henrich WL, Rubin LJ. Gas exchange during dialysis. Contrasting mechanisms contributing to comparable alterations with acetate and bicarbonate buffers. *Am J Med*. 1984;77(2):255–60.
25. Vaziri ND, Wilson A, Mukai D, Darwish R, Rutz A, Hyatt J, et al. Dialysis hypoxemia. Role of dialyzer membrane and dialysate delivery system. *Am J Med*. 1984;77(5):828–33.
26. Symreng T, Flanigan MJ, Lim VS. Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int*. 1992;41(4):1064–9.
27. Fabris A, Biasioli S, Chiaramonte C, Feriani M, Pisani E, Ronco C, et al. Buffer metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): relationship with respiratory dynamics. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1982;28:270–5.
28. Lim VS, Bier DM, Flanigan MJ, Sum-Ping ST. The effect of hemodialysis on protein metabolism. A leucine kinetic study. *J Clin Invest*. 1993;91(6):2429–36.

29. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, Levenhagen DK, Farmer K, Hakim RM, et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2002;282(1):E107–16.
30. UMBER A, Wolley MJ, Golper TA, Shaver MJ, Marshall MR. Amino acid losses during sustained low efficiency dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Nephrol.* 2014;81(2):93–9.
31. Schmidt JJ, Hafer C, Spielmann J, Hadem J, Schönenberger E, Schmidt BMW, et al. Removal characteristics and total dialysate content of glutamine and other amino acids in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2014;126(1):62–6.
32. Cheatham ML, Safcsak K, Brzezinski SJ, Lube MW. Nitrogen balance, protein loss, and the open abdomen. *Crit Care Med.* 2007;35(1):127–31.
33. Rooyackers O, Kouček-Zadeh R, Tjäder I, Norberg Å, Klaude M, Wernerman J. Whole body protein turnover in critically ill patients with multiple organ failure. *Clin Nutr.* 2015;34(1):95–100.
34. Horáček J, Sulková SD, Fořtová M, Lopot F, Kalousová M, Sobotka L, et al. Resting energy expenditure and thermal balance during isothermic and thermoneutral haemodialysis—heat production does not explain increased body temperature during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(12):3553–60.
35. Cadena M, Medel H, Rodriguez F, Flores P, Mariscal A, Franco M, et al. Isothermic vs thermoneutral hemodiafiltration evaluation by indirect calorimetry. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008;2008:719–22.
36. Rokyta R, Matejovic M, Krouzecky A, Opatrny K, Ruzicka J, Novak I. Effects of continuous venovenous haemofiltration-induced cooling on global haemodynamics, splanchnic oxygen and energy balance in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(3):623–30.
37. Frankenfield DC, Omert LA, Badellino MM, Wiles CE, Bagley SM, Goodarzi S, et al. Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994;18(5):398–403.
38. Faisy C, Guerot E, Diehl J-L, Labrousse J, Fagon J-Y. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):241–9.
39. Terao Y, Miura K, Saito M, Sekino M, Fukusaki M, Sumikawa K. Quantitative analysis of the relationship between sedation and resting energy expenditure in postoperative patients. *Crit Care Med.* 2005;31(3):830–3.
40. Bruder N, Raynal M, Pellissier D, Courtinat C, François G. Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head-injured patients. *Crit Care Med.* 1998;26(3):568–72.

*Capítulo III: Artigo “Avaliação dos fatores associados ao hiper e hipometabolismo em pacientes com lesão renal aguda grave”*

---

---



## Resumo

A lesão renal aguda (LRA) é condição frequente e grave nos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI). A mortalidade é elevada, podendo ser maior que 50% e a presença hipermetabolismo pode ser um dos fatores relacionados a esse pior prognóstico. Este estudo de coorte prospectivo teve como objetivo avaliar o gasto energético de repouso (GER) de pacientes com LRA grave, internados em UTI, por meio da calorimetria direta (CI) e identificar fatores clínicos associados à categorização do metabolismo. Foram avaliados pacientes admitidos em UTI com diagnóstico de LRA e no momento da indicação dialítica. O GER foi medido pela CI e o GE basal (B) estimado pela equação de Harris- Benedict. Hipermetabolismo foi considerado quando relação  $GER/GEB > 1,3$  e hipometabolismo quando  $GER/GEB < 0,9$ . Também foram avaliadas variáveis potencialmente associadas ao GE. As diferentes categorias do metabolismo foram comparadas pelo teste ANOVA, com post hoc Tukey ou *Kruskal-Wallis* com *post Hoc Dunn*, e teste Qui-Quadrado. A associação com hipermetabolismo e hipometabolismo foi analisada pelo teste de regressão logística múltipla, com método de seleção *Forward*. Para a comparação entre os sobreviventes e não sobreviventes, foi utilizado *test t Student* ou *Mann-Whitney*, além de regressão de Cox. Também foram feitas curvas de sobrevida de *Kaplan Meier* com teste de *Log rank*. Foram avaliados 124 pacientes. A média de idade dos pacientes foi de  $61,08 \pm 16,6$  anos e 69% eram do sexo masculino. Segundo a categorização do GER, 64 pacientes estavam hipermetabólicos (62%), 42 estavam normometabólicos (34%) e 18 hipometabólicos (14%). Na análise de regressão logística múltipla, dose de DVA e idade associaram-se independentemente com a presença de hipermetabolismo, enquanto apenas o peso associou-se ao hipometabolismo. A análise de sobrevida em 28 dias não apresentou associação com a categorização do metabolismo, e sim com DVA e ingestão proteica. Como conclusão, os pacientes com LRA grave são, na maioria, hipermetabólicos, e a presença do hipermetabolismo associou-se com menor idade e maior dose de DVA. Foram identificados como fatores associados ao óbito menor ingestão proteica e maior dose de DVA, enquanto o hiper e hipometabolismo não se associaram ao risco de morte.

## 1 Introdução

O desenvolvimento da lesão renal aguda (LRA) é condição frequente e grave nos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI). A mortalidade em curto prazo é elevada, podendo ser maior que 50%, e associa-se com a gravidade da LRA (1,2).

Comumente, a LRA é parte de condição clínica mais complexa, como sepse, falência de múltiplos órgãos, choque, trauma ou cirurgias de alto risco, que resulta em alterações no metabolismo e catabolismo. Somado a isso, a própria falência renal também está associada a grandes mudanças no metabolismo de substratos e composição corporal. Assim, tanto a presença de doença grave quanto a perda da função homeostática renal são fatores associados a distúrbios hormonais e metabólicos que aumentam a morbimortalidade nesses pacientes (3,4).

As maiores alterações metabólicas da LRA incluem acidose metabólica, azotemia, desequilíbrio eletrolítico e resposta glicêmica alterada. Estas mudanças são resultado da combinação do aumento da produção e diminuição da depuração de resíduos metabólicos, citocinas e hormônios catabólicos, e a um fornecimento insuficiente de nutrientes(5).

Embora LRA grave seja acompanhada por alterações no metabolismo e um processo catabólico, ela por si só não parece aumentar o gasto energético (GE) significativamente (6,7). Estudo da década de 90 observou um GE medido aproximadamente 30 % maior do que o GE basal de indivíduos saudáveis, e esse aumento foi obtido somente nos pacientes com LRA e sepse (7), sendo que a LRA não associada à sepse, não alterou o GE. Um estudo mais recente de nosso grupo observou que o GE de repouso (GER) medido por CI em pacientes com sepse e LRA foi semelhante aos pacientes com sepse sem LRA ( $1824,37 \pm 751,74$  kcal vs  $1909,12 \pm 565,46$  kcal, respectivamente,  $p=0,63$ ), reforçando que a LRA não altera o GER em pacientes sépticos(8).

É importante lembrar que o GE nestes pacientes pode ser afetado pelas condições coexistentes como febre e sepse, e pelo tratamento, como administração de drogas sedativas e bloqueadores neuromusculares (9), assim, o GE é dependente da gravidade da doença de base, do seu próprio tratamento e do insulto metabólico existente (4).

Hipermetabolismo, bem como hipometabolismo são observados em pacientes críticos(10). Durante deterioração clínica, por exemplo, no choque séptico, o GE diminui. Por outro lado, durante a recuperação da sepse, o GE pode aumentar em mais de 60%(11). Assim, o GE varia de acordo com o estágio da doença e pode ser um parâmetro útil de estágio clínico.

A fase inicial pós trauma é chamada de fase *ebb*, caracteriza-se pela instabilidade hemodinâmica, hipometabolismo, glicólise anaeróbia com a produção de lactato e diminuição

da temperatura que pode ser relacionado com um mecanismo trófico celular primitivo. Esta fase caracteriza-se por instabilidade hemodinâmica e está descrito na literatura clássica sobre o trauma como o período de choque(12). A fase de ebb, dura aproximadamente 24-48 h, e é seguida pela fase *flow*, caracterizada por aumento do gasto de energia (hipermetabolismo) e degradação dos tecidos (catabolismo)(13).

Hipermetabolismo é complicação mediada pelo sistema imune, que é afetada por rompimento do tecido danificado e/ou a entrada do microrganismo patógeno ou de suas toxinas na corrente sanguínea, e a resposta do corpo, tais como liberação de hormônios e citocinas. Devido a esse quadro, pacientes hipermetabólicos frequentemente tem uma mortalidade mais alta do que pacientes metabolicamente normais (10,14,15).

Há uma lacuna na literatura sobre o GE de pacientes com LRA, e até o presente momento, nenhum estudo avaliou a presença do hipermetabolismo, e as condições clínicas que poderiam estar relacionadas a essa situação, nesses pacientes. Com isso, o presente estudo tem como objetivo avaliar o GER de pacientes com LRA grave, internados em UTI, por meio da CI e identificar fatores clínicos associados à categorização do metabolismo.

## 2 Metodologia

### 2.1 Pacientes

Estudo tipo coorte prospectivo que avaliou pacientes maiores de 18 anos, internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e acompanhados pelo Grupo da LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica, de março de 2013 a dezembro de 2015.

Foram incluídos pacientes admitidos em UTI com diagnóstico de LRA estágio 3 de acordo com os critérios do KDIGO 2012 (16), com indicação dialítica (16), quadro clínico sugestivo de Necrose Tubular Aguda (NTA)(17) e em ventilação mecânica.

Pacientes que apresentavam LRA de outras etiologias, doença renal crônica estádios 4 e 5 e transplantados renais foram excluídos. O cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pelo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (18) considerando para o cálculo a creatinina basal do paciente, definida como o valor de creatinina sérica obtido mais recentemente antes da internação, não antecedendo 12 meses da hospitalização (19). Se esse valor fosse desconhecido ou obtido 12 meses antes da internação, foi considerada creatinina

basal o menor valor observado durante o acompanhamento. Também foram excluídos pacientes com LRA estádios 1, 2 ou 3 sem indicação dialítica, aqueles que tinham fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) maior que 0,60; pressão positiva expiratória final (PEEP) > 10 cm H<sub>2</sub>O; presença de agitação; uso bloqueadores neuromusculares; vazamento de ar no circuito do ventilador, ao redor do *cuff* do tubo endotraqueal, ou a partir de uma fístula broncopleurálica. Esses foram critérios de exclusão por levarem a imprecisão na medida de GER pela CI(20).

O protocolo foi iniciado no momento da indicação do procedimento dialítico, e o paciente foi acompanhado até alta hospitalar por recuperação da função renal ou óbito. A CI foi realizada no dia da indicação dialítica, antes do procedimento ser iniciado.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (protocolo 4383/2012). O termo de consentimento foi assinado pelo responsável legal do participante antes da entrada no estudo.

## **2.2 Medida de gasto energético**

O GER foi medido devido a impossibilidade de conseguir as condições para medir o GEB de pacientes críticos. Para garantir a medida do GER, o paciente necessitava estar em posição supina e em repouso durante pelo menos 30 minutos antes da medição; em ambiente de termoneutralidade durante pelo menos 30 minutos antes e durante a medição; não ter usado analgésicos e sedativos adicionais dentro de 30 minutos do início da CI; sem procedimentos dentro de 60 minutos do início da CI; sem anestesia geral no prazo de 8 horas do início da CI; e a nutrição parenteral e/ou enteral continuados durante o período de coleta de dados.

CI foi realizada utilizando o aparelho QUARK RMR (Cosmed, Roma, Itália). O calorímetro foi calibrado antes de cada utilização. O exame tinha duração média de 30 minutos. Desejava-se que os pacientes alcançassem o estado de equilíbrio durante o teste. O estado de equilíbrio foi definido como uma variabilidade de <10% nas medições de consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ), e <5% no quociente respiratório de minuto a minuto.

Além do GER também foram avaliadas variáveis potencialmente associadas ao GE, como parâmetros clínicos (temperatura corporal, uso de noradrenalina e presença de sedação contínua); laboratoriais (ureia e creatinina séricas, proteína C reativa -PCR, contagem total de linfócitos); ventilatórios (volume minuto, volume corrente total, PEEP,  $FIO_2$ ), dietéticos

(ingestão calórica e proteica) além da avaliação do catabolismo proteico, feita através do cálculo do aparecimento de nitrogênio ureico (UNA) e balanço nitrogenado (BN) segundo Drum(21).

### 2.3 *Categorização do metabolismo*

Existem várias classificações de hiper/hipometabolismo na literatura (10,15,22–24). Visto que já foi descrito que pacientes com LRA e sepse podem ter o GER aproximadamente 30% maior, e nossa população é na maioria séptica, consideramos mais adequada a definição de Brandi e colaboradores (15,22). Assim, GEB foi estimado pela fórmula de Harris -Benedict (25) e considerado hipermetabolismo quando o GER mensurado pela CI fosse maior do que 30% do metabolismo basal, estimado pela fórmula. Já hipometabolismo foi considerado quando o GER mensurado fosse 10% menor do que o valor previsto do metabolismo basal (22,26).

- Formula de Harris Benedict:
  - Homem:  $[66.5 + (13.8 \times \text{peso}) + (5 \times \text{estatura}) - (6.8 \times \text{idade})] \times 1.5$
  - Mulher:  $[655 + (9.6 \times \text{peso}) + (1.8 \times \text{estatura}) - 4.7 \times \text{idade}] \times 1.5$

Para o cálculo a estatura (cm) do paciente foi medida na admissão na UTI, quando possível, ou foi usado o valor documentado no registro médico. O peso (kg) foi medido usando camas hospitalares calibradas, na admissão, na maioria dos pacientes. Se o paciente apresentava edema no momento da medida, de acordo com a avaliação médica, o peso habitual do paciente foi perguntado aos familiares, e usado como peso real para fórmula.

### 2.4 *Análise estatística*

Os resultados foram descritos por mediana e intervalo interquartilico ou média e desvio padrão e as diferentes categorização do metabolismo foram comparadas pelo teste ANOVA, com post hoc Tukey ou Kruskal-Wallis com post Hoc Dunn, e teste Qui-Quadrado, de acordo com características de distribuição e normalidade. Após o teste univariado, as variáveis com diferença significantes entre as categorias de metabolismo foram analisadas em regressão logística múltipla, com método de seleção Forward, para avaliar quais parâmetros se correlacionavam independentemente com a presença de hiper e hipometabolismo.

Para a comparação entre os sobreviventes e não sobreviventes, foi utilizado test t Student ou Mann-Whitney. Após o teste univariado, as variáveis com  $p < 0,10$  foram analisadas em regressão de Cox.

A colinearidade das variáveis predictoras foi testada pela tolerância (*Tolerance*) e o Fator de Inflação da Variância (*VIF*), e se a tolerância for  $< 0,1$  e/ou o  $VIF > 4$ , então uma delas foi retirada dos modelos multivariados.

Avaliação da diferença da mortalidade em 28 dias das três modalidades de metabolismo foi realizada pela curva de sobrevivência de Kaplan Meier com teste de Log rank.

Foi adotado como estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

### 3 Resultados

Foram avaliados 124 pacientes em UTI com LRA AKIN 3 no momento de indicação do procedimento dialítico. A média de idade dos pacientes foi de  $61,08 \pm 16,6$  anos e 69% eram do sexo masculino. A etiologia da LRA foi associada à sepse na maioria dos pacientes (80%). O índice prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) médio foi de  $0,65 \pm 0,17$ . Quanto ao GER medido pela CI, a média da população estudada foi de  $2042 \pm 703$  Kcal, valor significativamente maior do que o GEB estimado pela fórmula de Harris-Benedict. A tabela 1 mostra as características clínicas da população geral estudada.

*Tabela 1- Características clínicas da população com LRA.*

| <b>Parâmetros (n=124)</b>   |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| Idade (anos)                | 61,08 ± 16,6          |
| Sexo Masculino (%)          | 86(69)                |
| LRA (%)                     |                       |
| associada a sepse           | 99 (80)               |
| isquêmica                   | 16 (13)               |
| nefrotóxica                 | 7 (5)                 |
| mista                       | 2 (2)                 |
| ATN-ISS                     | 0,65±0,17             |
| GEB (kcal)                  | 1538±350              |
| GER (kcal)                  | 2042±703 <sup>a</sup> |
| Raça (%)                    |                       |
| Branca                      | 108 (87)              |
| Parda                       | 5 (9)                 |
| Negra                       | 11 (4)                |
| Peso (kg)                   | 77,5±22,7             |
| Desfecho (%)                |                       |
| Recuperação da função renal | 21 (17)               |
| Diálise Crônica             | 12 (10)               |
| Óbito                       | 91 (73)               |

Valores mostrados em frequência, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. LRA- Lesão renal aguda, ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda. GEB- Gasto energético Basal, GER- Gasto energético de repouso.

<sup>a</sup> –  $p < 0,001$ , quando comparado ao GEB estimado pela fórmula.

Segundo a categorização do GER, 64 pacientes estavam hipermetabólicos (62%), 42 estavam normometabólicos (34%) e 18 hipometabólicos (14%) no momento da indicação dialítica. A tabela 2 mostra as características dos pacientes nas diferentes categorias do GE. Os pacientes das diferentes categorias foram semelhantes quanto ao sexo, idade, etiologia da LRA, diagnóstico principal e desfecho.

Foi observada diferença entre os grupos quanto ao peso, que foi maior nos pacientes hipometabólicos ( $73,8 \pm 19,7$  kg no grupo hipermetabólicos,  $75,3 \pm 16$  Kg no grupo normometabólicos e  $96,2 \pm 35,6$  kg no grupo hipometabólicos,  $p < 0,001$ ). Os grupos também diferiram quanto a temperatura corporal e dose de droga vasoativa (noradrenalina), as quais foram maiores nos pacientes hipermetabólicos quando comparados aos normometabólicos [ $37,9 \pm 1^\circ\text{C}$  no grupo hiper,  $37,5 \pm 0,88^\circ\text{C}$  no normo e  $37,6 \pm 0,93^\circ\text{C}$  no hipometabólico,  $p = 0,04$  e  $0,28$  ( $0,10$ - $0,77$ ) mcg/kg/min nos pacientes hiper,  $0,12$  ( $0,02$ - $0,23$  mcg/kg/min) no normo e  $0,15$  ( $0,08$ - $0,6$ ) mcg/kg/min no hipometabólicos,  $p = 0,02$ ).

O GER foi significativamente diferente nos três grupos e apesar do peso e do GEB maior nos pacientes hipometabólicos, a média do GER foi maior nos pacientes hipermetabólicos ( $2500 \pm 616$  kcal), seguido pelos pacientes normometabólicos ( $1699 \pm 298$  kcal) e os hipometabólicos apresentaram o menor GER ( $1214 \pm 381,5$  kcal).

Os grupos também diferiam quanto ao catabolismo proteico avaliado pela UNA e BN. Os pacientes hipermetabólicos apresentaram-se menos catabólicos, quando comparados com o grupo normometabólicos [UNA de  $11,2$  ( $7,01$ ;  $15,3$ )g versus  $18,44$  ( $10,4$ ;  $23,9$ )g, respectivamente,  $p = 0,04$ ; BN de  $-4,45$  ( $-8,4$ ;  $1,88$ )g versus  $-8,4$  ( $-17,8$ ;  $-4,1$ )g, respectivamente,  $p = 0,02$ ].

Os grupos não apresentaram diferença quanto a ingestão calórica, enquanto a ingestão proteica foi significativamente menor no grupo hipometabólico.

Posteriormente, foram analisadas as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa na análise univariada para a ocorrência de hipermetabolismo e hipometabolismo. O resultado da regressão logística múltipla encontra-se nas tabelas 3 e 4. Idade e dose de DVA apresentaram-se independentemente associadas ao hipermetabolismo, e somente o peso se associou independentemente ao hipometabolismo.

Tabela 2- Características dos pacientes com LRA grave divididos por categorização do metabolismo.

| Parâmetros                  | Hipermetabólicos<br>N=64        | Normometabólicos<br>N=42 | Hipometabólicos<br>N=18 |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Idade (anos)                | 59,5±16,5                       | 63,9±17,6                | 60±14,6                 |
| Sexo Masculino (%)          | 39(61)                          | 33(78,6)                 | 14(78)                  |
| ATN-ISS                     | 0,62±0,17                       | 0,68 ±0,16               | 0,61± 0,23              |
| Ureia sérica (mg/dl)        | 177±74                          | 188 ±84                  | 169±78                  |
| Creatinina sérica(mg/dl)    | 4±2,2                           | 5±2                      | 4,5±2,2                 |
| PCR (mg/dl)                 | 24,9±13,8                       | 26±15,3                  | 28,5±14,2               |
| CTL (mm3)                   | 18650 (12300-22400)             | 13500 (11400-22300)      | 19350 (13300-27900)     |
| Peso (Kg)                   | 73,8±19,7                       | 75,3±16                  | 96,2±35,6 <sup>a</sup>  |
| BN (g/dia)                  | -4,45 (-8,4; 1,88) <sup>b</sup> | -8,4 (-17,8; -4,1)       | -6,5 (-22; -2,58)       |
| UNA (g/dia)                 | 11,2 (7,01; 15,3) <sup>b</sup>  | 18,44 (10,4; 23,9)       | 11,2 (4,87; 22)         |
| GER (Kcal)                  | 2500±616 <sup>a</sup>           | 1699±298 <sup>a</sup>    | 1214±381,5 <sup>a</sup> |
| GEB (Kcal)                  | 1464±289                        | 1520±275                 | 1840±523 <sup>a</sup>   |
| Ingestão calórica (kcal/d)  | 580 (0-1500)                    | 550 (0-1250)             | 0 (0-1050)              |
| Ingestão proteica (g/d)     | 34,7 (0-85,2)                   | 23,2 (0-76,8)            | 0 (0-37,5) <sup>a</sup> |
| Vm (l/min)                  | 8,8±2,9                         | 8,2±2,2                  | 8±2                     |
| Freq (respirações/min)      | 16,8±4,7                        | 15,4±3,3                 | 15± 3,8                 |
| PEEP                        | 6±2                             | 6±1                      | 7±2                     |
| FIO <sub>2</sub>            | 40±12                           | 38±11                    | 44±12                   |
| DVA (mcg/kg/min)            | 0,28 (0,10-0,77) <sup>b</sup>   | 0,12 (0,02-0,23)         | 0,15 (0,08-0,6)         |
| Uso de Sedação (%)          | 50 (78)                         | 31 (73,8)                | 16 (89)                 |
| Temperatura (°C)            | 37,9± 1 <sup>b</sup>            | 37,5±0,88                | 37,6± 0,93              |
| Etiologia LRA (%)           |                                 |                          |                         |
| Associada a sepse           | 54(84)                          | 31 (74)                  | 14 (78)                 |
| Isquêmica                   | 7 (11)                          | 7 (17)                   | 3 (17)                  |
| Nefrotóxica                 | 3 (5)                           | 3 (7)                    | 0                       |
| Mista                       | 0                               | 1 (2)                    | 1 (5)                   |
| Diagnóstico principal (%):  |                                 |                          |                         |
| DCV                         | 20 (31)                         | 15 (36)                  | 5 (28)                  |
| Sepse, sepse grave, choque  | 33 (52)                         | 18 (43)                  | 8 (44)                  |
| Neoplasia                   | 5 (8)                           | 3 (7)                    | 1 (5)                   |
| Hepatopatias                | 4 (6)                           | 2 (5)                    | 3 (17)                  |
| Trauma                      | 2 (3)                           | 4 (9)                    | 1 (5)                   |
| Desfecho (%)                |                                 |                          |                         |
| Recuperação da Função renal | 15 (23)                         | 3(7)                     | 3(17)                   |
| Diálise Crônica             | 6 (10)                          | 6(14)                    | 0                       |
| Óbito                       | 43 (67)                         | 33(79)                   | 15(83)                  |

Valores mostrados em frequência, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda, PCR- proteína C reativa, CTL- Contagem total de leucócitos, BN-balanço nitrogenado, UNA- Aparecimento de nitrogênio ureico, GEB- Gasto energético Basal, GER- Gasto energético de repouso, Vm- volume minuto, Freq- frequência respiratória, PEEP- pressão positiva expiratória final, FIO<sub>2</sub>- fração inspirada de oxigênio, DVA- droga vasoativa, DCV- doença cardiovascular.

<sup>a</sup> – p<0,05, quando comparado à outras categorias de metabolismo; <sup>b</sup> – p<0,05, quando comparado com normometabólico;



Tabela 3- Análise multivariada das variáveis associadas ao hipermetabolismo nos pacientes com LRA grave

|                                 | OR    | 95% IC |        | p            |
|---------------------------------|-------|--------|--------|--------------|
| <b>Ingestão calórica (kcal)</b> | 1,000 | 0,999  | 1,001  | 0,563        |
| <b>BN (g/dia)</b>               | 1,035 | 0,964  | 1,111  | 0,345        |
| <b>Creatinina(mg/dl)</b>        | 0,933 | 0,696  | 1,250  | 0,642        |
| <b>Peso (Kg)</b>                | 0,983 | 0,954  | 1,013  | 0,271        |
| <b>DVA (mcg/kg/min)</b>         | 6,493 | 1,187  | 35,515 | <b>0,031</b> |
| <b>Temperatura (°C)</b>         | 0,781 | 0,411  | 1,483  | 0,450        |
| <b>Idade (anos)</b>             | 0,960 | 0,921  | 0,999  | <b>0,046</b> |
| <b>Sexo( Masculino)</b>         | 0,299 | 0,085  | 1,057  | 0,061        |

DVA- droga vasoativa, BN- Balanço Nitrogenado

Tabela 4- Análise multivariada das variáveis associadas ao hipometabolismo nos pacientes com LRA grave

|                                 | OR    | 95 % IC |        | p            |
|---------------------------------|-------|---------|--------|--------------|
| <b>Idade (anos)</b>             | 0,989 | 0,928   | 1,053  | 0,720        |
| <b>Peso (kg)</b>                | 0,960 | 0,923   | 0,999  | <b>0,045</b> |
| <b>DVA (mcg/kg/min)</b>         | 0,551 | 0,093   | 3,248  | 0,510        |
| <b>Temperatura (°C)</b>         | 1,232 | 0,514   | 2,957  | 0,640        |
| <b>Creatinina (mg/dl)</b>       | 0,963 | 0,618   | 1,500  | 0,867        |
| <b>BN (g/dia)</b>               | 0,961 | 0,867   | 1,064  | 0,443        |
| <b>Ingestão calórica (kcal)</b> | 1,001 | 0,999   | 1,002  | 0,384        |
| <b>Sexo( masculino)</b>         | 5,210 | 0,455   | 59,706 | 0,185        |

DVA- droga vasoativa, UNA- BN- Balanço Nitrogenado

Setenta e três por cento dos pacientes foram a óbito no período de 28 dias após a realização da CI. Os pacientes que não sobreviveram eram mais idosos ( $53,73 \pm 18,8$  anos versus  $63,75 \pm 15$  anos,  $p=0,02$ ), estavam em uso de maior dose de DVA [ $0,08$  (0; 0,20) mcg/kg/min versus  $0,23$ (0,1;0,8) mcg/kg/min,  $p<0,001$ ], apresentaram maior temperatura corporal ( $37,4 \pm 0,6$  °C versus  $37,8 \pm 1$  °C,  $p=0,04$ ) e menor creatinina sérica ( $5,35 \pm 2,8$ mg/dl versus  $4,10 \pm 1,8$ mg/dl,  $p=0,004$ ), além de menor ingestão calórica e proteica [ $840$  (0-1536) versus  $0$  (0-1220) kcal e  $64$  (0-89,6) versus  $0$  (0-73)gramas, respectivamente,  $p=0,03$ ] quando comparados com os sobreviventes no momento da realização do exame. As características dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes são apresentadas na tabela 5.

Após a análise multivariada, as variáveis que se associaram independentemente com óbito foram somente dose de DVA e ingestão proteica (tabela 6).

Tabela 5- Características dos pacientes com LRA grave de acordo com a sobrevivência em 28 dias

|                                               | <b>Sobreviventes<br/>N=33</b> | <b>Não sobreviventes<br/>N=91</b> | <b>P</b>         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| <b>Idade (anos)</b>                           | 53,73±18,8                    | 63,75±15                          | <b>0,002</b>     |
| <b>ANT-ISS</b>                                | 0,62±0,16                     | 0,66±0,18                         | 0,18             |
| <b>Peso (kg)</b>                              | 74,56±29                      | 78,65±23,7                        | 0,38             |
| <b>GER (Kcal)</b>                             | 2216±792                      | 1979,16±661,3                     | 0,09             |
| <b>GEB (Kcal)</b>                             | 1516±274                      | 1546±374                          | 0,67             |
| <b>DVA (mcg/kg/min)</b>                       | 0,08 (0- 0,2)                 | 0,23(0,1-0,8)                     | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>FiO<sub>2</sub></b>                        | 40,00±11                      | 40±11                             | 0,89             |
| <b>Temperatura (°C)</b>                       | 37,4±0,6                      | 37,8±1                            | <b>0,04</b>      |
| <b>Ureia (mg/dl)</b>                          | 170,48±70                     | 183,03±80,4                       | 0,43             |
| <b>Creatinina(mg/dl)</b>                      | 5,35±2,8                      | 4,10±1,8                          | <b>0,004</b>     |
| <b>CTL (mm<sup>3</sup>/dl)</b>                | 16350<br>(11450;22100)        | 17900 (12700-<br>23900)           | 0,42             |
| <b>PCR(mg/dl)</b>                             | 24,43±14                      | 26,25±14,34                       | 0,56             |
| <b>BN (g/dia)</b>                             | -6,77 (-14,66; 4,27)          | -5,84 (-15; -0,96)                | 0,58             |
| <b>UNA (g/dia)</b>                            | 17 (10; 20,4)                 | 12,6 (7,3; 19,1)                  | 0,33             |
| <b>Ingestão calórica (Kcal)</b>               | 840 (0-1536)                  | 0 (0-1220)                        | <b>0,03</b>      |
| <b>Ingestão proteica (g)</b>                  | 64 (0-89,6)                   | 0 (0-73)                          | <b>0,03</b>      |
| <b>Presença de Hipermetabolismo<br/>N (%)</b> | 21 (63,6)                     | 43 (47,3)                         | 0,24             |
| <b>Presença de hipometabolismo N<br/>(%)</b>  | 3(9,1)                        | 15(16,5)                          | 0,24             |

Valores mostrados em frequência, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartis.

ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda, GEB- Gasto energético Basal, GER- Gasto energético de repouso, DVA- droga vasoativa, FIO<sub>2</sub>- fração inspirada de oxigênio, CTL- Contagem total de leucócitos, PCR- proteína C reativa, BN-balanço nitrogenado, UNA- Aparecimento de nitrogênio ureico.

Tabela 6- Analise de regressão de Cox para associação com óbito

|                              | <b>HR</b> | <b>95,0% IC</b> | <b>p</b> |              |
|------------------------------|-----------|-----------------|----------|--------------|
| <b>Idade (anos)</b>          | 1,011     | 0,997           | 1,025    | 0,127        |
| <b>GER (kcal)</b>            | 1,000     | 0,999           | 1,000    | 0,057        |
| <b>DVA (mcg/kg/min)</b>      | 1,647     | 1,030           | 2,634    | <b>0,037</b> |
| <b>Temperatura (°C)</b>      | 1,317     | 0,998           | 1,739    | 0,052        |
| <b>Creatinina (mg/dl)</b>    | 0,905     | 0,809           | 1,012    | 0,080        |
| <b>Ingestão proteica (g)</b> | 0,993     | 0,987           | 0,999    | <b>0,032</b> |

GER- Gasto energético de repouso, DVA- droga vasoativa

Análise de sobrevivência em 28 dias mostra que não houve diferença de mortalidade entre as categorias de GER, (figura 1).

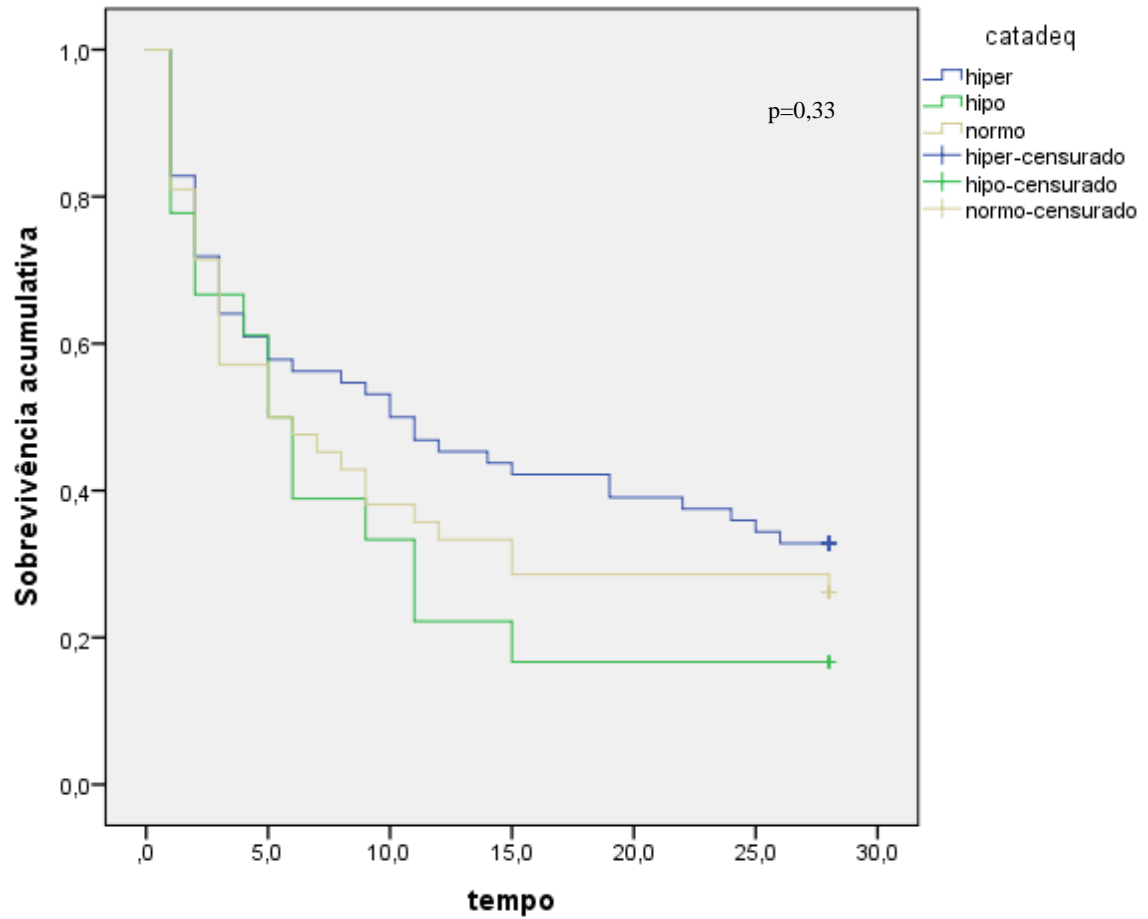


Figura 1- Análise de sobrevivência em 28 dias de Kaplan Meier para as três categorias de GE

## 4 Discussão

Em pacientes críticos, importantes mudanças ocorrem no metabolismo de energia e substrato. Teoricamente, a doença crítica pode influenciar profundamente a utilização de energia e aumentar significativamente o GER (27,28). Cerca de 35-65% dos pacientes em UTI são hipermetabólicos (29). A categorização do metabolismo ainda não havia sido estudada no paciente com LRA grave.

Não há consenso na literatura sobre o diagnóstico de hipermetabolismo, o que dificulta a comparação entre estudos. Valores de adequação do GER maiores de 110-115% são usados por alguns autores para diagnóstico de hipermetabolismo (23,24). Em nosso estudo, pacientes com GER/GEB > 1,3 foram diagnosticados com hipermetabolismo, e 62% dos pacientes se encaixaram nessa descrição. Prevalência maior desse distúrbio seria observado em nossa população se tivéssemos utilizado parâmetros mais amenos para o diagnóstico. Porém, como estudamos pacientes críticos, optamos por um valor que captasse os pacientes com um real aumento do metabolismo, já que uma menor elevação pode ser atribuída a termogênese induzida pela dieta (30,31).

Outros estudos analisando diferentes patologias também observaram alta prevalência de pacientes hipermetabólicos (15,23,24). Wu e colaboradores, avaliando pacientes sépticos em UTI, observaram que 54,8% dos pacientes tinham o GER/GEB > 1,3 (15). Dev e colaboradores ao estudarem população oncológica observaram 58% de pacientes hipermetabólicos, entretanto, esses pacientes não estavam em UTI e o diagnóstico utilizado para hipermetabolismo foi GER/GEB > 1,1(24). Parâmetros menos estritos também foram utilizados por Frankenfield e colaboradores (23), avaliando pacientes críticos em UTI, que diagnosticaram hipermetabolismo quando GER/GEB > 1,15, e provavelmente por esse motivo, obtiveram uma prevalência de 83% de metabolismo aumentado.

A associação entre idade e hipermetabolismo foi identificada no presente estudo. Quanto maior a idade, menor o risco da ocorrência de hipermetabolismo. Essa relação entre envelhecimento e diminuição do GE é bem conhecida na literatura. O envelhecimento está associado com menor massa de alguns órgãos que contribuem para o metabolismo de energia e com mudanças na massa magra corporal (redução) e no tecido adiposo (aumento) (32). Estudos têm relatado um declínio progressivo no GER de cerca de 1-2% por década, e que este declínio é explicado em grande parte pelas mudanças da composição corporal (33-36). Além disso, também tem sido sugerido que o aparecimento destas alterações do GER pode depender do sexo, grau de adiposidade e de massa magra corporal (32,37).

Maior peso se associou independentemente com a presença de hipometabolismo. Isso é visto pois a equação de Harris- Benedict, utilizando o peso real, pode não ser a melhor ferramenta para estimar o GEB em pacientes acima do peso (38,39), superestimando o GEB, e assim, categorizando esses pacientes como hipometabólicos.

Devido a isso, alguns autores sugerem usar a massa livre de gordura, em vez de peso corporal, para determinar o GE, visto que a massa magra corporal é o principal determinante do GE (29,40). No presente estudo não há avaliação da composição corporal e, dessa forma, o metabolismo pode estar superestimado, devido a maior porcentagem de massa muscular. No entanto, a avaliação da composição corporal em pacientes críticos é complexa. Utilização de dobras cutâneas tem baixa sensibilidade e especificidade, a bioimpedância não fornece uma estimativa precisa da composição corporal, devido a alterações hídricas (41,42), e outros métodos, como absorptometria de raio-X de dupla energia são elaborados e muitas vezes indisponíveis em muitos centros médicos (43). Além disso, tais métodos geralmente exigem o transporte dos pacientes, que muitas vezes é inviável em pacientes instáveis em UTI (44). Assim, a influência da massa magra ou tecido adiposo em pacientes em estado crítico ainda precisam ser elucidados.

A doença e seu tratamento podem alterar profundamente o metabolismo e aumentar significativamente o gasto de energia. As variáveis que podem resultar em aumento do GE são dor, febre e maior gravidade da resposta inflamatória (23). Em nosso estudo, o grupo hipermetabólico apresentou maior temperatura corporal, quando comparado com o grupo normometabólico, porém na análise múltipla, temperatura corporal não permaneceu como fator independente associado ao hipermetabolismo.

Algumas medicações podem alterar o GE em pacientes críticos. Sedativos e beta bloqueadores reduzem o GE (45), enquanto o efeito das DVA, como na noradrenalina, no GE ainda não foi devidamente documentado. O presente estudo observou que maior dose de DVA foi associada ao hipermetabolismo. Sob condições fisiológicas, a resposta do metabolismo às catecolaminas, resulta, principalmente, em taxa aumentada de glicólise aeróbica e liberação de glicose, a partir de glicogenólise, neoglicogênese e inibição da glicogênese mediada por insulina. Além dessa resposta hiperglicêmica, as catecolaminas tem propriedades calorigênicas, e este aumento da taxa metabólica está associada ao aumento do consumo de oxigênio, resultante, em parte, da taxa de oxidação da glicose aumentada (46,47). Sob condições patológicas, a resposta metabólica à estimulação das catecolaminas é menos previsível devido a alterações na afinidade do receptor e na cinética das drogas como resultado tanto da doença como do tratamento utilizado(46).

Apesar das variáveis temperatura corporal, gravidade da patologia e da resposta inflamatória parecerem estar associadas ao metabolismo, isso não foi observado no presente estudo. Isso pode ser devido ao fato de que a população estudada era homogênea, com predomínio de pacientes sépticos, com LRA grave e indicação de suporte renal e em ventilação mecânica, e talvez por isso, variáveis clínicas que normalmente se associam ao hipermetabolismo, possam não ter sido identificadas.

Em inúmeros estudos, a temperatura corporal, a ventilação por minuto e/ou a frequência cardíaca são preditivos da taxa metabólica (48,49,39,50). Esta lista de parâmetros fisiológicos é exatamente a mesma utilizada para definir síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS). Assim o grau de resposta inflamatória, mais do que a extensão da lesão tecidual, parece ser o determinante do hipermetabolismo (51).

Diante da associação com o estresse inflamatório, esperava-se que o hipermetabolismo poderia estar associado a pior prognóstico. Entretanto, no presente estudo, não houve associação entre GER e sobrevida em 28 dias. Apenas ingestão proteica e dose DVA associaram-se à mortalidade. Na literatura essa associação é controversa. Em pacientes críticos com sepse, Wu e colaboradores (15) observaram que a taxa de mortalidade em pacientes hipermetabólicos foi significativamente maior (35 vs 18%). No grupo de não sobreviventes deste estudo o déficit de energia foi mais intenso e difícil de corrigir, devido à instabilidade hemodinâmica, o que pode ser uma causa do pior desfecho.

Assim como no estudo de Wu e colaboradores, nosso grupo que foi a óbito apresentava menor ingestão alimentar, quando comparado aos sobreviventes. Porém o grupo hipermetabólico não mostrou maior déficit calórico e proteico, quando comparado as outras categorias de metabolismo (ao contrário, o grupo hipometabólico apresentou menor ingestão), o que poderia explicar porque não encontramos associação entre mortalidade e hipermetabolismo.

Ingestão calórica e proteica são, conhecidamente, importantes para pacientes críticos, e déficits cumulativos de ambos têm sido associados com aumento da morbidade e mortalidade nesses pacientes (52–55). Em nosso estudo ingestão proteica menor foi independentemente associada a maior risco de morte (HR=0,993; 95% IC 0,989-0,999; p=0,032). Esse mesmo resultado foi observado por Allingstrup e cols (54), que avaliaram 113 pacientes em UTI e encontraram que maior fornecimento de proteínas e aminoácidos foi associado com menor mortalidade, e não houve associação de ingestão de energia ou GER ou balanço energético ou BN com mortalidade.

Em estudo observacional multinacional recente com n de 2828 pacientes, Nicolo e colaboradores(56) também encontraram diminuição do risco de óbito com o aumento da oferta proteica em UTI. Em pacientes com LRA, benefício da maior ingestão proteica também são demonstrados na literatura. Estudo com pacientes críticos com LRA em terapia de substituição renal contínua mostrou que mesmo após ajuste para albumina e creatinina sérica, escores de gravidade (APACHE e SOFA) a ingestão proteica diária se manteve independentemente associada com mortalidade (OR = 4,62; 95% IC 1,48–14,47; p = 0,009) (57).

Também avaliamos o grau de catabolismo dos pacientes, através do BN, que se apresentou negativo em todas as categorias de metabolismo. Os pacientes hipermetabólicos apresentaram-se menos catabólicos que os grupos normo e hipometabólicos. Neste estudo, a ingestão calórica e proteica só foi avaliada no dia da medida do GER pela CI, o que pode justificar a ausência de associações entre aporte nutricional, metabolismo e desfechos clínicos.

Em pacientes com LRA grave, o BN negativo tem sido associado a pior prognóstico. Em um estudo com pacientes em TSRC(6), o BN foi diretamente associado com desfecho hospitalar (p=0.03) e para cada aumento de 1g/d no BN, a probabilidade de sobreviver aumentou 21% (p=0,03; OR= 1.211; 95% IC, 1.017,1.443). Esse benefício no desfecho com o aumento do BN também foi visto por Ponce e colaboradores, em pacientes com LRA grave tratados por diálise peritoneal (58). Dessa maneira, o BN mais negativo nos pacientes normometabólicos pode explicar a não diferença no prognóstico comparado com pacientes hipermetabólicos. Porém, mais estudos são necessários para avaliar essa hipótese.

Existem algumas limitações neste estudo. Primeiro, foi realizado estudo de coorte observacional em centro único com pacientes em UTI e com LRA grave, assim, os nossos resultados não podem ser generalizados para todos os pacientes de UTI.

Em segundo lugar, existem limitações associadas com o tamanho da amostra. Além disso, uma única medida de CI pode não caracterizar o GE desses pacientes, podendo não refletir a variabilidade diária que pode ser significativa. Estudos prévios mostraram variabilidade de 16 a 22,6% no GE medido em dias consecutivos (59,60). Para evitar a hiper ou hipoalimentação, a CI visando guiar a terapêutica nutricional deve ser realizada de modo repetido, porém, no presente estudo, a CI foi utilizada para avaliar o metabolismo dos pacientes com LRA no momento da indicação da diálise. Outra limitação é a ausência da avaliação da composição corporal. No entanto, os métodos precisos para estimar a composição corporal em pacientes críticos a beira leito são escassos, e o transporte do paciente necessário para outros métodos, pode estar associado a complicações. Quanto à avaliação do aporte nutricional, há

necessidade do acompanhamento do déficit cumulativo para analisar a associação entre ingestão e desfechos, o que será feito em um estudo futuro.

Apesar dessas limitações, este estudo é o primeiro a avaliar a categorização metabólica de pacientes com LRA grave e a identificar os parâmetros associados ao GE.

Como conclusão, os pacientes com LRA grave são, na maioria, hipermetabólicos e a presença do hipermetabolismo foi associada à idade e a maior dose de DVA. Pacientes hipo e hipermetabólicos não apresentaram maior risco de morte na análise de sobrevida de 28 dias e os fatores associados ao óbito foram maior idade e maior dose de DVA. Mais estudos são necessários para avaliar se a terapia nutricional pode influenciar o desfecho desses pacientes, possibilitando a associação entre mortalidade e categorias de metabolismo energético.

## **5 Agradecimentos**

Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 2013/00315-1.



## 6 Referências Bibliográficas

1. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee for the ADM. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jan 5;23(5):1569–74.
2. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:479730.
3. Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus*. 2010 Jan 2;3(1):1–7.
4. McCarthy MS, Phipps SC. Special nutrition challenges: current approach to acute kidney injury. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2014 Feb;29(1):56–62.
5. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2009 Aug;28(4):401–14.
6. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2003 Dec;19(11–12):909–16.
7. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, Druml W, Ferenci P, Eichinger S, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr*. 1990 Oct;52(4):596–601.
8. Sanches ACS, Goes CR, Berbel MN, Balbi AL, Ponce D. Does acute kidney injury alter energy metabolism of septic patients? *Arch Ren Dis Manag*. 2016;2(1):19–23.
9. Chan L-N. Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004 Mar;7(2):207–12.
10. Fontaine E, Müller MJ. Adaptive alterations in metabolism: practical consequences on energy requirements in the severely ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Mar;14(2):171–5.
11. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med*. 1993 Jul;21(7):1012–9.
12. Aller M-A, Arias J-I, Alonso-Poza A, Arias J. A review of metabolic staging in severely injured patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:27.
13. Plank LD, Hill GL. Energy balance in critical illness. *Proc Nutr Soc*. 2003 May;62(2):545–52.
14. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology Baltim Md*. 1997 Mar;25(3):652–7.

15. Wu C, Wang X, Yu W, Tian F, Liu S, Li P, et al. Hypermetabolism in the Initial Phase of Intensive Care Is Related to a Poor Outcome in Severe Sepsis Patients. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(4):188–95.
16. Kidney Disease IGO (KDIGO) AKIWG. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;(2):1–138.
17. Santos WJQ, Zanetta DMT, Pires AC, Lobo SMA, Lima EQ, Burdmann EA. Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit—a homogeneous population? *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(2):R68.
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461–70.
19. Brito GA, Balbi AL, Abrão JMG, Ponce D. Long-term outcome of patients followed by nephrologists after an acute tubular necrosis episode. *Int J Nephrol.* 2012;2012:361528.
20. Wooley JA. Indirect calorimetry: applications in practice. *Respir Care Clin N Am.* 2006 Dec;12(4):619–33.
21. Druml W. Nutritional support in acute renal failure. In: Mitch WE, Klahr S, editors. *Handbook of nutrition and the kidney.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 213–236.
22. Brandi LS, Bertolini R, Calafà M. Indirect calorimetry in critically ill patients: clinical applications and practical advice. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1997 Apr;13(4):349–58.
23. Frankenfield DC, Smith JS, Cooney RN, Blosser SA, Sarson GY. Relative association of fever and injury with hypermetabolism in critically ill patients. *Injury.* 1997 Dec;28(9–10):617–21.
24. Dev R, Hui D, Chisholm G, Delgado-Guay M, Dalal S, Del Fabbro E, et al. Hypermetabolism and symptom burden in advanced cancer patients evaluated in a cachexia clinic. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015 Mar;6(1):95–8.
25. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918 Dec;4(12):370–3.
26. Dias A, Silva Filho A, Cômodo A, Tomaz B, Ribas D, Spolidoro J, et al. Gasto Energético Avaliado pela Calorimetria Indireta. *Proj Diretrizes.* 2009;
27. Hollander JM, Mechanick JI. Nutrition Support and the Chronic Critical Illness Syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2006 Jan 12;21(6):587–604.
28. Schulman RC, Mechanick JI. Metabolic and Nutrition Support in the Chronic Critical Illness Syndrome. *Respir Care.* 2012 Jan 6;57(6):958–78.

29. da Rocha EEM, Alves VGF, Silva MHN, Chiesa CA, da Fonseca RBV. Can measured resting energy expenditure be estimated by formulae in daily clinical nutrition practice? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005 May;8(3):319–28.
30. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med*. 1999 Jul;27(7):1295–302.
31. Elia M. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet Lond Engl*. 1995 May 20;345(8960):1279–84.
32. Siervo M, Oggioni C, Lara J, Celis-Morales C, Mathers JC, Battezzati A, et al. Age-related changes in resting energy expenditure in normal weight, overweight and obese men and women. *Maturitas*. 2015 Apr;80(4):406–13.
33. Roberts SB, Rosenberg I. Nutrition and aging: changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol Rev*. 2006 Apr;86(2):651–67.
34. Krems C, Lührmann PM, Strassburg A, Hartmann B, Neuhäuser-Berthold M. Lower resting metabolic rate in the elderly may not be entirely due to changes in body composition. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Feb;59(2):255–62.
35. Alfonzo-González G, Doucet E, Bouchard C, Tremblay A. Greater than predicted decrease in resting energy expenditure with age: cross-sectional and longitudinal evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Jan;60(1):18–24.
36. Cooper JA, Manini TM, Paton CM, Yamada Y, Everhart JE, Cummings S, et al. Longitudinal change in energy expenditure and effects on energy requirements of the elderly. *Nutr J*. 2013;12:73.
37. Manini TM. Energy Expenditure and Aging. *Ageing Res Rev*. 2010 Jan;9(1):1.
38. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 Feb;33(1):27–36.
39. Frankenfield DC, Ashcraft CM, Galvan DA. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Jun;37(3):361–7.
40. Heymsfield SB, Thomas D, Bosy-Westphal A, Shen W, Peterson CM, Müller MJ. Evolving Concepts on Adjusting Human Resting Energy Expenditure Measurements for Body Size. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012 Nov;13(11):1001–14.
41. Foley K, Keegan M, Campbell I, Murby B, Hancox D, Pollard B. Use of single-frequency bioimpedance at 50 kHz to estimate total body water in patients with multiple organ failure and fluid overload. *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1472–7.
42. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Body composition analysis in critically ill survivors: a comparison of bioelectrical impedance spectroscopy devices. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 May;36(3):306–15.

43. Drolz A, Wewalka M, Horvatits T, Fuhrmann V, Schneeweiss B, Trauner M, et al. Gender-specific differences in energy metabolism during the initial phase of critical illness. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Jun;68(6):707–11.
44. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R, et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997 Sep;112(3):765–73.
45. Terao Y, Miura K, Saito M, Sekino M, Fukusaki M, Sumikawa K. Quantitative analysis of the relationship between sedation and resting energy expenditure in postoperative patients. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):830–3.
46. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9 Suppl):S508-518.
47. Träger K, Radermacher P, Debacker D, Vogt J, Jakob S, Ensinger H. Metabolic effects of vasoactive agents. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001 Apr;14(2):157–63.
48. Faisy C, Guerot E, Diehl J-L, Labrousse J, Fagon J-Y. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr.* 2003 Aug;78(2):241–9.
49. Frankenfield D, Smith JS, Cooney RN. Validation of 2 approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004 Aug;28(4):259–64.
50. Bruder N, Raynal M, Pellissier D, Courtinat C, François G. Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head-injured patients. *Crit Care Med.* 1998 Mar;26(3):568–72.
51. Frankenfield D. Energy expenditure and protein requirements after traumatic injury. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2006 Oct;21(5):430–7.
52. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009 Jul 2;35(10):1728–37.
53. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2006 Feb;25(1):37–44.
54. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr.* 2012 Aug;31(4):462–8.
55. Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(1):R29.
56. 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. *J Parenter Enter Nutr.* 2016 Jan 1;40(1):45–51.

57. Kritmetapak K, Peerapornratana S, Srisawat N, Somlaw N, Lakananurak N, Dissayabutra T, et al. The Impact of Macro-and Micronutrients on Predicting Outcomes of Critically Ill Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy. *PloS One*. 2016;11(6):e0156634.
58. Ponce D, Berbel MN, Regina de Goes C, Almeida CTP, Balbi AL. High-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indications and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012 Jun;7(6):887–94.
59. Weissman C, Kemper M, Hyman AI. Variation in the resting metabolic rate of mechanically ventilated critically ill patients. *Anesth Analg*. 1989 Apr;68(4):457–61.
60. Reid CL. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2007 Oct;26(5):649–57.

*Capítulo IV: Artigo “Variabilidade diária do Gasto energético de repouso em pacientes com Lesão Renal Aguda em tratamento dialítico”*

---

---

## Resumo

O apoio nutricional adequado é essencial na estratégia terapêutica do paciente crítico com lesão renal aguda (LRA). Para a prescrição do melhor aporte nutricional, é imprescindível a correta estimativa do gasto energético de repouso (GER), que em pacientes críticos, pode apresentar uma considerável variação diária. Assim, visamos avaliar a variabilidade diária do GER medido por calorimetria indireta (CI) em pacientes com LRA e indicação dialítica e identificar as variáveis clínicas associadas ao GER. Este estudo de coorte prospectivo que avaliou pacientes internados em UTI com diagnóstico de LRA e indicação dialítica. GER foi medido por meio da CI no dia da indicação do procedimento dialítico e nos 4 dias subsequentes. Também foram avaliados parâmetros que podem influenciar o GER. Os resultados foram descritos por mediana e intervalo interquartil ou média e desvio padrão. As diferenças diárias nos parâmetros estudados foram analisadas pelo modelo linear generalizado para medidas repetidas, com distribuição gama. Para avaliar correlações entre GER e demais parâmetros utilizou-se a correlação de Pearson e regressão linear múltipla. Foram 301 medidas de CI realizadas em 114 pacientes, com idade de  $60,65 \pm 16,9$  anos e 68,4% do sexo masculino. O índice prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) foi  $0,64 \pm 0,18$ . Setenta e seis pacientes completaram dois dias de avaliação, 53 três dias e 35 quatro dias. Somente 24 pacientes obtiveram 5 medidas de CI. 73 pacientes foram a óbito (63%). O GER médio foi de  $2081 \pm 645$  Kcal. Houve aumento do GER no dia 5 ( $2270 \pm 556$  Kcal), quando comparados aos dias 2 e 3 ( $2022 \pm 754$ ;  $2022 \pm 660$  kcal, respectivamente,  $p=0,04$ ). A porcentagem de aumento (ou diminuição) do GER foi calculada para observar a variabilidade média no GE de um dia para o outro. Essa variabilidade teve a mediana de 0,44% (-14, 14). O GER se correlacionou-se positivamente com temperatura corporal, contagem total de leucócitos, Proteína C reativa, Volume minuto (VM), fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) e Aparecimento de nitrogênio ureico, e inversamente com balanço nitrogenado. Após a regressão linear múltipla, somente VM,  $FiO_2$  e temperatura corporal associaram-se independentemente com GER. Portanto, os pacientes com LRA dialíticos apresentam pequena variabilidade do GER durante 5 dias de acompanhamento, apresentando aumento somente no 5 dia, comparado com os dias iniciais. O GER nesses pacientes foi associado independentemente com  $FiO_2$ , VM e temperatura corporal. Assim, requisitos ventilatórios e temperatura corporal precisam ser avaliados diariamente para que alterações necessárias na prescrição dietética sejam feitas nesse paciente, a fim de evitar as conhecidas influências negativas da sub e hiperalimentação em pacientes críticos

## 1 Introdução

Lesão renal aguda (LRA) é definida como queda abrupta na taxa de filtração glomerular (TFG), resultando em aumento das escórias nitrogenadas, distúrbios no equilíbrio ácido-base, de fluidos e de eletrólitos(1). A LRA é complicação comum em pacientes hospitalizados, e pode acometer 10% a 30% dos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI). Aproximadamente 5% desses pacientes necessitaram de terapia de substituição renal (TSR)(2).

Em UTI, a LRA geralmente desenvolve-se no contexto da falência de múltiplos órgãos. A terapia nutricional nesses pacientes tem a finalidade de reverter ou atenuar os efeitos negativos do catabolismo e do hipermetabolismo associados a essas doenças agudas. A base de suporte nutricional é preservar a massa magra corporal e a função imunológica, além de prevenir as complicações relacionadas à sub e superalimentação. Dessa forma, o apoio nutricional adequado é essencial na estratégia terapêutica tanto da LRA como da insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas. Além disso, quando a TSR é necessária, deve ser cuidadosamente ajustado a ela, visto as perturbações metabólicas características e os efeitos da TSR no balanço de nutrientes(3).

Para a prescrição do melhor aporte nutricional, é imprescindível a correta estimativa das necessidades nutricionais e a calorimetria indireta (CI) é considerada o padrão ouro para medida do gasto energético (GE) em pacientes críticos (4).

Entretanto, muitos fatores podem alterar o GE em pacientes em UTI, como dor, medicamentos, temperatura corporal, dieta, ritmo cardíaco, entre outros (5). Somado a esses fatores, pacientes com LRA grave também podem ter seu GE alterado devido à perda da função homeostática renal e aos efeitos adversos da TSR escolhida (1,3). Assim, somente uma medida de GE isolada pode não caracterizar a correta necessidade energética do paciente.

Estudos com pacientes críticos observaram variação do GE diário entre 4% e 56%, e que pacientes mais estáveis clinicamente apresentavam menor variabilidade (6–8). Em pacientes com LRA, poucos estudos avaliaram o GE por CI e somente um estudo avaliou, longitudinalmente, GE de repouso em pacientes críticos, mecanicamente ventilados com LRA em TSR contínua. Os autores mostraram que o GER medido no primeiro dia foi de  $2153 \pm 380$  Kcal e houve aumento de  $56 \pm 24$  cal/d durante o período de estudo de 6 dias, com GER no final de  $2431 \pm 498$  Kcal ( $p < 0,0001$ ) (9). Entretanto, nesse estudo, a CI foi feita em pacientes durante a TSR e os *guidelines* de uso de CI contraindicam esse momento para a medida do GE, devido



a possíveis interferências do procedimento dialítico nas trocas gasosas, o que levaria a erros na medida de GE pela CI(5,10,11).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a variabilidade diária do GER medido por CI em pacientes com LRA e indicação dialítica e identificar as variáveis clínicas associadas ao GER.

## 2 Metodologia

Estudo tipo coorte prospectivo que avaliou pacientes maiores de 18 anos, internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e acompanhados pelo Grupo da LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica, de março de 2013 a dezembro de 2015.

### 2.1 Pacientes

Foram incluídos pacientes admitidos em UTI com diagnóstico de LRA de acordo com os critérios do KDIGO(12), quadro clínico sugestivo de Necrose Tubular Aguda (NTA) e necessidade de suporte renal agudo (estágio 3), e mecanicamente ventilados.

Foram excluídos pacientes que apresentavam LRA de outras etiologias, transplantados renais ou com doença renal crônica estádios 4 e 5 (Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 30 ml/min) e transplantados renais. A TFG foi estimada pelo *Modification of Diet in Renal Disease* – MDRD (13), considerando para o cálculo a creatinina basal do paciente, definida como o valor de creatinina sérica obtido mais recentemente antes da internação, não antecedendo 12 meses da hospitalização. Se esse valor for desconhecido ou obtido 12 meses antes da internação, foi considerada creatinina basal o menor valor observado durante o acompanhamento) (14).

Também foram critérios de exclusão pacientes com LRA AKI 1, 2 e 3 sem indicação dialítica, fração inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) maior que 0,60; pressão positiva expiratória final (PEEP)> 10 cm H<sub>2</sub>O; pressão máxima das vias aéreas> 60 cm de H<sub>2</sub>O; presença de agitação; uso bloqueadores neuromusculares; vazamento de ar no circuito do ventilador, ao redor do cuff do tubo endotraqueal, ou a partir de uma fístula broncopleurar, devido a esses fatores levarem a imprecisão na medida de GER pela CI.

O protocolo foi iniciado no dia da indicação do procedimento dialítico, e encerrado após 5 dias de avaliação ou interrupção da diálise por recuperação da função renal ou óbito. As medidas de CI foram feitas diariamente, antes do procedimento dialítico. A escolha do

procedimento dialítico foi feita pelo nefrologista, de acordo com as condições clínicas dos pacientes, podendo ser diálise peritoneal de alto volume, hemodiálise convencional e hemodiálise estendida.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. O termo de consentimento foi assinado pelo responsável legal do participante antes da entrada em estudo.

## **2.2 Medida de gasto energético**

O gasto energético de repouso (GER) é medido devido a impossibilidade de conseguir as condições para medir o GE basal de pacientes críticos. Para garantir a medida do GER, o paciente necessitava estar em posição supina e em repouso durante pelo menos 30 minutos antes da medição; em ambiente de termoneutralidade durante pelo menos 30 minutos antes e durante a medição; não ter usado analgésicos e sedativos adicionais dentro de 30 minutos do início da CI; sem procedimentos dentro de 60 minutos do início da CI (somente o procedimento dialítico, na medida durante); sem anestesia geral no prazo de 8 horas do início da CI; e a nutrição parenteral e/ou enteral continuados durante o período de coleta de dados.

CI foi realizada utilizando o aparelho QUARK RMR (Cosmed, Roma, Itália). O calorímetro foi calibrado antes de cada utilização. O exame tinha duração média de 30 minutos. Desejava-se que os pacientes alcançassem o estado de equilíbrio durante o teste. O estado de equilíbrio foi definido como uma variabilidade de <10% nas medições de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), e <5% no quociente respiratório de minuto a minuto.

Além do GER medido, foi estimado o GE basal (GEB), pela formula de Harris e Benedict (15). Além da análise do metabolismo, também foi avaliado o catabolismo proteico, pelo cálculo do balanço nitrogenado (BN), de acordo com Drum (16).

- Fórmula de Harris Benedict:
  - Homem:  $[66.5 + (13.8 \times \text{peso}) + (5 \times \text{estatura}) - (6.8 \times \text{idade})] \times 1.5$
  - Mulher:  $[655 + (9.6 \times \text{peso}) + (1.8 \times \text{estatura}) - 4.7 \times \text{idade}] \times 1.5$

Para o cálculo do balanço nitrogenado, foram utilizados:

- Cálculo do Balanço Nitrogenado:
  - Perdas de nitrogênio não ureico (g) = 0,031 g de nitrogênio x peso corporal (kg)
  - Aparecimento de nitrogênio ureico (UNA) (g/dia)
 
$$\text{UNA} = (\text{UUN} \times \text{V}) + (\text{BUN2} - \text{BUN1}) \times 0,006 \times \text{BW} + (\text{BW2} - \text{BW1}) \times \text{BUN2}/100 + (\text{NUD} \times \text{VD})$$
 Onde:  
 UUN: concentração de nitrogênio ureico urinário (g/dia), V: volume urinário (litros); BUN1 e BUN2: nitrogênio ureico sérico (mg/dl) nos dias 1 e 2; BW: peso corporal (kg) nos dias 1 e 2; NUD: nitrogênio ureico do dialisato (g/l); V: volume do dialisato (litros);
  - BN= ingestão de nitrogênio proteico diária (g) – (UNA+ Perdas de nitrogênio não ureico).

Também foram avaliados parâmetros que podem influenciar o GER, como ventilatórios (volume minuto, frequência respiratória, PEEP, FIO<sub>2</sub>), droga vasoativa (noradrenalina) e temperatura corporal.

### 2.3 *Análise estatística*

Os resultados foram descritos por mediana e intervalo interquartil ou média e desvio padrão. As diferenças diárias nos parâmetros estudados foram analisadas pelo modelo linear generalizado para medidas repetidas, com distribuição gama.

Para avaliar correlações entre GER e parâmetros clínicos, laboratoriais, ventilatórios e marcadores de catabolismo utilizou-se a correlação de Pearson. As variáveis com p significativo foram colocadas na regressão linear múltipla para analisar qual se associava independentemente com GER. Foi adotado como estatisticamente significativo p <0,05.

## 3 **Resultados**

Foram avaliados 114 pacientes, com média de idade de 60,65 ± 16,9 anos e 68,4% do sexo masculino. Os diagnósticos de sepse e doença cardiovascular (DCV) foram responsáveis por 79,8% das internações. A etiologia da LRA foi associada à sepse na maioria dos pacientes (81,6%). O índice prognóstico específico para NTA (ATN-ISS) foi 0,64±0,18. O GEB estimado pela fórmula de Harris-Benedict foi em média 1540±346 Kcal, enquanto o GER medido pela CI no dia 1 foi significativamente maior (2061±700 Kcal, p<0,001). A tabela 1 mostra as características clínicas da população geral estudada, no momento da indicação da dialise.

Foram realizadas 301 medidas de CI. Setenta e seis pacientes completaram dois dias de avaliação, 53 três dias e 35 quatro dias. Somente 24 pacientes obtiveram 5 medidas de CI em dias consecutivos. As perdas foram devido a impossibilidade de efetuar a medida de calorimetria (uso de oxigênio complementar), interrupção da dialise por recuperação da função renal ou óbito. No período do acompanhamento, 73 pacientes foram a óbito (63%).

*Tabela 1- Características clínicas da população com LRA.*

| <b>Parâmetros (n=114)</b>  |             |
|----------------------------|-------------|
| Idade (anos)               | 60,6 ± 16,9 |
| Sexo Masculino (%)         | 78(68,4)    |
| LRA (%)                    |             |
| associada a sepse          | 93 (81,6)   |
| isquêmica                  | 13 (11,4)   |
| nefrotóxica                | 6(5,3)      |
| mista                      | 2 (1,8)     |
| ATN-ISS                    | 0,64±0,18   |
| GEB (kcal)                 | 1540±346    |
| Raça (%)                   |             |
| Branca                     | 98(86)      |
| Parda                      | 5 (4,4)     |
| Negra                      | 11 (9,6)    |
| Peso (kg)                  | 77,6±22,4   |
| Diagnóstico principal:     |             |
| DCV                        | 35(30,7)    |
| Sepse, sepse grave, choque | 56 (49,1)   |
| Neoplasia                  | 9(7,9)      |
| Hepatopatias               | 8(7)        |
| Trauma                     | 6(5,3)      |
| Óbito                      | 73 (63)     |

Valores mostrados em frequência, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartis. LRA- Lesão renal aguda, ATN-ISS- Escore de Severidade Individual na Necrose Tubular Aguda. GEB- Gasto energético basal.

O GER médio medido pela CI foi de 2081±645 kcal. Houve aumento do GER no dia 5 (2270±556 Kcal), quando comparados aos dias 2 e 3 (2022±754; 2022±660 kcal, respectivamente, p=0,04). As variáveis dose de noradrenalina (DVA), ventilação minuto (VM) e temperatura corporal mantiveram-se constantes durante o acompanhamento. Houve diminuição significativa dos níveis de ureia e creatinina séricas a partir do dia 3. Fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) e proteína C reativa (PCR) também diminuiram no dia 5, quando comparado aos dias 1 e 2 (p<0,05), enquanto houve aumento dos parâmetros balanço nitrogenado (BN) e frequência respiratória (FR) nos dias 4 e 5 quando comparado aos dias 1 e 2.

A porcentagem de aumento (ou diminuição) do GER foi calculada para observar a variabilidade média no GE de um dia para o outro. Esse cálculo foi feito subtraindo o GER do dia de interesse pelo GER do dia anterior e dividindo essa diferença pelo GER do dia anterior, vezes 100 (porcentagem). Essa variabilidade teve a mediana de 0,44% (-14, 14).

A tabela 2 apresenta a evolução dos parâmetros clínicos e laboratoriais durante os 5 dias de acompanhamento.

Tabela 2- Evolução dos parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com LRA dialítica durante 5 dias.

|                                 | <b>Dia 1</b><br><b>N=114</b>     | <b>Dia 2</b><br><b>N=76</b>      | <b>Dia 3</b><br><b>N=52</b>      | <b>Dia 4</b><br><b>N=35</b>     | <b>Dia 5</b><br><b>N=24</b>      |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>GER (kcal)</b>               | 2061±700                         | 2022±754 <sup>a</sup>            | 2022±660 <sup>a</sup>            | 2150±539                        | 2270±556                         |
| <b>Variabilidade do GER (%)</b> |                                  | -5 (-16, 7).                     | -1,6 (-10, 12).                  | 0 (-11, 17).                    | 8 (-13, 25).                     |
| <b>DVA (mcg/kg/min)</b>         | 0,18 (0,06-0,58)                 | 0,1(0-0,28)                      | 0,04 (0-0,19)                    | 0,06 (0-0,33)                   | 0 (0-0,19)                       |
| <b>VM (l/min)</b>               | 8,5±2,6                          | 8,3±2,4                          | 9,1±2,6                          | 8,8±2,7                         | 9±3,6                            |
| <b>Freq. (resp/min)</b>         | 16 ±4                            | 16±5                             | 18±5,5 <sup>a,b</sup>            | 18±6 <sup>b</sup>               | 19±6 <sup>b</sup>                |
| <b>PEEP</b>                     | 6±2                              | 6±2                              | 6±2                              | 6±1                             | 6±1                              |
| <b>FIO2 (%)</b>                 | 40±11,3 <sup>a</sup>             | 40±12 <sup>a</sup>               | 37,5±10 <sup>c</sup>             | 37,6±9,1                        | 34,2±10                          |
| <b>Temperatura (°C)</b>         | 37,7±0,95                        | 37,5±0,8                         | 37,6±0,9                         | 37,6±0,83                       | 37,8±1                           |
| <b>Ureia (mg/dl)</b>            | 178±79                           | 160±63 <sup>b</sup>              | 142±51 <sup>b,c</sup>            | 131,4±46,4 <sup>b,c</sup>       | 143±68,7 <sup>b</sup>            |
| <b>Creat (mg/dl)</b>            | 4,3±2                            | 4,2±1,8                          | 3,8±1,6 <sup>b,c,d</sup>         | 3,4±1,7 <sup>b,c</sup>          | 3,7±1,7 <sup>b,c</sup>           |
| <b>CTL (mm3)</b>                | 17050 (12300-22400) <sup>d</sup> | 17600 (10600-25500) <sup>d</sup> | 17800 (13700-26100) <sup>d</sup> | 22300 (14800-29300)             | 16900 (12500-22600)              |
| <b>PCR (mg/dl)</b>              | 27,3 (11- 35,3)                  | 25,2 (7,8-31)                    | 23 (6,7-31) <sup>b</sup>         | 26,7 (7,4-36,7)                 | 19,3 (6,6-37,3) <sup>b</sup>     |
| <b>BN (g/dia)</b>               | -5,51(-14,12;-0,68)              | -7,74 (-18,13; -1,63)            | -6,1 (-11,7; 3,1)                | -1,27 (-5,8; 1,98) <sup>b</sup> | -0,81 (-7,98; 3,12) <sup>b</sup> |
| <b>UNA (g/dia)</b>              | 13,65 (7,56; 19,12)              | 18 (9,87; 24,6) <sup>b</sup>     | 14,24 (8,6; 22,5)                | 15,6 (9,5; 23,3)                | 14,13 (9,93; 20)                 |

Valores mostrados em frequência, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartis. GER- Gasto energético de repouso, DVA- droga vasoativa, FIO<sub>2</sub>- fração inspirada de oxigênio, Vm- volume minuto, Freq- frequência respiratória, PEEP- pressão positiva expiratória final, Creat- creatinina sérica, CTL- Contagem total de leucócitos, PCR- proteína C reativa, BN-balanço nitrogenado, UNA- Aparecimento de nitrogênio ureico. Variabilidade do GER foi calculada como=(GER dia que quero avaliar -GER dia anterior)/ GER dia anterior.

<sup>a</sup>→P>0,05 quando comparado com o dia 5

<sup>b</sup>→p<0,05 quando comparado com dia 1;

<sup>c</sup>→p<0,05 quando comparado com dia 2

<sup>d</sup>→p <0,05 quando comparado com dia 4

Foram feitas correlações do GER com parâmetros clínicos (temperatura e dose de DVA), laboratoriais [ureia e creatinina séricas, contagem total de leucócitos (CTL) e PCR], ventilatórios (VM e FiO<sub>2</sub>) e de catabolismo (BN e aparecimento de nitrogênio ureico-UNA). As correlações são apresentadas na tabela 3. O GER se correlacionou-se positivamente com temperatura corporal, CTL, PCR, VM, FiO<sub>2</sub> e UNA, e inversamente com BN.

Tabela 3- Correlação de parâmetros clínicos, laboratoriais, ventilatório e nutricionais de pacientes com LRA dialítica.

|                  | GER   | DVA   | FiO <sub>2</sub> | Temp  | UR    | Creat | CTL   | PCR   | BN    | UNA   |
|------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| GER              | 1,00  | 0,09  | 0,29             | 0,24  | 0,06  | 0,09  | 0,25  | 0,16  | -0,18 | 0,20  |
| DVA              | 0,09  | 1,00  | 0,15             | 0,20  | -0,10 | -0,22 | 0,12  | 0,17  | -0,07 | -0,14 |
| Temp.            | 0,24  | 0,20  | 0,20             | 1,00  | 0,05  | -0,09 | 0,10  | 0,29  | 0,01  | 0,03  |
| UR               | 0,06  | -0,10 | -0,04            | 0,05  | 1,00  | 0,46  | -0,04 | -0,06 | -0,21 | 0,21  |
| Creat            | 0,09  | -0,22 | 0,02             | -0,09 | 0,46  | 1,00  | -0,11 | 0,07  | -0,28 | 0,25  |
| CTL              | 0,25  | 0,12  | 0,37             | 0,10  | -0,04 | -0,11 | 1,00  | 0,03  | -0,10 | 0,14  |
| PCR              | 0,16  | 0,17  | 0,30             | 0,29  | -0,06 | 0,07  | 0,03  | 1,00  | -0,13 | 0,10  |
| BN               | -0,18 | -0,07 | -0,25            | 0,01  | -0,21 | -0,28 | -0,10 | -0,13 | 1,00  | -0,80 |
| UNA              | 0,20  | -0,14 | 0,16             | 0,03  | 0,21  | 0,25  | 0,14  | 0,10  | -0,80 | 1,00  |
| Vm               | 0,25  | -0,22 | 0,02             | 0,09  | 0,22  | 0,11  | 0,23  | 0,07  | 0,00  | 0,19  |
| FiO <sub>2</sub> | 0,29  | 0,15  | 1,00             | 0,20  | -0,04 | 0,02  | 0,37  | 0,30  | -0,25 | 0,16  |

GER- Gasto energético de repouso, DVA- droga vasoativa, Temp.-temperatura corporal, UR-ureia sérica, Creat- creatinina sérica, CTL- Contagem total de leucócitos, PCR- proteína C reativa, BN-balanço nitrogenado, UNA- Aparecimento de nitrogênio ureico, FIO<sub>2</sub>- fração inspirada de oxigênio, Vm- volume minuto. Os coeficientes de Pearson destacados em vermelho têm p<0,05.

Após a regressão linear múltipla, somente VM, FiO<sub>2</sub> e temperatura corporal se correlacionaram independentemente com GER. O resultado da regressão está na tabela 4.

Tabela 4- Regressão linear múltipla para associação com GER

|                  | Beta    | Erro padrão | t      | p     |
|------------------|---------|-------------|--------|-------|
| VM               | 53,601  | 19,213      | 2,790  | 0,006 |
| FIO <sub>2</sub> | 11,335  | 5,101       | 2,222  | 0,028 |
| Temperatura      | 140,378 | 60,954      | 2,303  | 0,022 |
| CTL              | 0,007   | 0,005       | 1,435  | 0,153 |
| PCR              | 1,241   | 3,692       | 0,336  | 0,737 |
| BN               | -7,088  | 7,700       | -0,920 | 0,359 |

Vm- volume minuto, FIO<sub>2</sub>- fração inspirada de oxigênio, CTL- Contagem total de leucócitos, PCR- proteína C reativa, BN-balanço nitrogenado.

## 4 Discussão

Poucos estudos avaliaram o GER de pacientes com LRA e a avaliação repetida, por meio da CI é ainda mais rara. No presente estudo houve aumento do GER no quinto dia de acompanhamento, comparado com os dias 2 e 3. Esse aumento do GER também foi observado por Scheinkestel e colaboradores (9) em pacientes em TSRC, o valor médio do GER nos pacientes desse estudo também foi próximo ao do presente estudo ( $2153 \pm 380$  kcal e  $2081 \pm 645$  kcal, respectivamente). Apesar dessa semelhança no GE, nosso estudo avaliou os pacientes no momento não dialítico, como recomendado pelos guidelines para uso de CI (5,17,18). Essa recomendação é devido ao fato de que durante a diálise pode ocorrer a correção da acidose metabólica e remoção do  $\text{CO}_2$  (19–21), resultando em subestimação do GE. Além disso, TSRC podem também levar a uma redução na temperatura corporal e diminuir o GER(22). Assim, a comparação entre esses dois estudos pode ficar prejudicada.

Koukiasa e colaboradores (23), ao avaliar pacientes críticos com hemorragia intracraniana não sépticos, também observaram aumento do GER durante o acompanhamento, porém somente no sétimo dia de estudo. Normalmente esse aumento do GE é visto em pacientes críticos em UTI. O pico da taxa metabólica é atingido durante a segunda semana pós admissão, e algumas explicações para isso são complicações ou interrupção da sedação. O aumento visto por KouKiasa e colaboradores no GE pode ser explicado, parcialmente, pelo aumento da temperatura corporal (23).

No presente estudo não houve alteração na temperatura corporal durante o acompanhamento. Parâmetros ventilatórios como FR e  $\text{FiO}_2$  alteraram no dia 5, em comparação com os dias iniciais. Isso pode, explicar, parcialmente, o aumento do GE no dia 5 visto que tanto a FR, a qual altera o volume expirado, quanto o  $\text{FiO}_2$  são componentes importantes na medida de GE pela CI (24).

A variabilidade diária do GER em nosso estudo foi de 0,44 % (-14, 14). A variabilidade na literatura se mostrou maior. Reid e colaboradores(7) obtiveram uma variabilidade diária de  $31,7 \pm 22,6\%$  e Weissman e colabores (6) registraram uma variabilidade média de  $21 \pm 16\%$ . Ambos foram estudos com pacientes críticos em UTI. Avaliando pacientes com falência intestinal em uso de parenteral domiciliar, Ławiński e colaboradores (25) encontraram variabilidade mais próxima à de nosso estudo ( $8\% \pm 7\%$ ) quando avaliaram duas medidas de GER.

Essa diferença na variabilidade vista nos estudos em UTI pode ser devido à heterogeneidade da população estudada, visto que o GE pode ser alterado por vários fatores, como a gravidade e curso da doença, sedação, ventilação mecânica, complicações infecciosas, déficit neurológico, entre outros (23).

No presente estudo, alguns parâmetros se correlacionaram com o GE, como temperatura corporal, CTL, PCR, VM, FiO<sub>2</sub>, UNA e BN, e após análise múltipla, a VM, a FiO<sub>2</sub> e temperatura corporal se mantiveram associados independentemente com o GER medido pela CI.

Assim como vimos, outros estudos também observaram a associação entre temperatura corporal, ventilação por minuto e a taxa metabólica (26–30).

Influências do VM e do FiO<sub>2</sub> são esperadas, visto que o cálculo do GER pela CI é feito a partir da fórmula de Weir (31), que leva em consideração o volume inspirado de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) e expirado de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>). Para cálculo do VO<sub>2</sub> e do VCO<sub>2</sub> pela CI, as medidas necessárias são concentração (frações) inspiradas e expiradas de oxigênio (FIO<sub>2</sub>, FEO<sub>2</sub>), de dióxido de carbono (FICO<sub>2</sub>, FECO<sub>2</sub>) e o volume de ar inspirado e expirado (VI, VE) (24).

O efeito da hipertermia sobre o GE em pacientes críticos tem sido estudada há quase um século (35). Estudos de várias décadas atrás observaram que em pacientes críticos a presença de febre causa hipermetabolismo de maneira não uniforme, e nem sempre proporcional à elevação da temperatura (36,37). Bruder e colaboradores (27), ao avaliar a influência da sepse e do uso de sedação em pacientes neurológicos, observaram um aumento de 10% no GE por aumento de 1° C na temperatura corporal. Nesse estudo a diferença entre GE em pacientes recebendo ou não sedação deixava de existir após ajuste para temperatura corporal. Os autores concluíram que a avaliação da temperatura corporal em estudos clínicos sobre o metabolismo energético é essencial.

O presente estudo não observou variação da temperatura corporal, o que pode parcialmente explicar a menor variabilidade no GER observada, pois, assim como VM e FiO<sub>2</sub>, a temperatura corporal se associou independentemente com o GER.

O estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente foi realizado em um único centro, e apesar do número substancial de medidas de CI, somente 24 pacientes completaram os 5 dias de acompanhamento. Além disso, nosso estudo apresenta avaliação de uma população específica em UTI, pacientes com LRA em diálise, não podendo os resultados serem extrapolados para todos os pacientes críticos ou todos os pacientes com LRA. Apesar dessas



limitações, no nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a avaliar a variabilidade do GER em pacientes com LRA, fora do momento dialítico.

Como conclusão, os pacientes com LRA dialíticos apresentam pequena variabilidade do GER durante 5 dias de acompanhamento, apresentando aumento somente no 5 dia, comparado com os dias iniciais. O GER nesses pacientes foi associado independentemente com  $FiO_2$ , VM e temperatura corporal. Assim, requisitos ventilatórios e temperatura corporal precisam ser avaliados diariamente para que alterações necessárias na prescrição dietética sejam feitas nesse paciente, a fim de evitar as conhecidas influências negativas da sub e hiperalimentação em pacientes críticos.

## **5 Agradecimentos**

Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 2013/00315-1.

## 6 Referências Bibliográficas

1. Krenitsky J, Rosner MH. Nutritional Support for Patients with Acute Kidney Injury: How Much Protein is Enough or Too Much? *Pract Gastroenterol*. 2011;35(6):28–42.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005; 294(7):813–8.
3. Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus*. 2010 Jan 2;3(1):1–7.
4. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, 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.). *J Parenter Enter Nutr*. 2016;40(2):159–211.
5. Schlein KM, Coulter SP. Best practices for determining resting energy expenditure in critically ill adults. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):44–55.
6. Weissman C, Kemper M, Hyman AI. Variation in the resting metabolic rate of mechanically ventilated critically ill patients. *Anesth Analg*. 1989;68(4):457–61.
7. Reid CL. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients. *Clin Nutr*. 2007;26(5):649–57.
8. Vermeij CG, Feenstra BW, van Lanschot JJ, Bruining HA. Day-to-day variability of energy expenditure in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 1989;17(7):623–6.
9. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003;19(11–12):909–16.
10. Haugen HA, Chan L-N, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin*. 2007 Aug;22(4):377–88.
11. Singer P, Singer J. Clinical Guide for the Use of Metabolic Carts: Indirect Calorimetry-No Longer the Orphan of Energy Estimation. *Nutr Clin*. 2016 Feb;31(1):30–8.
12. Kidney Disease International Group (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;(2):1–138.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70.
14. Brito GA, Balbi AL, Abrão JMG, Ponce D. Long-term outcome of patients followed by nephrologists after an acute tubular necrosis episode. *Int J Nephrol*. 2012;2012:361528.

15. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918;4(12):370–3.
16. Druml W. Nutritional support in acute renal failure. In: Mitch WE, Klahr S, editors. *Handbook of nutrition and the kidney*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 213–236.
17. da Rocha EEM, Alves VGF, da Fonseca RBV. Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(3):247–56.
18. Lev S, Cohen J, Singer P. Indirect calorimetry measurements in the ventilated critically ill patient: facts and controversies--the heat is on. *Crit Care Clin*. 2010;26(4):e1-9.
19. Hunt JM, Chappell TR, Henrich WL, Rubin LJ. Gas exchange during dialysis. Contrasting mechanisms contributing to comparable alterations with acetate and bicarbonate buffers. *Am J Med*. 1984;77(2):255–60.
20. Symreng T, Flanigan MJ, Lim VS. Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int*. 1992;41(4):1064–9.
21. Carlon GC, Campfield PB, Goldiner PL, Turnbull AD. Hypoxemia during hemodialysis. *Crit Care Med*. 1979;7(11):497–9.
22. Cadena M, Medel H, Rodriguez F, Flores P, Mariscal A, Franco M, et al. Isothermic vs thermoneutral hemodiafiltration evaluation by indirect calorimetry. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;2008:719–22.
23. Koukiasa P, Bitzani M, Papaioannou V, Pnevmatikos I. Resting Energy Expenditure in Critically Ill Patients with Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(8):917–21.
24. Branson RD, Johannigman JA. The Measurement of Energy Expenditure. *Nutr Clin Pract*. 2004;19(6):622–36.
25. Ławiński M, Singer P, Gradowski Ł, Gradowska A, Bzikowska A, Majewska K. Predicted versus measured resting energy expenditure in patients requiring home parenteral nutrition. *Nutrition*. 2015;31(11–12):1328–32.
26. Faisy C, Guerot E, Diehl J-L, Labrousse J, Fagon J-Y. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(2):241–9.
27. Bruder N, Raynal M, Pellissier D, Courtinat C, François G. Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head-injured patients. *Crit Care Med*. 1998;26(3):568–72.
28. Frankenfield D, Smith JS, Cooney RN. Validation of 2 approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(4):259–64.
29. Frankenfield DC, Ashcraft CM. Description and prediction of resting metabolic rate after stroke and traumatic brain injury. *Nutrition*. 2012;28(9):906–11.

30. Frankenfield DC, Ashcraft CM, Galvan DA. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):361–7.
31. Weir JBDB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 1949;109(1–2):1–9.
32. Kiiski R, Takala J. Hypermetabolism and efficiency of CO<sub>2</sub> removal in acute respiratory failure. *Chest.* 1994;105(4):1198–203.
33. Kinney JM, Askanazi J, Gump FE, Foster RJ, Hyman AI. Use of the ventilatory equivalent to separate hypermetabolism from increased dead space ventilation in the injured or septic patient. *J Trauma.* 1980;20(2):111–9.
34. Frankenfield D. Validation of an equation for resting metabolic rate in older obese, critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(2):264–9.
35. Du Bois EF. The basal metabolism in fever. *J Am Med Assoc.* 1921;77(5):352–7.
36. Kinney JM, Roe CF. Caloric equivalent of fever. I. Patterns of postoperative response. *Ann Surg.* 1962;156:610–22.
37. Roe CF, Kinney JM. The caloric equivalent of fever. II. Influence of major trauma. *Ann Surg.* 1965;161:140–7.

*Apêndice: Artigo publicado “Poor agreement between predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill AKI patients”*

---

---

---

## Poor Agreement between Predictive Equations of Energy Expenditure and Measured Energy Expenditure in Critically Ill Acute Kidney Injury Patients

Cassiana R. de Góes<sup>b</sup> Marina N. Berbel-Bufarah<sup>b</sup> Ana Claudia S. Sanches<sup>b</sup>  
Patrícia S. Xavier<sup>b</sup> André L. Balbi<sup>a</sup> Daniela Ponce<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Internal Medicine Department and <sup>b</sup>Nutritionists, Acute Kidney Injury Group, UNESP – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, Brazil

### Abstract

**Background:** There are multiple equations for predicting resting energy expenditure (REE) but their accuracy in severe AKI patients is not clear. Our aim was to determine if predictive equations for estimated REE accurately reflect requirements of AKI patients. **Methods:** We included in this prospective and observational study AKI patients AKIN-3 assessed by indirect calorimetry (IC). Bland Altman, intraclass correlation coefficient (ICC) and precision (percentage of predicted values within 10% of measured values) were performed to compare REE by equations with REE measured by IC. **Results:** IC was applied in 125 AKI patients. The mean age was 62.5±16.6 years and 65.6% were male. Mean REE measured was 2029.11±760.4 kcal/day. There were low precision, and poor agreement between measured and predicted REE by the Harris-Benedict (HB), Mifflin, Ireton-Jones, Penn state, American College of Chest Physicians, and Faisy equations. HB without using injury factor were the least precise (18% of precision). Modified Penn state equation had the best precision, although only 41%. For all equations, the limits of agreement range were large leading to the potential under or overfeeding of individual patients. **Conclusion:** None of these equations accurately estimated measured REE in severe AKI patients and most of them underestimated energy needs.

## 1 Introduction

Acute kidney injury (AKI) occurs in approximately 3% to 15% of hospitalized patients and can affect 30% to 50% of patients admitted to intensive care units (ICU). It is associated with extremely high mortality rates, ranging from 20 to 50% (1).

Previous observational studies reported that malnourished and hospitalized AKI patients have higher rates of morbidity and mortality than well-nourished patients(2,3) and an association between cumulative caloric deficits and poor outcome in ICU patients (4,5). Accurate determination of energy needs is obviously important in critically ill patients because both over and underfeeding may be associated with complications and undesired consequences (6).

Underfeeding disturbs the regeneration of respiratory epithelium and causes respiratory muscle dysfunction which may prolong ventilator dependence. Even when subclinically present, it is responsible for reduced superficial and deep wound healing. Also, the failure to provide more than 25% of recommended calories significantly increases the risk of bloodstream infection (7,8). Similarly, the deleterious effects associated with significant overfeeding, such as poor glycemic control, altered neuroendocrine responses, increased risk of infectious complications, delayed liberation from mechanical ventilation, or even increased mortality rate, have been described (9–11).

In AKI patients hypermetabolism and hypercatabolism may be present since it is a part of a more complex illness such as sepsis, multiple organ failure, shock, trauma, or high risk surgery(12). Determining an appropriate method for predicting energy needs has been an area of research for many years and is essential in the treatment of these patients.

Determining energy requirements in the critically ill patient via indirect calorimetry (IC) has long been considered the gold standard (12). Limitations for using IC include time constraints, equipment availability, staffing, and cost. Therefore, many predictive equations exist for predicting resting energy expenditure (REE), but the accuracy for estimating caloric requirements for critically ill patients is not clear (6,13–16). The equations include Harris-Benedict(17), Mifflin (18,19), Ireton-Jones (20,21), Penn State(22,23), Faisy(13) and ACCP guideline(24), among others. Most of the predictive equations were typically derived from studies of healthy, non-hospitalized individuals, while only a few have been validated in mechanically ventilated patients (5-13) and one has been validated for chronic dialysis patients (25), but, to our knowledge, none of these equations has been validated for AKI patients.

Due to the practical limitations of routine IC as well as the absence of data to support existing predictive equations in AKI patient we set out to determine if standard predictive equations for energy expenditure accurately reflect the energy requirements of critically ill, mechanically ventilated AKI patients.

## 2 Methods

A prospective and observational study was conducted from October 2012 to October 2014 in a university teaching hospital. This study was approved by the ethics committee. Since the participants were not able to give informed consent, the legal caregiver provided their written informed consent before entry into study.

Inclusion criteria were AKI patients AKIN 3, defined as serum creatinine increased  $>300\%$  of basal or urine output  $<0.3$  ml/kg/h, in 24 h or anuria in 12 h; or patients requiring dialysis, independently of the serum creatinine or urine output) (26) mechanically ventilated with measured IC. Patients were not on dialysis at the time of measurement REE. Those who had dialysis indication, had not yet begun the procedure. Exclusion criteria were fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ )  $> 0.60$ ; positive end-expiratory pressure (PEEP)  $> 10$  cm H<sub>2</sub>O; maximum airway pressure  $> 60$  cm H<sub>2</sub>O; agitation; neuromuscular blockers; air leak in the ventilator circuit, around the endotracheal tube cuff, or from a bronchopleural fistula.

IC was performed using QUARK RMR (Cosmed, Rome, Italy).

The Quark RMR is designed to accurately and instantaneously measure energy requirements of either spontaneously breathing or mechanically- assisted patients. In our study the metabolic monitor has been utilized connected with a ventilator, with a turbine flow-meter placed at the ventilator outlet and the gas sampling port is inserted in line with the breathing circuit: this way makes possible to sample both inspiratory and expiratory gases. The calorimeter had a paramagnetic oxygen sensor for measuring oxygen concentrations and analyzers based on infrared absorption for carbon dioxide measurements. Gases are sampled at fixed flow-rate from the ventilator circuit and drawn into the device. After that, calculate  $V_{O_2}$  and  $V_{CO_2}$ . For measure the EE, use Weir equation(27):  $REE = ((3.941 \times V_{O_2}) + (1.11 \times V_{CO_2})) \times 1.44$ .

IC was calibrated before each use. The protocol required that patients be inactive and undisturbed for 30 minutes prior to testing and for 30-minute duration of the data collection. It is recommended that patients achieve steady state during testing. Steady state was defined as a



variability of < 10% in the measurements of oxygen consumption and carbon dioxide production, and < 5% in the respiratory quotient from minute to minute.

Parenteral and/or enteral nutrition were continued during the data collection period. Patient height was a measured value, taken at the admission, when possible, or the value documented in the medical record. Weight was measured using calibrated hospital scales, at the admission, in most patients. If the patient had edema in the moment of measure, according to the medical evaluation, the usual weight of the patient was asked to family members/caregivers, and used as actual weight. Body mass index (in kilograms per square meter) was calculated. For all equations, the patient's admission body weight was used for "actual body weight." The predictive equations used and details of their use are summarized in Table 1.

Results were expressed as numbers and percentages, means  $\pm$  SDs, or medians and ranges (for data with no normal distribution). Measured and calculated REE were compared by using correlation coefficients, and Bland-Altman analysis. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to test the inter method reproducibility of the REE measured by the IC and the prediction equations. Coefficient values below 0.4 were considered indicative of poor reproducibility, values between 0.4 and 0.75 indicative of moderate reproducibility and values above 0.75 indicative of good reproducibility (28).

Bland-Altman analysis is a process used to assess agreement between 2 methods of measurement that measure the same characteristic on the same scale (29). The mean bias, which represents the difference between measured and calculated REE, is calculated by adding the differences between paired measurements and dividing the sum by the mean of paired measurements. A bias of zero represents a perfect agreement between methods (measured compared with calculated methods).

Two standard deviations were used to show the limits of agreement. To consider that the formula agrees with IC and assess clinical utility, in other studies (30–32), the limit of agreement was set as acceptable by  $\pm 250$  kcal or  $\pm 10\%$  of the REE measured by IC. To analyze precision, if majority (>50%) of individual differences of REE was >10% of the gold standard, the method was considered imprecise and clinically unacceptable. P values < 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using Medcalc for Windows version 12.2.1 (Mariakerke, Belgium).

Table 1-Description of predictive equations

| Equation name                                                                                 | Calculation of REE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Harris-Benedict equation(17)</b>                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: <math>[66.5 + (13.8 \times \text{actBW}) + (5 \times \text{Ht}) - (6.8 \times \text{age})] \times 1.5</math></li> <li>Women: <math>[655 + (9.6 \times \text{actBW}) + (1.8 \times \text{Ht}) - 4.7 \times \text{age}] \times 1.5</math></li> </ul>                                                       |
| <b>Harris-Benedict equation using an injury factor of 1.3 without an activity Factor (16)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>REE calculate by Harris-Benedict equation <math>\times 1.3</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Mifflin equation (18)</b>                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Men: <math>5 + (10 \times \text{actBW}) + (6.25 \times \text{Ht}) - (5 \times \text{age})</math></li> <li>Women: <math>161 + (10 \times \text{actBW}) + (6.25 \times \text{Ht}) - (5 \times \text{age})</math></li> </ul>                                                                                     |
| <b>Mifflin equation with stress factor (19)</b>                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>REE calculate by Mifflin equation <math>\times 1.25</math></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ireton-Jones 1997(21)</b>                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\text{REE} = (\text{actBW} \times 5) - (\text{age} \times 11) + (\text{sex} \times 244) + (\text{trauma} \times 239) + (\text{burn} \times 840) + 1,784</math></li> </ul> <p>Where sex is male (1) or female (0), trauma is traumatic injury (1) or not (0), and burn is burn injury (1) or not (0)</p> |
| <b>Penn state (22)</b>                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\text{REE} = (\text{REE calculate by Mifflin} \times 0.96) + (\text{Tmax} \times 167) + (\text{VE} \times 31) - 6212</math></li> </ul>                                                                                                                                                                  |
| <b>Modified Penn state (23)</b>                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\text{REE} = (\text{REE calculate by Mifflin} \times 0.71) + (\text{Tmax} \times 85) + (\text{VE} \times 64) - 3085</math></li> </ul>                                                                                                                                                                   |
| <b>American College of Chest Physicians guidelines (ACCP) (24)</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>BMI <math>&lt; 25</math>: <math>\text{actBW} \times 25</math></li> <li>BMI <math>\geq 25</math>: <math>\text{IBW} \times 25</math></li> </ul>                                                                                                                                                                 |
| <b>Faisy(13)</b>                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\text{REE} = (8 \times \text{actBW}) + (14 \times \text{Ht}) + (32 \times \text{VE}) + (94 \times \text{Tmax}) - 4834</math></li> </ul>                                                                                                                                                                 |

ActBW, actual body weight (weight on admission [kilograms]); Ht, height (centimeters), Tmax -maximum body temperature in the previous 24 hours (degrees Celsius); Ve- minute ventilation (liters per minute) at the time of measurement read from the ventilator.

### 3 Results

IC was performed in 125 severe AKI patients. The mean age was  $62.5 \pm 16.6$  years (range 18 to 94 years) and 65.6% were male. The main etiology of AKI was associated with sepsis (83.2%), and APACHE II and individual severity score of acute tubular necrosis (ATNISS) were  $28.5 \pm 4.73$  and  $0.65 \pm 0.18$ , respectively. Table 2 shows the demographic, clinical and nutritional characteristics of AKI patients.

*Table 2 Demographic, clinical and nutritional characteristics of AKI patients*

| <b>Characteristics</b>                            |              |
|---------------------------------------------------|--------------|
| Age (years)                                       | 62.5±16.6    |
| Male n (%)                                        | 82 (65.6%)   |
| ICU (%)                                           | 121 (96.8%)  |
| AKI (%)                                           |              |
| Ischaemic                                         | 10 (8%)      |
| Mixed                                             | 2 (1.6%)     |
| Nephrotoxic                                       | 9 (7.2%)     |
| Associated with sepsis                            | 104 (83.2 %) |
| Presence of sepsis (%)                            | 111 (88.8%)  |
| APACHE II                                         | 28.5±4.73    |
| ATN-ISS                                           | 0.65±0.18    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                          | 28.2±7.9     |
| Underweight (BMI<18.5-kg/m <sup>2</sup> )         | 6 (4.8%)     |
| Normal (BMI, 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )        | 40(32%)      |
| Overweight (BMI, 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )      | 37 (29.6% )  |
| Obese class 1 (BMI, 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> )   | 26 (20.8% )  |
| Obese class 2 (BMI, 35.0-39.9 kg/m <sup>2</sup> ) | 4 (3.2% )    |
| Obese class 3 (BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup> )       | 12 (9.6% )   |
| REE (Kcal)                                        | 2029±760     |
| Maximum body temperature (°C)                     | 37.7 ± 0.9   |
| Mortality (%)                                     | 73.6%        |

Values shown in frequency, mean and standard deviation or median and quartile range. AKI Acute kidney injury, ICU intensive care unit. ATN-ISS-Severity Scoring Individual in Acute Tubular Necrosis. BMI – Body Mass Index. REE- Resting Energy Expenditure measured by indirect calorimetry.

The BMI values (11.6 to 57.5 kg/m<sup>2</sup>) covered all National Heart, Lung, and Blood Institute classifications, and the mean value of the populations fell in the overweight weight range (BMI 28.2±7.9 kg/m<sup>2</sup>). Six percent of patients were underweight (BMI<18.5-kg/m<sup>2</sup>) 32% were normal-weight patients (BMI, 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), 29.6% were overweight, 20.8% were obese class 1, 3.2% were obese class 2, and 9.6% were obese class 3.

Mean REE measured by IC was 2029±760 kcal/d. The comparison between the REE assessed by IC and by the prediction equations is shown in Table 3. The measured REE was significantly higher than the REE estimated by the equations Harris-Benedict, Mifflin, Ireton-Jones 1997 and Modified Penn state. The precision was poor for all equations. Modified Penn state equation had the best precision, although only 41% of cases had the predicted REE within 10% of their measured REE. Overall, the equations Harris-Benedict without using injury factor were the least precise, with only about 18% of cases having a predicted value within 10% of the measured REE. When using injury factor, this precision increased to 36%.

*Table 3-Precision of REE measured and estimated by equation in AKI patients*

|                   | <b>REE (kcal)</b> | <b>Range (kcal)</b> | <b>P value</b> | <b>Precision (%)</b> |
|-------------------|-------------------|---------------------|----------------|----------------------|
| <b>IC</b>         | 2029±760          | 740-4120            | -              | -                    |
| <b>HB</b>         | 1501±327          | 995-2685            | <0.001         | 18                   |
| <b>HB IF</b>      | 1951±426          | 1294-3490           | 0.275          | 36                   |
| <b>Mifflin</b>    | 1659±292          | 1077-2569           | <0.001         | 29                   |
| <b>Mifflin SF</b> | 2074±365          | 1347-3211           | 0.345          | 25                   |
| <b>IJ</b>         | 1875±256          | 1306-2559           | 0.02           | 27                   |
| <b>PS</b>         | 1947±341          | 1213-2879           | 0.519          | 33                   |
| <b>PSmod</b>      | 1858±299          | 1244-2728           | 0.04           | 41                   |
| <b>ACCP</b>       | 1916±554          | 650-3900            | 0.151          | 25                   |
| <b>Faisy</b>      | 1911±307          | 1081-2681           | 0.072          | 30                   |

Precision: Number (%) of subjects within ± 10% of REE measured by IC.

IC-Indirect calorimetry, REE- Resting energy expenditure, HB- equation Harris-Benedict, HB IF Harris-Benedict using an injury factor, Mifflin SF- equation Mifflin with stress factor, IJ- equation Ireton-Jones, PS- equation Penn state, PSmod- Modified Penn state, ACCP- American College of Chest Physicians guidelines.

As shown in Table 4, the ICC for the nine equations was indicative of poor degree of reproducibility with IC. It can be noted that the ICC observed for the Penn state equation (0.23) was stronger than other, however, even with poor reproducibility.

Table 4 also summarizes the correlation coefficient, limits of agreement and bias of the equations with measure REE. The measured REE had significant correlation with Harris-Benedict equation with and without using an injury factor of 1.3, Ireton-Jones equation, Penn state equation, Modified Penn state equation and Faisy equation, however, these correlations were weak (r<0.4).

*Table 4-Biases, limits of agreement, correlation coefficient and intraclass correlation coefficient between REE measured and prediction equations in AKI patients*

|                   | <b>Bias<br/>(95% CI)</b> | <b>Limit of<br/>agreement</b> | <b>Correlation<br/>coefficient<br/>r (p-value)</b> | <b>Intraclass<br/>correlation<br/>coefficient<br/>(95% IC)</b> |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>HB</b>         | 528 (392 – 663)          | -967.7 – 2023.6               | 0.21 (0.02)                                        | 0.15 (-0.02 – 0.32)                                            |
| <b>HB IF</b>      | 77.6 (-62.4 – 217.6)     | -1472 – 1627.6                | 0.21 (0,02)                                        | 0.18 (0.001 – 0.34)                                            |
| <b>Mifflin</b>    | 370.1 (232 – 508.3)      | -1160 – 1900.3                | 0.12 (0.18)                                        | 0.08 (-0.09 – 0.25)                                            |
| <b>Mifflin SF</b> | -44.6 (-186.7 – 97.4)    | -1617.4 – 1528.2              | 0.12 (0.18)                                        | 0.09 (-0.08 – 0.27)                                            |
| <b>IJ</b>         | 153.7 (24.3 – 283)       | -1278.7 – 1586                | 0.28 (0.001)                                       | 0.18 (-0.004 – 0.33)                                           |
| <b>PS</b>         | 81.7 ( -49.7 – 213.1)    | -1373 – 1536.5                | 0.28 (0.002)                                       | 0.21 ( 0.03 – 0.37)                                            |
| <b>PSmod</b>      | 170.8 (43.5 – 298.1)     | -1238.6 – 1580.1              | 0.33 (<0.001)                                      | 0.23 (0.06 – 0.38)                                             |
| <b>ACCP</b>       | 112.8 (-41.6 – 267,1)    | -1595.7 – 1821.2              | 0.15 (0.09)                                        | 0.14 (-0.03 – 0.31)                                            |
| <b>Faisy</b>      | 118.3 (-10.8 – 247.5)    | -1312.0 – 1548.7              | 0.30 (<0.001)                                      | 0.21 (0.03 – 0.37)                                             |

HB- equation Harris-Benedict, HB IF Harris-Benedict using an injury factor, Mifflin SF- equation Mifflin with stress factor, IJ- equation Ireton-Jones, PS- equation Penn state, PSmod- Modified Penn state, ACCP- American College of Chest Physicians guidelines.

The limits of agreement show the range of differences between the IC measurement and the REE predicted by the equations. For all equations, the limits of agreement range were large. For example, when evaluating patients using the Harris-Benedict equation, limits of agreement ranged from -968 kcal/d (IC less than predicted equation) to 2024 kcal/d (IC higher than predicted equation). The large wide limits of agreement in each case highlight the potential under or overfeeding of individual patients.

The individual agreement between IC and the prediction equations are shown in figures 1 and 2 using Bland Altman plot analysis. An association was found between the difference (y-axis) and the average (x-axis) for all equation (Harris-Benedict  $r= 0.69$ , Harris-Benedict using an injury factor  $r=0.53$ , Mifflin  $r=0.75$ , Mifflin with stress factor  $r=0.63$ , Ireton-Jones  $r=0.81$ , Penn state  $r=0.68$ , Modified Penn state  $r=0.75$ , ACCP guidelines  $r=0.31$ , Faisy  $r=0.74$ ; all  $p < 0.001$ ). This revealed a trend-bias for equations; i.e., increasing average, the difference rises.

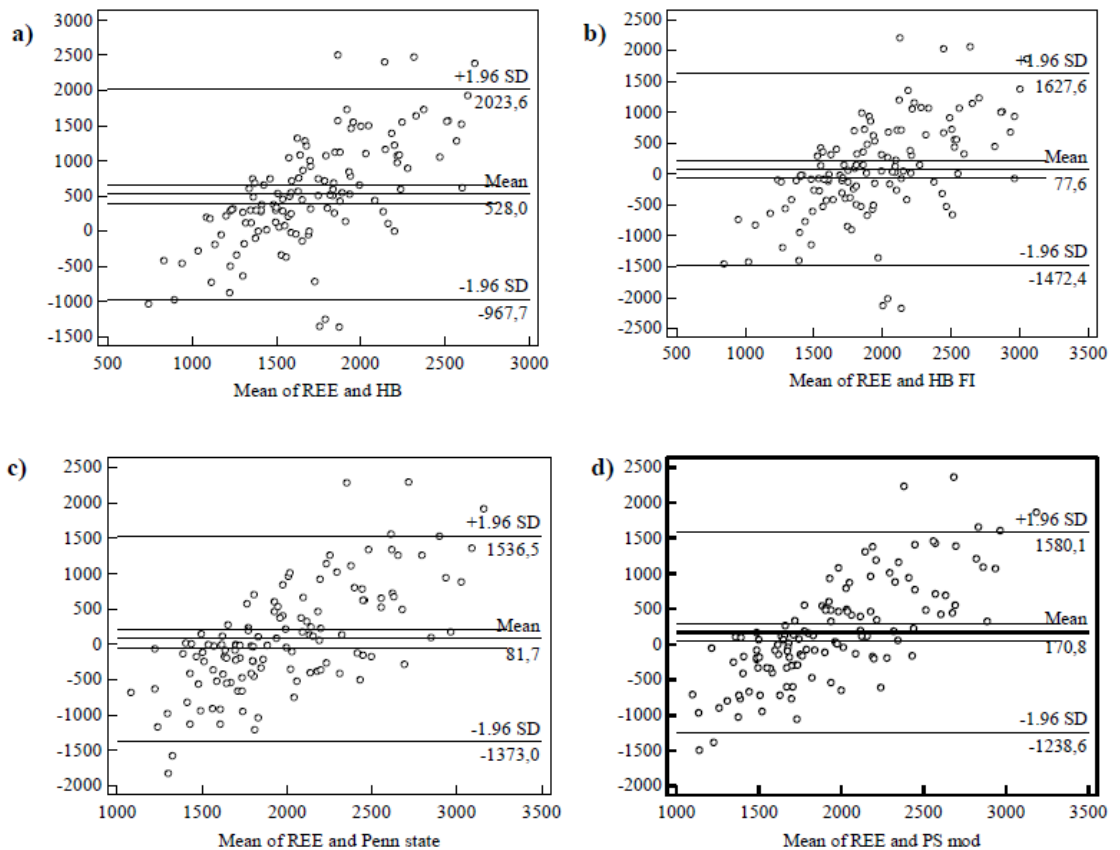


Figure 1-Bland Altman plots. Differences between REE measured and estimated using different prediction equations: (a) REE versus Harris-Benedict equation; (b) REE versus Harris-Benedict equation with injury factor, (c) REE versus Penn state equation, (d) REE versus modified Penn state equation.

Are plotted, on the y axis, the values of the difference between the two methods measured and estimated REE, and the x-axis, the values of average results by two methods. Were the limits of agreement drawn (the average values of the differences  $+ 1,96$  SD and the average differences  $- 1,96$  SD). The middle line corresponds to the bias (the average of the differences between the methods) and its confidence interval.

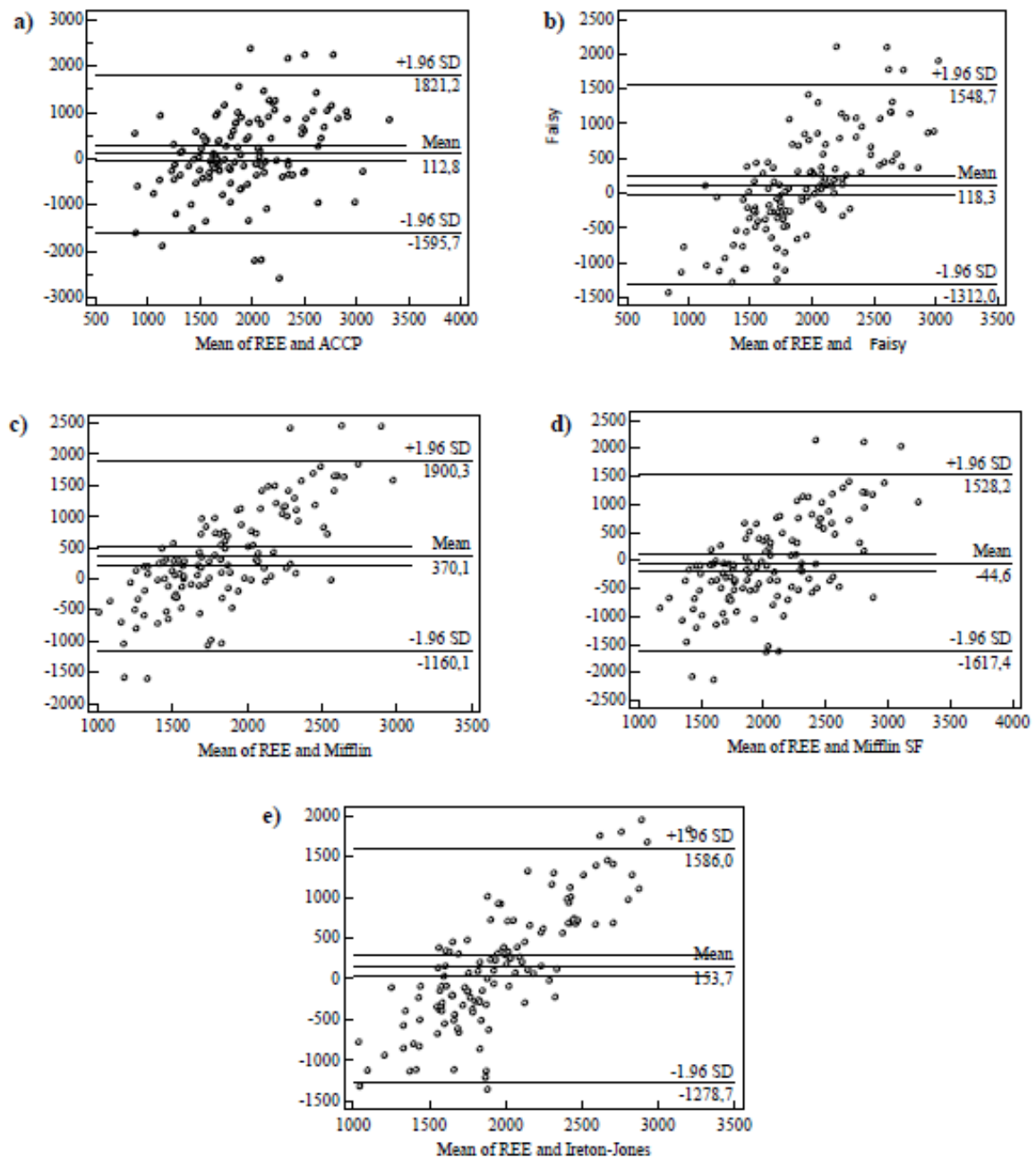


Figure 2-Bland Altman plots. Differences between REE measured and estimated using different prediction equations: (a) REE versus American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines; (b) REE versus Faisy equation (c) REE versus Mifflin equation, (d) REE versus Mifflin equation with stress factor, (e) REE versus Ireton-Jones equation.

Are plotted, on the y axis, the values of the difference between the two methods measured and estimated REE, and the x-axis, the values of average results by two methods. Were the limits of agreement drawn (the average values of the differences  $+ 1,96$  SD and the average differences  $- 1,96$  SD). The middle line corresponds to the bias (the average of the differences between the methods) and its confidence interval.

## 4 Discussion

Using this data set, we have demonstrated that none of the equations used to predict REE agree well with actual energy expenditure measured by IC in severe AKI patients.

It may be argued that inaccurate predictions are expected when equations developed long ago (eg, the Harris-Benedict) or based on data from healthy volunteers (eg, Harris-Benedict and Mifflin-St Jeor) are applied to ill hospitalized patients. The Harris-Benedict equation represents REE as developed from 239 mostly normal weight, white men and women evaluated in the first 2 decades of the 20th century(17). The poor resemblance of those healthy samples to hospitalized patients seen currently includes a greater diversity in body composition, obesity, and race.

In our study Harris-Benedict equation was the least precise, with poor reproducibility (ICC 0.15). Only about 18% of cases had a predicted value within 10% of the measured REE. In general, the equation underestimated REE in approximately 500 kcal/day. The limits of agreement between the equation and measured REE were large (-967.7 – 2023.6 Kcal), showing the low agreement between the methods.

In a systematic review, Frankenfield et al (14) reported the results of an evidence analysis of the accuracy of metabolic rate calculation methods. Harris-Benedict equation presented mean differences between the resting metabolic rate measured and predicted that ranged from 250-900 kcal / day (like this are the average values of the differences in the studies raised by this review, some individual differences may be much higher). As in our study, this equation underestimated resting metabolic rate in critically ill patients. That work group concluded that the unmodified Harris-Benedict equation was not sufficiently accurate for clinical use in critically ill patients and this conclusion carries a grade of I (good evidence) (14).

Due to the inaccuracy of this equation, the correction factors were studied. Normally, the Harris-Benedict equation calculates is multiplied by correction factors to adjust energy expenditure the current individual situation, adapting the energy expenditure to the current individual situation. There are a wide range of multiplication factors used in the published studies (injury factor, stress factor, activity factor; thermal factor, among others)(14–16). In our study, we used Harris-Benedict equation  $\times 1.3$  (injury factor) and we did not use an activity factor, in an attempt to reduce the error in equation (underestimate) in AKI patients in dialysis.

In our study, using the injury factor, the Harris Benedict equation had higher precision than without injury factor (36%) and the mean difference between measured and estimated REE



(Bias) was lower (77.6 Kcal/day) showing reduction in probability to underestimate the REE. However, this equation remained with poor degree of reproducibility (ICC= 0.18), and poor agreement with IC (limits of agreement large, range -1472 – 1627.6 Kcal). Other studies also showed low concordance and accuracy between the equation Harris-Benedict and IC, even using the injury factor (6,13,16,33–36).

Review studies have suggested not to use the Harris-Benedict equation, with or without correction factors, in critically AKI patients because it underestimated and/or overestimated REE and was inaccurate and unreliable for ICU patients (14,37).

Similar to Harris-Benedict equation, the Mifflin-St Jeor equation(18), is a regression equation that combines weight, height, age, and sex to predict resting metabolic rate in healthy people. According to the published evidence, an ADA work group determined that the Mifflin-St Jeor equation was the most accurate method to predict resting metabolic rate in healthy obese and no obese people. The use of Mifflin-St Jeor equation in critical care has been little studied (14). We found poor agreement between REE estimated by Mifflin St Jeor equation using or not using stress factor and measured REE by IC (limits of agreement-1617 – 1528 and-1160 – 1900, respectively). This equation had the lower ICC (0.08, 0.09) and precision (25%, 29%). and tends to underestimate the REE when the stress factor is not used or to overestimate when it is added.

In literature, Mifflin equation had poor agreement and underestimated REE in critically ill patients, in all BMI groups, and may underestimate further than the Harris-Benedict equation (6,14,38,39).

Unlike previous equations, the Ireton-Jones, Penn state and Faisy equation were developed from REE measurements of hospitalized and critically ill patients, and dynamic variables as body temperature and minute ventilation that reflect the metabolic state of the patient were added.

Although they are intended to critical patients, in our population of AKI patients, all these formulas had poor agreement with measured REE by IC.

Frankenfield et al (15) compared energy expenditure equations to measurements by IC in 202 mechanically ventilated critically ill patients divided into <60 or >60 years and body mass index <30 kg/m<sup>2</sup> or >30 kg/m<sup>2</sup>. Seventeen equations were evaluated and the Penn State equation was the most accurate (precision 67%).

Kroos et al (6) evaluated the energy expenditure equations in a total of 927 patients, including 401 obese patients. They found there were poor agreement between REE measured by IC and REE predicted by the Harris-Benedict, American College of Chest Physicians, Mifflin, and the Ireton-Jones equations. In all cases, except using Ireton-Jones, the predictive equations underestimated measured REE.

Review studies also suggest that Ireton-Jones, Penn state, Faisy and ACCP equation has no sufficient accuracy and agreement with measured REE in critically ill patients and should not replace the use of IC(14,30,40,41).

In our study, these equations underestimated the REE measured by IC (Ireton-Jones 154 Kcal less than measured REE, Penn state 82 kcal; Penn state modified 171 kcal; Faisy 118 kcal and ACCP 113 Kcal). Although, Penn state modified equation has presented the higher precision (41%) and ICC (0.23), it is not enough to be indicated its use in critically ill AKI patients. Using universal prediction equations to critical ill AKI patients, errors of prediction can occur and lead to overfeeding or underfeeding if they are used to guide the feeding regimen of these patient (14).

The reason why these equations are not accurate in these patients is not clear. The kidneys are responsible for many regulatory functions, such as acid-base balance, fluid and electrolyte balance, gluconeogenesis, the secretion of erythropoietin and conversion of vitamin D3 to its active form. While the kidneys are responsible for only 10% of energy expenditure, metabolic disorders, and proinflammatory state associated with renal failure, the underlying disease process and comorbidities could alter energy expenditure(12). However, energy expenditure is not apparently increased by AKI. There is only one study on AKI population; and it showed that the REE was around 130% of normal, calculated by the Harris Benedict equation, in patients with sepsis and AKI(42).

Some limitations should be recognized. First, the use of weight on admission can overestimate actual weight due to pre ICU procedures (such as resuscitation). However, as we are evaluating patients with severe AKI, the current weight probably offer a greater error due to edema. Moreover, in some cases, the patient's weight at admission was not available, and therefore, the weight information was used instead. This was also done with height, and can lead to an incorrect estimate of REE.

Second, we were not able to examine all the predictive equations currently used in practice because we were unable to obtain some pieces of clinical information needed to

perform them. For example, we were unable to calculate the Swinamer equation, commonly used to predict the energy needs for ventilated patients, because we could not obtain information on tidal volume. However, the equations that we evaluated contain clinical information readily available to practitioners, making them clinically useful equations for critical care clinicians to use. Third, we did not have information about treatments that might influence energy expenditure and carbon dioxide production, including type of nutrition and energy intake, catecholamine, neuromuscular blocking agents, and opioids.

Another limitation is that we only have REE measure at one moment. Day-to-day variations in energy expenditure of between 4% and 56% have been reported (43). Because of this variability in REE, one measurement which is then extrapolated to represent several days may introduce significant error. Thus, REE measured is representative of that moment, and the same for REE estimated in the equations. For the monitoring of patients, further measures REE must be made of both the IC, as the equations.

Finally, because we studied a select population of patients, those with severe AKI, our findings may not be generalizable to all AKI, or critically ill patients and, finally, only 1 IC measurement was performed, whereas repeated measurements are recommended to cope with the dynamic alterations of energy metabolism during the course of critical illness.

Despite limitations, this is the largest study to reports that predictive equations do not accurately estimate REE in critically ill AKI patients. None of the prediction equations evaluated in the present study had accuracy higher than 50%, and may result in such a high value as 80% of patients receiving inadequate or excessive energy intakes. Our findings support the need to conduct a controlled prospective study to develop an appropriate prediction equation to assess energy needs for critically ill AKI patients. Alternatively, because of the limitations of the predictive formula, IC may be required to assess the energy needs in severe AKI patients requiring dialysis.

## 5 References

1. Ávila MON, Rocha PN, Zanetta DMT, Yu L, Burdmann E de A. Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients. *J Bras Nefrol.* 2014;36(3):379–88.
2. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(3):581–93.
3. Guimarães SM, Lima EQ, Cipullo JP, Lobo SM, Burdmann EA. Low insulin-like growth factor-1 and hypocholesterolemia as mortality predictors in acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3165–70.
4. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1728–37.
5. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK. The Association Between Nutritional Adequacy and Long-Term Outcomes in Critically Ill Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation: A Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1569–79.
6. Kross EK, Sena M, Schmidt K, Stapleton RD. A comparison of predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill patients. *J Crit Care.* 2012;27(3):321.e5–12.
7. Kan M-N, Chang H-H, Sheu W-F, Cheng C-H, Lee B-J, Huang Y-C. Estimation of energy requirements for mechanically ventilated, critically ill patients using nutritional status. *Crit Care.* 2003;7(5):R108–15.
8. Rubinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32(2):350–7.
9. Tappy L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(6):623–8.
10. Vo NM, Waycaster M, Acuff RV, Lefemine AA. Effects of postoperative carbohydrate overfeeding. *Am Surg.* 1987;53(11):632–5.
11. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc.* 1998;98(7):795–806.
12. McCarthy MS, Phipps SC. Special nutrition challenges: current approach to acute kidney injury. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(1):56–62.
13. Faisy C, Guerot E, Diehl J-L, Labrousse J, Fagon J-Y. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):241–9.
14. Frankenfield D, Hise M, Malone A, Russell M, Gradwell E, Compher C, et al. Prediction of resting metabolic rate in critically ill adult patients: results of a systematic review of the evidence. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1552–61.

15. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(1):27–36.
16. MacDonald A, Hildebrandt L. Comparison of formulaic equations to determine energy expenditure in the critically ill patient. *Nutrition.* 2003;19(3):233–9.
17. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918;4(12):370–3.
18. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):241–7.
19. Schlein KM, Coulter SP. Best practices for determining resting energy expenditure in critically ill adults. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(1):44–55.
20. Ireton-Jones CS, Turner WW, Liepa GU, Baxter CR. Equations for the estimation of energy expenditures in patients with burns with special reference to ventilatory status. *J Burn Care Rehabil.* 1992;13(3):330–3.
21. Ireton-Jones C, Jones J. Why Use Predictive Equations for Energy Expenditure Assessment? *J Am Diet Assoc.* 1997;97(9, Supplement):A44.
22. Frankenfield D, Smith JS, Cooney RN. Validation of 2 approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(4):259–64.
23. Frankenfield D. Validation of an equation for resting metabolic rate in older obese, critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(2):264–9.
24. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 1997;111(3):769–78.
25. Vilar E, Machado A, Garrett A, Kozarski R, Wellsted D, Farrington K. Disease-Specific Predictive Formulas for Energy Expenditure in the Dialysis Population. *J Ren Nutr.* 2014;24(4):243–51.
26. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
27. Weir JBDB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 1949;109(1-2):1–9.
28. Lee J, Koh D, Ong CN. Statistical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable. *Comput Biol Med.* 1989;19(1):61–70.
29. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307–10.
30. Boullata J, Williams J, Cottrell F, Hudson L, Compher C. Accurate Determination of Energy Needs in Hospitalized Patients. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(3):393–401.

31. Reid CL. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients. *Clin Nutr.* 2007;26(5):649–57.
32. Robins K, Stankorb SM, Salgueiro M. Energy expenditure in acute posttraumatic amputation: comparison of four methods for assessment. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2013;28(6):758–65.
33. Casati A, Colombo S, Leggieri C, Muttini S, Capocasa T, Gallioli G. Measured versus calculated energy expenditure in pressure support ventilated ICU patients. *Minerva Anesthesiol.* 1996;62(5):165–70.
34. O’Leary-Kelley CM, Puntillo KA, Barr J, Stotts N, Douglas MK. Nutritional adequacy in patients receiving mechanical ventilation who are fed enterally. *Am J Crit Care.* 2005;14(3):222–31.
35. Hickmann CE, Roeseler J, Castanares-Zapatero D, Herrera EI, Mongodin A, Laterre P-F. Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy. *Intensive Care Med.* 2014;40(4):548–55.
36. De Waele E, Spapen H, Honoré PM, Mattens S, Van Gorp V, Diltoer M, et al. Introducing a new generation indirect calorimeter for estimating energy requirements in adult intensive care unit patients: feasibility, practical considerations, and comparison with a mathematical equation. *J Crit Care.* 2013;28(5):884.e1–6.
37. Walker RN, Heuberger RA. Predictive equations for energy needs for the critically ill. *Respir Care.* 2009;54(4):509–21.
38. Frankenfield DC, Ashcraft CM, Galvan DA. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):361–7.
39. Anderegg BA, Worrall C, Barbour E, Simpson KN, Delegge M. Comparison of resting energy expenditure prediction methods with measured resting energy expenditure in obese, hospitalized adults. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(2):168–75.
40. Cooney RN, Frankenfield DC. Determining energy needs in critically ill patients: equations or indirect calorimeters. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(2):174–7.
41. Spapen H, De Waele E, Diltoer M, Gorp V, Honoré P, Mattens S. Calculating energy needs in critically ill patients: Sense or nonsense? *J Transl Intern Med.* 2014;2(4):150.
42. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, Druml W, Ferenci P, Eichinger S, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(4):596–601.
43. Weissman C, Kemper M, Hyman AI. Variation in the resting metabolic rate of mechanically ventilated critically ill patients. *Anesth Analg.* 1989;68(4):457–61.