

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E A VARIAÇÃO DA
ESPESSURA DOS MÚSCULOS DIAFRAGMA E QUADRÍCEPS EM
PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES**

JULIANE DE MELO SILVA

UBERLÂNDIA - MG

2020

JULIANE DE MELO SILVA

**CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E A VARIAÇÃO DA
ESPESSURA DOS MÚSCULOS DIAFRAGMA E QUADRÍCEPS EM
PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Daurea Abadia de Souza.

Coorientador: Prof. Dr. Túlio Augusto Alves Macedo.

UBERLÂNDIA - MG

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S586c
2020

Silva, Juliane de Melo, 1980-
Correlação entre variáveis clínicas e a variação da espessura dos músculos diafragma e quadríceps em pacientes criticamente doentes [recurso eletrônico] / Juliane de Melo Silva. - 2020.

Orientadora: Daurea Abadia de Souza.
Coorientador: Túlio Augusto Alves Macedo.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.6024>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Souza, Daurea Abadia de, 1953-, (Orient.). II. Macedo, Túlio Augusto Alves, 1976-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Rejâne Maria da Silva (Bibliotecária) – CRB6/1925



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: 34 3225-8628 - www.ppcsa.famed.ufu.br - copme@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 011/PPCSA				
Data:	19.03.2020	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	16:00h
Matrícula do Discente:	11712CSD017				
Nome do Discente:	Juliane de Melo Silva				
Título do Trabalho:	Correlação entre variáveis clínicas e a variação da espessura dos músculos diafragma e quadríceps em pacientes criticamente doentes.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: Diagnóstico, tratamento e prognóstico das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Nutrição clínica				

Reuniu-se no anfiteatro do bloco 4K, Campus Umuarama, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Valdair Francisco Muglia (USP); Thulio Marquez Cunha (UFU) por *skype*, João Lucas O'Connell (UFU) e Daurea Abadia de Souza (UFU) orientadora da candidata presentes no recinto.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Daurea Abadia de Souza, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Valdair Francisco Muglia, Usuário Externo**, em 19/03/2020, às 13:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do



[Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Daurea Abadia de Souza, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/03/2020, às 17:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Thúlio Marquez Cunha, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/03/2020, às 17:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **João Lucas O'connell, Membro de Comissão**, em 19/03/2020, às 17:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1953380** e o código CRC **8120E9A1**.

DEDICATÓRIA

À Deus, por todos os seus ensinamentos.

*Ao meu amado filho Matheus, que esteve ao meu lado dia-a-dia, me enchendo de
ânimo, carinho e amor.*

*Aos meus queridos pais, Edgar e Izaura, por todo amor, dedicação, apoio e
companheirismo, me fazendo acreditar que a vitória chegaria.*

*Aos meus irmãos, sobrinhos e cunhadas pelo apoio incondicional e paciência em
todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a. Daurea Abadia de Souza por todos os ensinamentos, pela sabedoria, pela paciência, por todo carinho e dedicação, pelo direcionamento e competência.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Túlio Augusto Alves Macedo por todos os ensinamentos e disponibilidade.

À minha querida amiga MSc. Liliane Barbosa da Silva Passos por todos os ensinamentos, pela paciência, ajuda e pelo apoio a mim dedicados.

Aos docentes e demais profissionais do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela atenção e auxílio, em especial à Coordenadora Prof.^a. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, e às técnicas administrativas Gisele de Melo Rodrigues e Viviane Gonçalves, o meu muito obrigada pela paciência e compreensão.

À Prof.^a. MSc. Paula A. Aguiar, Vanessa e toda a equipe do laboratório de análise clínicas, pela grande contribuição para a realização desse trabalho.

À enfermeira MSc. Ismara L. S. Januário Chadu por todo apoio e contribuição para a realização desse trabalho.

Aos amigos médicos intensivistas pelo incentivo diário, companheirismo e ajuda no cumprimento de minhas atividades.

À equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Universidade Federal de Uberlândia, pela imensa ajuda e respeito ao meu trabalho.

Ao Grupo de Estudo e Pesquisa em Nutrição Clínica (GEP-NutrClin), cadastrado no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

(CNPq), liderado pela Profa. Dra. Daurea Abadia de Souza, pela contribuição no aprendizado científico.

Aos pacientes e seus familiares por aceitarem participar da pesquisa, confiando plenamente em nossa intenção de contribuir para melhoria na assistência.

Aos professores Dr. Thúlio Marquez Cunha e Dr. João Lucas O'Connell pelas excelentes contribuições no exame de qualificação.

Aos meus amigos e familiares, que compreenderam a minha ausência, me apoiaram para que eu pudesse concluir esse grande sonho e acolheram minhas angústias.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização desse trabalho, muito obrigada.

RESUMO

Introdução: Pacientes em estado crítico apresentam risco iminente de morte causado por uma situação de injúria grave. O trauma é uma das causas mais comuns de admissão nas unidades de terapia intensiva (UTI). Pacientes em estado crítico vítimas de trauma desenvolvem uma resposta fisiopatológica complexa definida conceitualmente como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Dentre as principais alterações fisiopatológicas da SIRS merecem destaque alterações metabólicas, hormonais, inflamatórias, imunológicas e circulatórias. As alterações fisiopatológicas da SIRS promovem alteração da composição corporal, com destaque para a depleção aguda e acentuada da massa muscular. A avaliação do risco e do estado nutricional, com destaque para a avaliação da composição corporal, são essenciais para a prevenção do desenvolvimento / agravamento de desnutrição em pacientes criticamente doentes. **Objetivos:** Analisar as associações entre a variação da espessura do músculo diafragma avaliada pelo ultrassom e o risco nutricional, assim como com a taxa de mortalidade, em pacientes criticamente doentes expostos a trauma e submetidos a ventilação mecânica (VM). **Material e Métodos:** Estudo prospectivo, observacional, desenvolvido em UTI de um hospital público universitário de nível terciário. **Pacientes:** Criticamente doentes após exposição a trauma, sexo masculino, idade ≥ 18 anos e < 60 anos, em VM por no mínimo 5 dias. **Intervenções:** Foram registrados proteína C-reativa (PCR); escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), e *modified Nutrition Risk in the Critically Ill* (mNUTRIC); Índice de Comorbidade de Charlson; período de permanência na UTI e no hospital; período de VM; falha de extubação; parâmetros ventilatórios; e evolução clínica (alta hospitalar/óbito). A fração de espessamento do diafragma (DTF) foi identificada pela diferença entre a espessura do diafragma ao final da inspiração e da expiração, dividida pela espessura ao final da expiração, multiplicada por 100. A avaliação da área seccional do músculo reto femoral pelo ultrassom foi realizada diretamente pela mensuração de um corte transversal no ponto médio do músculo. **Resultados:** Os pacientes

avaliados (n=44) apresentaram idade média de 37,1±11,4 anos, falha no desmame de VM de 15,9% (n=7) e taxa de mortalidade de 18,2% (n=8). Pacientes não-sobreviventes apresentaram maiores valores para PCR ($p=0,007$), SAPS 3 ($p=0,001$), SOFA ($p=0,031$), e período de VM ($p<0,001$). Na análise da variação da DTF entre as medidas 2 (5-7 dias de internação) e 1 (0-2 dias de internação) foi demonstrado que a DTF aumentou e diminuiu para os pacientes não-sobreviventes e sobreviventes, respectivamente ($p=0,038$). A variação da DTF apresentou correlação positiva forte ($r=0,810$) e negativa desprezível ($r=-0,163$) com a variação da PCR para os pacientes não-sobreviventes e sobreviventes, respectivamente. A DTF ($p=0,042$), período de VM ($p=0,013$), e o mNUTRIC score ($p=0,042$) foram preditores da mortalidade hospitalar. Na análise das medidas da variação da área seccional do músculo reto femoral não foi identificada diferença estatística.

Conclusão: O aumento da DTF e o risco nutricional têm valor preditivo para mortalidade. A variação da DTF durante a primeira semana de internação é um parâmetro útil para avaliação do prognóstico de pacientes criticamente doentes em VM.

Palavras-chave: Pacientes em estado crítico; Avaliação do estado nutricional; Perda de massa muscular; Ultrassonografia; Fração de espessamento do músculo diafragma; Taxa de mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Critically ill patients have an imminent risk of death caused by a serious injury situation. Trauma is a common cause of admission at intensive care units (ICU). Critically ill trauma patients develop a complex pathophysiological response defined conceptually as Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). The main pathophysiological changes in SIRS are metabolic, hormonal, inflammatory, immunological and circulatory changes. The pathophysiological changes in SIRS modify the body composition, with emphases on acute and marked depletion of muscle mass. The assessment of risk and nutritional status are essential for preventing the development / worsening of malnutrition in critically ill patients with emphasis on the assessment of body composition. **Objectives:** Evaluate the associations between the variation in the thickness of the diaphragm muscle using ultrasound with the nutritional risk, and with the mortality rate, in critically ill trauma patients submitted to mechanical ventilation (MV). **Material and Methods:** Prospective, observational study, developed in an ICU, tertiary-level public university hospital. **Patients:** Male, in critical condition after exposure to trauma, age ≥ 18 years and < 60 years, on MV for at least 5 days. **Interventions:** C-reactive protein (CRP); scores Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II); Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3); Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); and modified Nutrition Risk in the Critically Ill (mNUTRIC); Charlson's Comorbidity Index; hospital and ICU length stay; MV period; extubation failure; ventilatory parameters; and clinical evolution (hospital discharge / death) were the parameters evaluated. The diaphragm thickening fraction (DTF) was identified by the difference between the thickness of the diaphragm at the end of inspiration and exhalation, divided by the thickness at the end of exhalation, multiplied by 100. The evaluation of the sectional area of the rectus femoris muscle by ultrasound was performed directly by measuring a cross-section at the midpoint of the muscle. **Results:** The evaluated patients ($n = 44$) had a mean age of 37.1 ± 11.4 years, failure to wean from MV of 15.9% ($n = 7$) and mortality rate of 18.2% ($n = 8$). Non-surviving patients had higher values for CRP ($p = 0.007$), SAPS 3 ($p = 0.001$), SOFA ($p = 0.031$), and

MV period ($p < 0.001$). In the analysis of the variation in DTF between measures 2 (5-7 days of hospitalization) and 1 (0-2 days of hospitalization) it was shown that DTF increased and decreased for non-survivors and survivors, respectively ($p = 0.038$). The variation in DTF showed a strong positive correlation ($r = 0.810$) and a negligible negative correlation ($r = -0.163$) with the variation in CRP for non-survivors and survivors, respectively. DTF ($p = 0.042$), MV period ($p = 0.013$), and mNUTRIC score ($p = 0.042$) were predictors of hospital mortality. In the analysis of the measurements of the variation of the sectional area of the rectus femoris muscle, no statistical difference was identified. **Conclusion:** The increase in DTF and nutritional risk have a predictive value for mortality. The variation in DTF during the first week of hospitalization is a useful parameter for assessing the prognosis of critically ill patients on MV.

Key words: Critically ill patients; Assessment of nutritional status; Muscle mass wasting; Ultrasound; Diaphragm thickening fraction; Mortality rate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES**Artigo científico**

- Figure 1** Flowchart of patient selection **64**
- Figure 2** Associations between the variation in the diaphragm thickening fraction and the variation in C-reactive protein in mechanically ventilated critically ill trauma patients, according to outcomes. **A** - Surviving patients. **B** – Nonsurviving patients **65**
- Supplementary Figure 1** Ultrasound image obtained in specific periods throughout the patient's stay in the ICU or for a maximum period of 17 days, for the assessment of the DTF in critically ill trauma male patients submitted to mechanical ventilation. Muscle mass were assessed using LOGIQ P6 ultrasound equipment (GE Healthcare®, Milwaukee, Wisconsin). **A:** Position of the linear ultrasound probe to assess the diaphragm muscle. The diaphragm muscle thickness measurements were made by a linear probe with a bandwidth of 3.4-10.8 MHz in mode B, with the transducer positioned between the anterior and middle axillary lines, between the 8th and 10th intercostal space. Then, the M mode was activated to record diaphragm muscle. **B:** In mode M, the diaphragm muscle was identified as a thick hypoechogenic line surrounded by two hyperechogenic lines (pleural layer and peritoneal layer), seen below the intercostal muscles. **C:** The thickness of the diaphragm muscle was measured in two distinct phases, i.e., at the end of inspiration and the end of expiration. The DTF was identified by the difference between the thickness of the diaphragm at the end of **67**

inspiration and expiration, divided by the thickness at the end of expiration, multiplied by 100 (value expressed as a percentage)

Protocolo para avaliação da massa muscular

- Figura 1** Posicionamento da sonda linear do ultrassom para avaliação do músculo diafragma. **89**
- Figura 2** Identificação do músculo diafragma pelo método do ultrassom em modo B (A) e modo M (B). **90**
- Figura 3** Posicionamento da sonda convexa do ultrassom para avaliação da área do músculo reto femoral. **91**
- Figura 4** Contorno da área seccional do músculo reto femoral realizado com a ferramenta de cálculo de área do USG. **92**

LISTA DE TABELAS

- Table 1** Characteristics of critically ill trauma patients on mechanical ventilation analyzed according to outcomes **57**
- Table 2** Measurement of the diaphragm thickening fraction and sectional area of the rectus femoris muscle mass by sonography according to outcomes **60**
- Table 3** Predictors of hospital mortality by multivariate analysis performed using a logistic regression model **63**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II</i>
ASPEN	<i>American Society for Parenteral & Enteral Nutrition</i>
BIA	Bioimpedância elétrica
BIA-MF	Bioimpedância elétrica de frequência múltipla
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP-UFU	Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos, Universidade Federal de Uberlândia
CI	<i>Confidence interval</i>
D	Dia
DTF	<i>Diaphragm thickening fraction</i>
DXA	Densitometria por emissão de raios X de dupla energia
GC	Glicemia capilar
G	Gramas
HCU	Hospital de Clínicas de Uberlândia
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IOT	Intubação orotraqueal
IQR	<i>Interquartile range</i>
Kcal	Quilocalorias
Kg	Quilogramas
mL	Mililitros
mNUTRIC score	<i>modified Nutrition Risk in the Critically Ill score</i>
NUTRIC score	<i>Nutrition Risk in the Critically Ill score</i>
NRS-2002	<i>Nutrition Risk Screening 2002</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PaCO₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
PCR	Proteína C-reativa

PCT	Procalcitonina
PS	Pronto socorro
SGA	<i>Subjective Global Assessment</i>
SAPS 3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPSS	<i>Software Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF α	Fator de necrose tumoral α
TQT	Traqueostomia
UAI	Unidade de Atendimento Integrado
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação mecânica

LISTA DE SÍMBOLOS

1, 2, 3	Números utilizados para indicar informações específicas e notas de rodapé
a, b, c	Letras utilizadas para indicar informações específicas
%	Porcentagem
Δ	Varição
\pm	Mais ou menos
$<$	Menor
\leq	Menor e igual
$>$	Maior
\geq	Maior e igual
$1-\beta$ err prob	Poder estatístico da amostra
B	Coefficiente de regressão
P	Significância estatística

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	2
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
2.1 Considerações gerais	7
2.2 Injúria grave: Epidemiologia e fatores causais.....	7
2.3 Alterações fisiopatológicas no paciente em estado crítico	8
2.3.1 Alterações metabólicas e hormonais da SIRS.....	9
2.3.2. Alterações inflamatórias, imunológicas e circulatórias da SIRS.....	10
2.4 Escores de gravidade	11
2.4.1 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score - APACHE II	11
2.4.2 Simplified Acute Physiology Score 3 - SAPS 3	12
2.4.3 Sequential Organ Failure Assessment score – SOFA	13
2.5 Estado nutricional de pacientes em estado crítico	13
2.5.1 Avaliação do risco nutricional.....	14
2.5.2 Avaliação do estado nutricional.....	16
2.5.2.1 Medidas antropométricas	17
2.5.2.2 Marcadores da atividade inflamatória	17
2.5.2.2.1 Fator de necrose tumoral α	18
2.5.2.2.2 Interleucinas	18
2.5.2.2.3 Proteína C-reativa.....	18
2.5.2.2.4 Procalcitonina	19
2.5.2.3 Avaliação de composição corporal	19
2.5.2.3.1 Ultrassonografia.....	20
2.5.2.3.2 Tomografia computadorizada	23
2.5.2.3.3 Bioimpedância elétrica.....	23
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivos gerais	26
3.2 Objetivos específicos	26
4 ARTIGO CIENTÍFICO	29
REFERÊNCIAS.....	70

APÊNDICES.....	80
APÊNDICE 1: Termo de consentimento livre e esclarecido	78
APÊNDICE 2: Formulário de coleta de dados: epidemiologia, antropometria e composição corporal.....	80
APÊNDICE 3: Protocolo para avaliação da massa muscular em pacientes em estado crítico pelo método de ultrassonografia.....	83
ANEXOS.....	93
ANEXO 1: NUTRIC score e modified NUTRIC score.....	91
ANEXO 2: Parecer substanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.....	92
CONSIDERAÇÕES FINAIS	98

I. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Pacientes em estado crítico são aqueles que apresentam risco iminente de morte causado por uma situação clínica de injúria grave. Os pacientes em estado crítico devem receber atendimento adequado, com equipamentos específicos próprios, recursos humanos especializados, além de acesso a tecnologias destinadas a diagnósticos e terapêuticas ininterruptos dentro de unidades hospitalares denominadas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (BRASIL, 2010). O trauma é uma das causas mais comuns de admissão nas UTI e acarreta grande impacto socioeconômico para o Brasil (BRASIL, 2015) e o mundo (WHO, 2011).

Pacientes em estado crítico, incluindo pacientes vítimas de trauma, desenvolvem uma resposta fisiopatológica complexa definida conceitualmente como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) (PREISER *et al.*, 2014). Dentre as principais alterações fisiopatológicas da SIRS merecem destaque as alterações metabólicas, hormonais, inflamatórias, imunológicas e circulatórias.

Pacientes em estado crítico apresentam aumento acentuado da taxa metabólica basal. Para atender as necessidades energéticas inerentes ao estado de hipermetabolismo, o organismo desencadeia alterações hormonais, caracterizadas por aumento acentuado dos hormônios contrarreguladores (cortisol, glucagon, catecolaminas, hormônio de crescimento), na presença de níveis séricos normais ou pouco aumentados de insulina (VAN DEN BERGHE *et al.*, 1998; BOONEN; VAN DEN BERGHE, 2014).

As alterações hormonais características da SIRS promovem a proteólise e a lipólise e disponibilizam componentes corporais para vias metabólicas responsáveis pela produção de energia. De forma preocupante, em pacientes em estado crítico a via cetogênica é pouco estimulada devido aos níveis séricos normais ou aumentados de insulina. Esse ajuste metabólico observado

em pacientes em estado crítico induz atividade proteolítica mais acentuada, com conseqüente maior depleção de massa muscular e instalação / agravamento de desnutrição proteica após curtos períodos de internação (MOURTZAKIS; WISCHMEYER, 2014; BOONEN; VAN DEN BERGHE, 2014).

As alterações inflamatórias e imunológicas da SIRS são iniciadas no local da lesão, imediatamente após a ocorrência da injúria, por meio de uma resposta inespecífica do organismo. Dentre outras alterações fisiopatológicas, a resposta inflamatória é caracterizada pela ocorrência de vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação da cascata de coagulação sanguínea e desencadeamento de ativação/adesão celular (DAVIES, HAGEN, 1997; PREISER *et al.*, 2014). Polimorfonucleares, macrófagos e monócitos são os principais responsáveis pela resposta celular inflamatória, com produção de citocinas e de outros mediadores inflamatórios. Os principais exemplos de mediadores da resposta inflamatória sistêmica são o fator de necrose tumoral alfa (TNF α); Interleucina (IL), com destaque para IL-1, IL-6, e IL-8; procalcitonina (PCT); e proteína C-reativa (PCR) (BALK, 2014; BAR-OR *et al.*, 2019).

O comprometimento do estado nutricional de pacientes em estado crítico está associado, entre outros fatores, às alterações fisiopatológicas desencadeadas pela (s) doença (s) de base e a diversas questões inerentes à terapia nutricional. Pacientes portadores de desnutrição proteico-energética apresentam aumento da morbidade e da mortalidade (PASQUINI *et al.*, 2012). Dentre outras complicações, pacientes em estado crítico desnutridos apresentam indicação mais frequente para ventilação mecânica (VM), aumento da taxa de complicações infecciosas, maior período de internação na UTI e no hospital e aumento dos custos da internação (POWERS; SAMAN, 2014).

Independentemente dos efeitos prejudiciais do comprometimento do estado nutricional na evolução clínica de pacientes hospitalizados, a desnutrição proteico-energética continua sendo uma doença de alta incidência entre pessoas expostas a situações de injúria, incluindo pacientes em estado crítico (CORREIA *et al.*, 2017). Especificamente em relação às UTI, diversos

investigadores têm demonstrado presença de desnutrição moderada a grave em cerca de 40% a 50% dos pacientes em estado crítico (HEYLAND *et al.*, 2013).

Dentre os diferentes métodos utilizados para avaliação do risco e do estado nutricional dos pacientes em estado crítico, merece destaque os métodos que permitem a avaliação da composição corporal. A presença de baixa musculatura no momento de admissão na UTI, assim como, a perda e a fraqueza da massa muscular durante o período de internação, são frequentes em pacientes em estado crítico (PUTHUCHEARY *et al.*, 2013) e têm importantes implicações clínicas (HERMANS *et al.*, 2014). Dessa forma, é essencial diagnosticar o desenvolvimento e/ou agravamento da depleção da musculatura durante o período de internação na UTI do paciente em estado crítico. A utilização de métodos universais [Ultrassonografia (USG), Bioimpedância elétrica (BIA), Medidas antropométricas, Avaliação global subjetiva (SGA), dentre outros] para identificação da massa muscular ainda requer um maior número de estudos (COLTMAN *et al.*, 2014; HURT, McCLAVE, 2016).

O ultrassom do diafragma é um método econômico; realizado à beira do leito; com disponibilização imediata dos resultados; não invasivo; útil para avaliação da massa, espessura, posição e movimento do músculo com mínimo ou nenhum esforço do paciente (MacCOOL, MINAMI, 2015; DHUNGANA *et al.*, 2017). O conhecimento da função do músculo diafragma é importante para o cuidado de pacientes em estado crítico com insuficiência respiratória, assim como para a determinação do momento ideal para interrupção da VM. A disfunção do músculo diafragma tem se tornado um tópico de grande preocupação em pacientes em UTI, desde que está associada a maior taxa de falha no desmame e aumento da duração do período de VM (DEMOULE *et al.*, 2013).

Dessa forma, no presente estudo, pretende-se elaborar um protocolo para avaliação de grupos musculares específicos, como os músculos

diafragma e quadríceps da coxa, em pacientes criticamente enfermos internados em um hospital terciário. Pretende-se também realizar exames de ultrassom periódicos de modo a permitir o acompanhamento das variações da fração de espessamento do músculo diafragma e da área seccional do músculo reto femoral de pacientes em estado crítico em VM, durante o período de internação na UTI. Espera-se que a partir das medidas individuais iniciais e evolutivas da massa muscular seja possível identificar a instalação / agravamento de desnutrição proteico-energética, permitindo assim a implementação de condutas terapêuticas que possibilitem a recuperação / manutenção do estado nutricional e uma evolução clínica mais favorável dos pacientes em estado crítico.

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Considerações gerais

Pacientes em estado crítico são aqueles que apresentam risco iminente de morte causado por uma situação clínica de injúria grave. Entre os fatores causais estão incluídos traumas, cirurgias de grande porte, início ou descompensação de doenças e infecções. Pacientes em estado crítico geralmente necessitam de assistência médica e de enfermagem ininterruptas, com equipamentos específicos próprios, recursos humanos especializados, além de acesso a tecnologias destinadas a diagnósticos e terapêuticas, dentro de unidades hospitalares denominadas UTI (BRASIL, 2010).

2.2 Injúria grave: Epidemiologia e fatores causais

Dentre as admissões nas UTI do Brasil, as causas externas¹ representam em torno de 25% do total de internações. Dentre as causas externas, merece destaque os pacientes em estado crítico vítimas de trauma (por exemplo, pacientes vítimas de queda ou de acidentes de trânsito, pacientes expostos a queimaduras ou a ferimentos por arma branca ou de fogo).

Além do alto custo de uma internação em UTI para o Sistema Único de Saúde (SUS), as causas externas acarretam grande impacto socioeconômico para o país, uma vez que geralmente acometem indivíduos mais jovens, com grande potencial produtivo. De forma ainda mais grave, de acordo com o Sistema de Informações sobre Mortalidade, no ano de 2014 as causas

¹ Causas externas são definidas como um conjunto de agravos à saúde gerados por acidentes ou violências que provoquem algum tipo de lesão, seja física ou psíquica, e podem culminar com o óbito do indivíduo (BRASIL, 2015).

externas foram classificadas entre as cinco maiores causas de morte no Brasil (12,8% dos casos) (BRASIL, 2015). Em acordo com essas considerações, no ano de 2011 as causas externas foram associadas a 9% da taxa de mortalidade mundial (WHO, 2011). Mais especificamente, no ano de 2011 o trauma foi a principal causa de morte nos Estados Unidos entre indivíduos de 1 a 46 anos (YOUNAN *et al.*, 2019).

2.3 Alterações fisiopatológicas no paciente em estado crítico

Imediatamente após a exposição a uma situação de injúria/agressão grave, como infecções, traumas, queimaduras, dentre outras, o indivíduo desenvolve uma resposta fisiopatológica complexa definida conceitualmente como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, acordada na Conferência de Chicago em 1991 (BONE, 1992; VARADHAN *et al.*, 2018).

A SIRS é classificada pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios: *i)* Hipotermia (temperatura $<36^{\circ}\text{C}$) ou Hipertermia (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$); *ii)* Frequência cardíaca >90 batimentos por minuto; *iii)* Frequência respiratória >20 incursões respiratórias por minuto ou $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$; *iv)* Leucócitos $>12000/\text{mm}^3$ ou $<4000/\text{mm}^3$ e/ou $>10\%$ de bastonetes (SINGER *et al.*, 2016).

As alterações fisiopatológicas desencadeadas pela injúria grave são parte de uma resposta adaptativa do organismo com vistas a aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes em estado crítico (PREISER *et al.*, 2014). Dentre as principais alterações fisiopatológicas da SIRS merecem destaque as alterações metabólicas, hormonais, inflamatórias, imunológicas e circulatórias.

2.3.1 Alterações metabólicas e hormonais da SIRS

Dentre as alterações metabólicas dos pacientes criticamente doentes merece destaque o aumento acentuado da taxa metabólica basal. Para atender as necessidades energéticas inerentes ao estado de hipermetabolismo, o organismo desencadeia alterações hormonais, caracterizadas por acentuado aumento dos hormônios contrarreguladores (cortisol, glucagon, catecolaminas, hormônio de crescimento), na presença de níveis séricos normais ou pouco aumentados de insulina (VAN DEN BERGHE *et al.*, 1998; BOONEN; VAN DEN BERGHE, 2014).

As alterações hormonais características da SIRS promovem a utilização de componentes corporais para produção de energia, com estímulo da proteólise e da lipólise. A resposta proteolítica é caracterizada principalmente pela liberação de aminoácidos, com destaque para alanina e glutamina, que são utilizados pelo fígado na via de gliconeogênese. A resposta lipolítica é caracterizada principalmente pela liberação de ácidos graxos e glicerol, componentes do triacilglicerol estocados no tecido adiposo. O glicerol também é utilizado pelo fígado na via da gliconeogênese, contribuindo para o aumento dos níveis de glicose sanguínea, alteração metabólica comum em pacientes em estado crítico (BOONEN; VAN DEN BERGHE, 2014).

Os ácidos graxos são utilizados de forma direta pelo tecido muscular como fonte energética alternativa à glicose. Uma outra possibilidade é o direcionamento dos ácidos graxos para o fígado para produção de corpos cetônicos. No entanto, em pacientes em estado crítico, devido aos níveis séricos normais ou pouco aumentados de insulina, é discreta a produção de corpos cetônicos. A baixa produção de corpos cetônicos em pacientes em estado crítico, ou seja, redução da utilização das gorduras corporais como substrato energético alternativo, contribui sobremaneira para o aumento do

consumo do tecido muscular² e para o comprometimento do prognóstico dos pacientes (MOURTZAKIS; WISCHMEYER, 2014).

2.3.2. Alterações inflamatórias, imunológicas e circulatórias da SIRS

As alterações inflamatórias e imunológicas da SIRS são iniciadas no local da lesão, imediatamente após a ocorrência da injúria, por meio de uma resposta inespecífica do organismo. Dentre outras alterações fisiopatológicas, a resposta inflamatória é caracterizada pela ocorrência de vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação da cascata de coagulação sanguínea e desencadeamento de ativação/adesão celular (DAVIES, HAGEN, 1997; PREISER *et al.*, 2014). Polimorfonucleares, macrófagos e monócitos são os principais responsáveis pela resposta celular inflamatória, com produção de citocinas e de outros mediadores inflamatórios.

As citocinas influenciam na atividade, diferenciação, proliferação e sobrevivência das células imunológicas. As citocinas regulam a produção e a atividade de outras citocinas e apresentam ações pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (DE OLIVEIRA *et al.*, 2011). A produção de citocinas é destinada principalmente a evocar a resposta inflamatória, recrutar as células do sistema reticuloendotelial e promover a reparação de feridas (PREISER *et al.*, 2014). A intensidade da resposta de fase aguda é fortemente controlada pela liberação de antagonistas endógenos com redução simultânea de mediadores pró-inflamatórios, até a cura da lesão (DAVIES, HAGEN, 1997).

Durante a SIRS, ocorre a exacerbação dos efeitos das citocinas e de outros mediadores inflamatórios. A consequente estimulação de cascatas humorais e ativação sustentada do sistema reticuloendotelial, desencadeia a perda de integridade microcirculatória. A vasodilatação sistêmica produz

² Alteração da composição corporal sugestiva de comprometimento do estado nutricional.

diminuição da resistência vascular e hipotensão arterial. Em adição, o aumento da permeabilidade vascular sistêmica resulta em extravasamento de fluídos para o espaço extravascular e formação de edema. Em conjunto essas alterações contribuem para a ocorrência de hipoperfusão tecidual, metabolismo anaeróbio e disfunção orgânica, dentre outras alterações fisiopatológicas (DAVIES, HAGEN, 1997).

2.4 Escores de gravidade

A hipótese de que existe uma relação consistente entre o distúrbio fisiopatológico agudo inicial e o risco de morte por várias doenças possibilitou a elaboração de conceitos que integram doença e gravidade, permitindo uma estratificação prognóstica pré-tratamento mais padronizada e precisa (KNAUS *et al.*, 1985).

Os escores de gravidade são modelos estatísticos desenvolvidos para avaliar a gravidade da doença e prever o estado vital do paciente na alta hospitalar (MORENO *et al.*, 2005). Os escores mais utilizados nas UTI são *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score* - APACHE II (KNAUS *et al.*, 1985), *Simplified Acute Physiology Score 3* – SAPS 3 (MORENO *et al.*, 2005) e *Sequential Organ Failure Assessment score* - SOFA (VINCENT *et al.*, 1996).

2.4.1 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score - APACHE II

O APACHE II é um dos sistemas de pontuação de gravidade de doença mais comumente usados em UTIs em todo o mundo. O escore APACHE II

utiliza primeiramente um escore fisiológico elaborado para avaliar o nível de doença e outra seção para avaliar o estado de saúde prévio do paciente.

A porção fisiológica avalia anormalidades em 12 variáveis durante as primeiras horas de admissão e atribui a cada uma uma pontuação. A porção de avaliação do estado de saúde prévio tem como foco o estado funcional, atenção médica e presença de doenças crônicas durante os seis meses anteriores à admissão. Os pacientes são classificados em categorias de saúde crônica com variação entre boa saúde anterior à restrição grave de atividade devido a presença de doenças.

Pontuações mais altas indicam uma doença mais grave e um maior risco de mortalidade hospitalar. O valor registrado para o APACHE II tem como base a pior avaliação obtida durante as primeiras 24 horas de admissão do paciente na UTI. A pontuação máxima possível para o APACHE II é 71. Maiores valores para o APACHE II estão associados com aumento da taxa de mortalidade (GODINJAK *et al.*, 2016).

2.4.2 Simplified Acute Physiology Score 3 - SAPS 3

O SAPS 3 é um sistema de avaliação individual do paciente ao ser admitido na UTI. O escore avalia contribuições relativas para o prognóstico do paciente a partir da avaliação do estado de saúde, incluindo tratamentos anteriores e presença de doenças prévias; circunstâncias relacionadas à admissão na UTI; e presença / grau de disfunção fisiológica.

O SAPS 3 é representado pela soma aritmética de três subtotais. Primeiro são avaliadas as características do paciente antes da admissão na UTI, ou seja idade, estado de saúde prévio, comorbidades, local antes da admissão na UTI, tempo de permanência no hospital antes da admissão na UTI e principais opções terapêuticas antes da admissão na UTI. Segundo são avaliadas as circunstâncias de admissão na UTI, ou seja o motivo para admissão na UTI, local anatômico da cirurgia (se aplicável), se a admissão na UTI é planejada ou não, estado cirúrgico e presença de infecção na admissão

na UTI. Terceiro é avaliada a presença e o grau de distúrbio fisiológico na admissão na UTI (dentro da primeira hora antes ou depois da admissão). Em um segundo plano, com base no cálculo de diferentes *performance* de UTIs em regiões distintas, é inferida a probabilidade de morte na alta hospitalar (MORENO *et al.*, 2005).

2.4.3 Sequential Organ Failure Assessment score – SOFA

Em 1994 foi criado um escore chamado “Organ Failure Assessment Score” (SOFA) para descrever quantitativamente o grau de disfunção / falência de órgãos ao longo do tempo em grupos de pacientes ou mesmo em pacientes individuais. O escore SOFA auxilia na melhor compreensão da disfunção / falência de órgãos e também na avaliação de possíveis efeitos de novas terapias no curso da disfunção / falência orgânica (VINCENT *et al.*, 1996).

Os índices de gravidade foram projetados principalmente para avaliar o risco de morte em uma avaliação inicial. O SOFA não se destina apenas a descrever disfunção / falência orgânica de acordo com a mortalidade, mas complementar os índices de gravidade existentes (VINCENT *et al.*, 1996).

2.5 Estado nutricional de pacientes em estado crítico

O comprometimento do estado nutricional de pacientes em estado crítico está associado, entre outros fatores, às alterações fisiopatológicas desencadeadas pela (s) doença (s) de base e a diversas questões inerentes à terapia nutricional. Classicamente, são classificados como portadores de desnutrição os indivíduos que apresentam desequilíbrio nutricional, ou seja, apresentam deficiências de macronutrientes (lipídeo, carboidrato e/ou proteína) e/ou micronutrientes (minerais, oligoelementos e/ou vitaminas), essenciais nos processos de crescimento, reparação e manutenção dos tecidos (WHITE *et al.*, 2012; HURT; McCLAVE, 2016). Pacientes portadores de desnutrição proteico-energética apresentam aumento da morbidade e da mortalidade (JENSEN *et*

al., 2010; PASQUINI *et al.*, 2012). Dentre outras complicações, pacientes em estado crítico desnutridos apresentam indicação mais frequente para VM, aumento da taxa de complicações infecciosas, maior período de internação na UTI e no hospital e aumento dos custos da internação (POWERS; SAMAN, 2014).

Apesar dos grandes avanços em diversas áreas relacionadas à terapia nutricional, a desnutrição proteico-energética continua sendo uma doença frequente entre os pacientes hospitalizados. Especificamente em relação às UTI, diversos investigadores têm demonstrado presença de desnutrição moderada a grave em cerca de 40% a 50% dos pacientes em estado crítico (HEYLAND *et al.*, 2013).

Para prevenção do desenvolvimento de desnutrição e/ou agravamento de deficiências nutricionais prévias em pacientes em estado crítico é essencial avaliar o risco nutricional e o estado nutricional propriamente dito, com destaque para a avaliação da composição corporal (COLTMAN *et al.*, 2014; HURT, McCLAVE, 2016).

2.5.1 Avaliação do risco nutricional

De acordo com diretrizes propostas pela *American Society for Parenteral & Enteral Nutrition* (ASPEN), é essencial avaliar o risco nutricional de pacientes criticamente doentes no momento de admissão na UTI (McCLAVE *et al.*, 2016). Identificar pacientes em risco nutricional possibilita redução dos custos hospitalares, da taxa de readmissão hospitalar, assim como, melhor prognóstico para os pacientes hospitalizados. Na atualidade, os métodos mais frequentemente utilizados para a avaliação do risco nutricional em UTI são o *Nutrition Risk in the Critically ill score* (NUTRIC score) (HEYLAND *et al.*, 2011) e o *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002) (KONDRUP, 2003).

O NUTRIC score foi construído a partir da definição de desnutrição, ou seja, o estado de jejum e a presença de inflamação aguda e/ou crônica comprometem o estado nutricional (JENSEN *et al.*, 2010) (**ANEXO 01**). Variáveis como idade, índices prognósticos e comorbidades foram validadas de acordo com a capacidade de prever risco de desenvolvimento de eventos adversos potencialmente modificáveis por intervenção nutricional agressiva ou adequada (HEYLAND *et al.*, 2011).

O NUTRIC score foi construído para avaliação do risco nutricional de pacientes admitidos em UTI. São avaliadas as variáveis idade, APACHE II, SOFA, número de comorbidades, período de tempo entre internação no hospital até a admissão na UTI e nível sérico de IL-6. Cada variável do NUTRIC score é pontuada como 0, 1 e 2 de acordo com a intensidade da alteração dos parâmetros. Dessa forma, os pacientes com maior pontuação (6 a 10 pontos) são classificados como alto risco nutricional e os pacientes com menor pontuação (0 a 5 pontos) são classificados em baixo risco nutricional. De acordo com Heyland *et al.* (2011) pacientes classificados em alto risco nutricional apresentam maior benefício com a ministração de quantidades de energia / proteínas mais próximas das necessidades estimadas, independentemente do período de internação (HEYLAND *et al.*, 2011).

Desde que a dosagem de IL-6 não é um procedimento de rotina em muitos serviços hospitalares, foi realizada uma nova validação do NUTRIC score, sem a inclusão dos níveis séricos de IL-6 (RAHMAN *et al.*, 2016). Na avaliação da mortalidade associada a risco nutricional pelo método NUTRIC score sem IL-6 (*modified NUTRIC score*, mNUTRIC) é utilizado o mesmo modelo logístico do método NUTRIC score. De acordo com o mNUTRIC score, os pacientes com 5 a 9 pontos e com 0 a 4 pontos são classificados em alto risco ou em baixo risco nutricional, respectivamente (RAHMAN *et al.*, 2016). Na atualidade é aceito que tanto o NUTRIC score quanto o mNUTRIC score são instrumentos úteis para identificação do risco nutricional em pacientes em estado crítico (DE VRIES *et al.*, 2018).

Em estudo realizado recentemente foi analisada a associação entre a classificação do risco nutricional pelo mNUTRIC score, a adequação dietética e a mortalidade em 6 meses (RAHMAN *et al.*, 2016). De acordo com os investigadores, os pacientes classificados em alto risco nutricional pelo mNUTRIC score apresentaram maior mortalidade no período de 6 meses, quando comparados a pacientes classificados em baixo risco nutricional ($p < 0.0001$). Em adição, a adequação nutricional foi associada com maior chance de sobrevida em 6 meses exclusivamente para os pacientes que apresentaram maior pontuação no mNUTRIC score (RAHMAN *et al.*, 2016).

O NRS-2002 também é utilizado para avaliação do risco nutricional de pacientes criticamente doentes. O NRS-2002 utiliza uma classificação de graus de gravidade da doença e da desnutrição. Uma pontuação numérica foi validada para confirmar que os indivíduos classificados em risco nutricional pelo NRS-2002 se beneficiam com a ministração de terapia nutricional (KONDRUP *et al.*, 2003).

2.5.2 Avaliação do estado nutricional

Para avaliação do estado nutricional, entre outros métodos são utilizadas medidas antropométricas (por exemplo, dobras cutâneas, peso, altura); exames laboratoriais, incluindo marcadores da atividade inflamatória e a Avaliação Global Subjetiva (DETSKY *et al.*, 1987; FONTES; GENEROSO; CORREIA, 2014). Para a avaliação do estado nutricional por métodos que realizam a avaliação da composição corporal, são utilizadas a BIA, Densitometria por emissão de raios X de dupla energia (DXA), Tomografia computadorizada, Ressonância magnética e USG (FERRIE; TSANG, 2018).

2.5.2.1 Medidas antropométricas

As medidas antropométricas são utilizadas para avaliação do estado nutricional dos indivíduos, incluindo pacientes em estado crítico. As medidas antropométricas são vantajosas em relação às características de execução relativamente fáceis, baixo custo e caráter pouco invasivo. No entanto, para os pacientes em estado crítico as medidas antropométricas apresentam insuficiente sensibilidade diagnóstica, especificidade e reprodutibilidade (FONTOURA *et al.*, 2006).

Apesar das limitações inerentes ao método, na prática clínica as medidas antropométricas continuam sendo muito utilizadas para a avaliação do estado nutricional (FERRIE; TSANG, 2018). As medidas antropométricas mais frequentemente utilizadas para avaliação do estado nutricional são o índice de massa corporal (IMC), as dobras cutâneas, circunferência do braço, peso corporal e altura (FONTOURA *et al.*, 2006).

2.5.2.2 Marcadores da atividade inflamatória

Os principais exemplos de mediadores da resposta inflamatória sistêmica são o TNF α ; IL-1, IL-6, e IL-8; PCT; e PCR (BALK, 2014; BAR-OR *et al.*, 2019). Na resposta imunológica aguda, o TNF α e a IL-1 são primeiramente secretados e induzem a resposta imune secundária, com secreção de IL-6, IL-8 e IL-10. A IL-6 apresenta correlação com a gravidade da injúria, incidência de falência de múltiplos órgãos e prognóstico (CUSCHIERI *et al.*, 2010; GUIASOLA *et al.*, 2018). Mediadores de inflamação estão incluídos na avaliação do estado nutricional de pacientes expostos a situações de injúria, com destaque para os pacientes em estado crítico (JENSEN *et al.*, 2010).

2.5.2.2.1 Fator de necrose tumoral α

O TNF α é uma citocina pró-inflamatória hiperaguda, que apresenta efeito sistêmico 1-2 horas após ocorrência da injúria e que desaparece da circulação em 4-6 horas (SOUZA *et al.*, 2015; GUIASOLA *et al.*, 2018). O TNF α está relacionado à ativação da SIRS, principalmente por meio da produção de outras citocinas da resposta imune secundária, que têm ação quimiotáxicas. Em adição, o TNF α atua na estimulação celular como ativação dos linfócitos e células endoteliais. No entanto, devido à meia vida muito curta (14 a 18 minutos), o TNF α apresenta pouco valor para prevenção da gravidade ou prognóstico (GUIASOLA *et al.*, 2018).

2.5.2.2.2 Interleucinas

A IL-6 é uma citocina secretada por células imunes, como monócitos e macrófagos ativados, adipócitos e células endoteliais. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos, diferenciação e manutenção de linfócitos T citotóxicos e células *natural killers* (GUIASOLA *et al.*, 2018). A IL-6 é um dos mais precoces e importantes mediadores de indução, controle da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos após injúria. A IL-6 induz a síntese de proteínas de fase aguda, como PCR, amiloide sérico, fibrinogênio e hepcidina nos hepatócitos, e inibe a produção de albumina, fibronectina e transferrina (TANAKA, NARASAKI, KISHIMOTO, 2014). As concentrações plasmáticas de IL-6 são detectáveis em 60 minutos após a ocorrência da injúria, com pico entre 4 e 6 horas, podendo persistir por 10 dias.

2.5.2.2.3 Proteína C-reativa

A PCR é uma proteína produzida predominantemente pelos hepatócitos após a estimulação das interleucinas, principalmente IL-6 e TNF α , em resposta a inflamação aguda (PIERRAKOS; VINCENT, 2010; HO; LIPMAN, 2009).

A PCR é um marcador inflamatório, medido rotineiramente em UTI, com disponibilidade ampla e baixo custo, mas que apresenta especificidade limitada (HO, LIPMAN, 2009; GUIASOLA, *et al.*, 2018). A síntese hepática da PCR inicia imediatamente após um único estímulo. A concentração sérica aumenta por cerca de 6 horas, atingindo pico de concentração em torno de 48 horas. A meia-vida plasmática da PCR é de aproximadamente 19 horas e reflete diretamente a intensidade da injúria que estimula sua produção. Quando o estímulo para aumento da produção é interrompido, a concentração sérica de PCR cai rapidamente, quase à taxa de depuração plasmática da PCR (PEPYS, HIRSCHFIELD, 2003). Apesar de baixa especificidade, quando os níveis séricos são persistentemente aumentados, a PCR está associada com atividade inflamatória exacerbada, taxa de readmissão na UTI e taxa de mortalidade hospitalar (GULCHER, *et al.*, 2016).

2.5.2.2.4 Procalcitonina

A PCT é uma proteína sintetizada principalmente na glândula tireoide e células neuroendócrinas do pulmão. Mais recentemente, a PCT tem sido investigada como um importante marcador inflamatório, que está relacionado com infecção bacteriana (JULIAN-JIMENEZ; CANDEL-GONZALEZ; CASTILLO, 2014).

2.5.2.3 Avaliação de composição corporal

A utilização dos métodos habitualmente disponíveis para triagem e avaliação do estado nutricional do paciente em estado crítico pode não fornecer resultados com a acurácia e a especificidade necessárias para o estabelecimento de condutas terapêuticas que contribuam para melhor prognóstico (MADDEN, SMITH, 2014). Tecnologias de avaliação da composição corporal são essenciais para identificar pacientes com baixa musculatura na admissão hospitalar e documentar mudanças na musculatura durante a evolução do período de internação na UTI e/ou no hospital (FONTES; GENEROSO; CORREIA, 2014).

2.5.2.3.1 Ultrassonografia

A USG é um método acessível, portátil, inócuo ao paciente, que tem sido utilizado em investigações científicas para quantificar características físicas e estruturais da musculatura esquelética a beira leito. Uma das grandes vantagens da utilização da USG é a sua característica dinâmica. A USG permite a avaliação da motilidade passiva e ativa da musculatura, além de identificar modificações nas dimensões musculares durante o período de internação (FERRIE; TSANG, 2018). Os resultados iniciais são promissores, porém o método ainda necessita ser validado para algumas situações específicas como, por exemplo, indivíduos que apresentam diminuição da massa muscular (PARIS *et al.*, 2017).

O exame de USG tem sido identificado como eficaz na realização de medidas da massa muscular esquelética, ou seja, na identificação da composição corporal dos pacientes em estado crítico (YOO *et al.*, 2018). Recentemente, o uso do ultrassom para análise da composição corporal está emergindo como um método apropriado para avaliação clínica em ambiente de UTI (PARRY *et al.*, 2015; PUTHUCHEARY *et al.*, 2015; LOOIJAAARD *et al.*, 2018). Dentre as vantagens para utilização do ultrassom na avaliação do músculo esquelético estão incluídas a capacidade de observação dos grupos

musculares para avaliação da massa corporal magra e de monitorização de mudanças (LOOIJAARD *et al.*, 2018).

Na utilização da USG para avaliar as modificações da musculatura de pacientes internados em UTI tem sido demonstrado boa correlação com métodos bem estabelecidos, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, quando realizadas por um mesmo observador (SEYMOUR *et al.*, 2009). Segundo Paris *et al.* (2017), a análise quantitativa do músculo esquelético pelo ultrassom em pacientes em estado crítico tem a capacidade de avaliar massa corporal magra apendicular, com excelente relação com a DXA. Em adição, em um estudo multicêntrico (n=149 pacientes em estado crítico) investigando a concordância entre a espessura do músculo quadríceps avaliada por USG e a espessura do músculo presente ao nível da terceira vértebra lombar avaliada por meio da tomografia computadorizada, foi identificada correlação moderada entre os dois métodos utilizados para avaliação do estado nutricional ($r = 0,45$; $p < 0,001$) (PARIS *et al.*, 2017).

Ultrassonografia do músculo reto femoral

A perda e a fraqueza da massa muscular são frequentes em pacientes em estado crítico (PUTHUCHEARY *et al.*, 2013) e têm importantes implicações clínicas (HERMANS *et al.*, 2014). Em estudo recente, foi identificado que o período de maior atrofia muscular em pacientes em estado crítico corresponde às duas primeiras semanas de permanência na UTI (PUTHUCHEARY *et al.*, 2013). Devido à natureza não invasiva, ausência de radiação, facilidade para realização do exame e disponibilização imediata dos resultados, o uso do ultrassom para medida da massa muscular do quadríceps de pacientes em estado crítico tem ganhado grande interesse. As medidas da massa muscular do quadríceps de pacientes em estado crítico obtidas pelo método do

ultrassom apresentam boa correlação com as medidas obtidas pela tomografia computadorizada (HERMANS *et al.*, 2014).

Ultrassonografia do músculo diafragma

O conhecimento da função do músculo diafragma é importante para o cuidado de pacientes com insuficiência respiratória, assim como para a determinação do momento ideal para interrupção da VM. A disfunção do músculo diafragma tem se tornado um tópico de grande preocupação em pacientes em UTI, desde que está associada a maior taxa de falha no desmame e aumento da duração do processo de VM (DEMOULE *et al.*, 2013). A disfunção do diafragma avaliada por eletromiografia e por exames histopatológicos tem sido associada a outras disfunções orgânicas e a maior mortalidade de pacientes diagnosticados com sepse grave no momento de admissão na UTI (DEMOULE *et al.*, 2013).

O ultrassom do diafragma é um método econômico; realizado à beira do leito; não invasivo; útil para avaliação da massa, espessura, posição e movimento do músculo, com mínimo ou nenhum esforço do paciente (DHUNGANA *et al.*, 2017). A avaliação ultrassonográfica do diafragma em pacientes em estado crítico auxilia na avaliação da disfunção e/ou hipotrofia muscular.

Nos últimos anos diversos investigadores têm procurado estabelecer protocolos para quantificar a espessura inicial e evolutiva da musculatura de pacientes em estado crítico (PUTHUCHEARY *et al.*, 2013). Na atualidade, existem várias formas para avaliação ultrassonográfica do diafragma. Dentre outras técnicas, podem ser citadas a espessura e a excursão do diafragma, assim como a determinação da medida da fração de espessamento do músculo diafragma (KIM *et al.*, 2011; TENZA-LOZANO *et al.*, 2018).

A avaliação do músculo diafragma é obtida identificando o fígado ou o baço como janela acústica de baixa frequência a partir da visualização por USG. O transdutor do USG é posicionado entre as linhas axilar anterior e média, entre o 8º e o 10º espaço intercostal. A sonda é angulada cranial e perpendicularmente para a identificação do diafragma. O músculo diafragma é identificado por uma imagem hipoeecóica espessa entre duas linhas hiperecogênicas (camada pleural e camada peritoneal) (**APÊNDICE 3**) (YOO *et al.*, 2018; SUPINSKI *et al.*, 2018).

2.5.2.3.2 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada é uma técnica padrão de imagem de referência para quantificar a massa muscular, bem como detectar diminuições durante o período de internação hospitalar. No entanto, o elevado custo financeiro, a dificuldade técnica para realização do exame, a necessidade de transporte de pacientes até o setor de imagens (nem sempre possível nos pacientes em estado crítico), com tempo de análise prolongados e necessidade de *software* especializado, dificultam o uso rotineiro deste método (EARTHMAN, 2015).

2.5.2.3.3 Bioimpedância elétrica

O método da BIA é um método não invasivo, indolor, livre de radiação, rápido, seguro e reprodutível. O método da BIA é utilizado para estimativa da composição corporal em relação à distribuição da água corporal total, volume de água extracelular, volume de água intracelular, massa livre de gordura, massa de gordura corporal e massa de células corporais (CÔMODO *et al.*, 2009). Naqueles pacientes que apresentam alteração da distribuição de água

corporal na presença de doenças como, por exemplo, ocorre em pacientes em estado crítico, é indicada a avaliação da composição corporal por meio do aparelho de BIA que fornece medidas de frequência múltipla (BIA-MF) (KYLE *et al.*, 2004).

III. OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

- Analisar o quadro clínico e a evolução clínica de pacientes em estado crítico pós-trauma, submetidos à ventilação mecânica (VM), internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU).
- Elaborar um protocolo para realização de exame de ultrassom dos músculos diafragma e reto femoral de pacientes em estado crítico, expostos a trauma, submetidos à VM, internados na UTI adulto, HCU-UFU.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar o quadro clínico e a evolução clínica de pacientes em estado crítico pós-trauma, submetidos à VM, em relação a escores de gravidade de injúria; índice de comorbidades; atividade inflamatória; risco nutricional; massa muscular do diafragma e do reto femoral; parâmetros da terapia nutricional; período de VM; falha de desmame de VM; duração da internação na UTI e no hospital; e taxa de mortalidade.
- Analisar a variação da fração de espessamento do músculo diafragma e a variação da área do músculo reto femoral por meio do ultrassom, em pacientes em estado crítico pós-trauma, submetidos à VM, sobreviventes e não-sobreviventes.
- Correlacionar as variações da fração de espessamento do músculo diafragma com a variação da proteína C-reativa em pacientes em estado crítico pós-trauma, submetidos à VM, sobreviventes e não-sobreviventes.
- Analisar as associações entre a variação da espessura do músculo diafragma avaliada pelo ultrassom com o risco nutricional, e com a taxa

de mortalidade, em pacientes em estado crítico pós-trauma, submetidos à VM.

IV. ARTIGO CIENTÍFICO

4 ARTIGO CIENTÍFICO

**Title: INCREASE IN THE DIAPHRAGM THICKENING FRACTION
MEASURED BY SONOGRAPHY IS A RISK FACTOR FOR MORTALITY IN
MECHANICALLY VENTILATED CRITICALLY ILL TRAUMA PATIENTS**

INCREASE IN THE DIAPHRAGM THICKENING FRACTION MEASURED BY SONOGRAPHY IS A RISK FACTOR FOR MORTALITY IN MECHANICALLY VENTILATED CRITICALLY ILL TRAUMA PATIENTS

Juliane de Melo Silva ^{a, b}, Túlio Augusto Alves Macedo ^{b, c}; Liliane Barbosa da Silva Passos ^{a, b}; Ismara Lourdes Silva Januário Chadu ^b; Paula Augusta Dias Fogaça de Aguiar ^{b, c}; Daurea Abadia De-Souza ^{a, b, c*}

^a Graduate Program in Health Sciences, School of Medicine, Federal University of Uberlandia, MG, Brazil.

^b Clinical University Hospital, Federal University of Uberlandia, MG, Brazil.

^c Department of Internal Medicine, School of Medicine, Federal University of Uberlandia, MG, Brazil.

*Corresponding author: D. A. De-Souza, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 1, 38405-320 Uberlândia, MG, Brazil. Fax: +55-34-3225-8602. E-mail: daureas@ufu.br

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; B, regression coefficient; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; DTF, diaphragm thickening fraction; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MV, mechanical ventilation; mNUTRIC, modified Nutrition Risk in the Critically Ill score; OR, odds ratio; RR, relative risk; SAPS, Simplified Acute Physiology

Score; SD, standard deviation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; USG, ultrasonography.

Summary

Background & aims: After exposure to severe injury, critically ill patients develop a precocious and accentuated decrease in muscle mass. The aim of the study was to analyze the associations between the variation in diaphragm muscle thickness evaluated by ultrasound with the nutritional risk, and with the mortality rate, in critically ill trauma patients submitted to mechanical ventilation (MV).

Methods: Prospective, observational study design, with the inclusion of critically ill male trauma patients, ≥ 18 and < 60 years old, and MV period ≥ 5 days. C-reactive protein (CRP), Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA), modified Nutrition Risk in the Critically Ill score (mNUTRIC), MV period, extubation failure, and clinical evolution (hospital discharge/death) were registered. The diaphragm thickening fraction (DTF) was identified by the difference between the thickness of the diaphragm at the end of inspiration and expiration, divided by the thickness at the end of expiration, multiplied by 100.

Results: The evaluated patients ($n=44$) had a mortality rate of 18.2% ($n=8$). Nonsurviving patients had higher values for CRP ($p=0.007$), SAPS 3 ($p=0.001$), SOFA ($p=0.031$), and MV period ($p<0.001$). In the analysis of the DTF variation between measures 2 (5-7 days of admission) and 1 (0-2 days of admission), it was demonstrated that DTF increased and decreased for nonsurviving and surviving patients, respectively ($p=0.038$). The DTF variation showed a strong positive correlation ($r=0.810$) and a negligible negative correlation ($r=-0.163$) with CRP variation for nonsurviving and surviving patients, respectively. The

DTF ($p=0.042$), MV period ($p=0.013$), and mNUTRIC score ($p=0.042$) were predictors of hospital mortality.

Conclusions: Increases in DTF and nutritional risk have predictive value for mortality. The DTF variation during the first week of admission is a useful parameter for assessing the prognosis of critically ill trauma patients on MV.

Keywords: Critical illness; Artificial respiration; Wasting syndrome; Mortality; Ultrasonography

1. Introduction

The pathophysiological changes triggered by severe injury are part of an adaptive response of the organism to increase the chances of survival of critically ill patients [1]. Among other changes, situations of severe injury induce increased inflammatory activity, the release of pituitary hormones and peripheral glands (e.g., cortisol and catecholamines), peripheral resistance to the effects of anabolic factors, and an increased metabolic rate [2-4]. The increase in resting metabolic rate contributes to critically ill patients developing impaired nutritional status, characterized by negative nitrogen balance and changes in body composition, with emphasis on muscle mass loss [3,4].

More recently, several researchers have demonstrated that after exposure to severe injury, critically ill patients develop a precocious and accentuated decrease in muscle mass [5,6]. A study conducted by Puthuchery et al. demonstrated by ultrasound that there was a 17.7% decrease in the sectional area of the rectus femoris muscle in the first ten days of assessment of critically ill patients submitted to mechanical ventilation (MV) [5]. The loss of mass and strength of the rectus femoris muscle was greater in patients who experienced multiorgan failure and was associated with the intensity of inflammation, the length of stay in the intensive care unit (ICU) [5], and the frequency of infections [6,7]. Furthermore, it has been shown that muscle mass depletion upon admission to the ICU is a predictor of mortality in critically ill patients undergoing MV [8,9].

The diagnoses of malnutrition and/or nutritional risk are necessary for the implementation of therapeutic approaches to reduce the morbidity and mortality

of critically ill patients [10-12]. More recently, ultrasound examination has been identified as effective in performing measurements of skeletal muscle mass, i.e., in identifying the body composition of critically ill patients [13]. In addition, some researchers have proposed that ultrasound measurements of the diaphragm thickening fraction (DTF) may be used as an indicator of diaphragmatic muscle dysfunction [14].

The hypothesis of the present study was that a decrease in the thickening fraction of the diaphragm muscle, as assessed by ultrasound, is directly associated with a higher nutritional risk and with the mortality rate of critically ill trauma patients submitted to MV. The present study aimed to analyze the association between the variation in the thickness of the diaphragm muscle assessed by ultrasound with the nutritional risk, and with the mortality rate, in critically ill trauma patients submitted to MV.

2. Methods

This study presents a prospective and observational design, being developed in the ICU of a tertiary care university hospital from July 2018 to March 2020. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and all procedures involving patients were approved by the University's Human Research Ethics Committee (CAAE: 81081517.3.0000.5152). Free and informed written consent was obtained from the legal guardian of the study participants.

2.1. Patients

All critically ill patients admitted to the ICU during the study period were evaluated according to the inclusion criteria. More specifically, critically ill trauma male patients, aged ≥ 18 years and <60 years, with a hospital stay of up to 72 hours, orotracheal intubation and MV for up to 48 hours were included. Patients with an MV stay of less than five days due to extubation or death, patients with suspected brain death at admission, patients with traumatic or surgical amputation of limbs, and patients who voluntarily or through their legal representative expressed their will to stop participating in the study were excluded.

For all patients, information about age, main diagnosis at admission and new diagnosis made during hospitalization, and laboratory tests, including C-reactive protein (CRP) and albumin were registered. In addition, the assessment of organic failures was recorded using the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (APACHE II) [15], Simplified Acute

Physiology Score 3 (SAPS 3) [16], and Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) [17]. Comorbidities using the Charlson comorbidity index [18], length of stay in the ICU and hospital, MV period, extubation failure, and clinical evolution (hospital discharge/death) were also registered. Extubation failure was identified in situations in which the use of invasive or noninvasive MV was again indicated within the first 48 hours after scheduled withdrawal or disconnection of the endotracheal tube [19].

2.2. Assessment of nutritional risk by mNUTRIC score

Nutritional risk assessment was performed at the time of admission to the ICU using the modified Nutrition Risk in the Critically Ill (mNUTRIC score) instrument [20]. More specifically were registered age, APACHE II, SOFA, number of comorbidities and number of days from hospital to ICU admission. The nutritional risk of each patient was classified according to cut-off value as high risk (5-9 points) and low risk (5-9 points).

Nutritional therapy parameters (e.g., the type of diet and the administered daily amounts of energy and protein) were also recorded.

2.3. Assessment of diaphragm thickening fraction by USG

Muscle mass variations were assessed using LOGIQ P6 ultrasound equipment (GE Healthcare®, Milwaukee, Wisconsin). The evaluations of the DTF and the rectus femoris sectional area muscle were performed on the right side of each patient. The diaphragm muscle was identified as a hypoechoic line between the interface of the lung and the liver. The diaphragm muscle

thickness measurements were made by a linear probe with a bandwidth of 3.4-10.8 MHz in mode B, with the transducer positioned between the anterior and middle axillary lines, between the 8th and 10th intercostal space (Supplementary Fig. 1A).

Then, the M mode was activated to record the thickness of the diaphragm muscle, identified by an image located below the intercostal muscles. In mode M, a thick hypoechoic layer (diaphragm muscle) surrounded by two hyperechogenic lines (pleural layer and peritoneal layer) was identified (Supplementary Fig. 1B).

The diaphragm ultrasound examination was performed in two distinct phases, i.e., at the end of inspiration and the end of expiration [21,22]. The thickness of the diaphragm muscle was measured in the final phases of expiration and inspiration (Supplementary Fig. 1C). To obtain greater precision in the value assigned to the hemidiaphragm thickness, three different measurements for each phase were performed. The DTF was identified by the difference between the thickness of the diaphragm at the end of inspiration and expiration, divided by the thickness at the end of expiration, multiplied by 100 (value expressed as a percentage) [13].

To assess the right rectus femoris muscle, a convex probe with a bandwidth of 1.6 to 4.6 MHz positioned in the middle of the distance between the proximal edge of the patella and the anterior superior iliac spine was used. The probe was positioned perpendicular to the longitudinal orientation of the muscle, respecting the minimum compression, i.e., in a light enough way not to compress the adjacent structures and strong enough to allow an adequate

assessment of the sectional area of the muscle [23]. Three different measurements were taken to obtain a better precision in the defined value for the sectional area of the right rectus femoris muscle.

Ultrasound exams were performed by a single researcher after the patient's admission to the ICU in the following periods: 0-2 days after admission, measure 1; 5-7 days after admission, measure 2; 10-12 days after admission, measure 3; and 15-17 days after admission, measure 4. All information was registered throughout the patient's stay in the ICU or for a maximum period of 17 days.

2.4. Statistical analysis

The sample size was estimated using the software G * Power version 3.1.9.4 (Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany). The t-test for difference between two independent groups of the means of the DTF was performed with a statistical power ($1-\beta$ err prob) of 0.81, a size of great effect d of 1.00, and a level of significance 0.05. A minimum sample size of 42 participants was obtained.

The results were submitted to normality analysis by the Shapiro Wilk test. Descriptive statistics were performed to characterize the participants. Continuous variables are presented as the mean and standard deviation or as the median and interquartile range, depending on the data distribution. Categorical variables are presented as absolute and relative frequencies. The means of the variables with a normal distribution were compared by Student's t-test, and the variables without a normal distribution were evaluated by the

Mann-Whitney test. The proportions were compared using Fisher's exact test. The variations in the DTF and the CRP in the first week of hospitalization were compared using Pearson's correlation coefficient. Statistical tests with $p < 0.05$ were accepted as significant.

The relationship between each variable (SAPS 3, SOFA score, length of stay, MV period, mNUTRIC score, variation in the sectional area of the rectus femoris muscle and variation in the thickening fraction of the diaphragm muscle) and mortality was investigated using univariate and multivariate logistic regression models. In the logistic regression model, each regression coefficient was the logarithm of the odds ratio (OR). According to the null hypothesis of nonassociation, the OR value was expected to be 1.00.

For each model, the statistically significant variable ($\alpha = 0.05$) in the univariate analysis was considered in the initial multivariate analysis model. Then, a more economical final model was obtained using a retrograde selection method, in which only the variables that reached the level of conventional significance (0.05) were retained (named the final model). The relationship between each variable and mortality was investigated using a regression model based on restricted cubic splines. The contribution of nonlinear terms was assessed using the likelihood ratio test. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences software (IBM - SPSS®, International Business Machines Corporation, Chicago, USA), version 20.

3. Results

During the study, 139 critically ill trauma patients were admitted to the ICU. Among the eligible patients ($n = 107$), 63 patients were excluded. A total of 44 critically ill trauma patients were included in the final analysis (Fig. 1).

3.1. General characteristics of patients

Some variables related to critically ill patients included in the study are shown in Table 1. The main diagnoses on admission of the male patients participating in the present study ($n = 44$) were severe traumatic brain injury ($n = 22$, 50.0%) and polytrauma ($n = 16$, 36.5%). For the critically ill patients analyzed, a mortality rate of 18.2% ($n = 8$) and extubation failure of 15.9% ($n = 7$) were identified (Table 1).

Surviving and nonsurviving patients did not show significant differences concerning the mean values for age, APACHE II score, Charlson comorbidity index, serum albumin levels, or length of stay in the ICU and hospital. Nonsurviving patients had higher values than surviving patients for SAPS 3 ($p = 0.001$), SOFA ($p = 0.031$), MV period ($p < 0.001$), and serum CRP levels ($p = 0.007$). High-risk scores for mNUTRIC (reference range of 5-9 points) were identified more frequently for nonsurviving patients than for surviving patients (Table 1).

3.2. Diaphragm thickening fraction by USG

The measurements of the diaphragm muscle thickness performed by ultrasound are shown in Table 2. In the analysis of the variation in the DTF of

the patients included in the surviving and nonsurviving groups, calculated by the difference between the values of measures 2 and 1 (Δ 2-1) and measures 4 and 1 (Δ 4-1), higher values were demonstrated for nonsurviving patients for Δ 2-1 ($p = 0.019$) and Δ 4-1 ($p = 0.023$). In the classification of the variation of DTF according to increased (variation $\geq 10\%$), decreased (variation $\geq 10\%$) and unchanged values (increase or decrease $< 10\%$) for the difference between measures 2 and 1 (Δ 2-1), it was demonstrated that the fraction of thickening of the diaphragm muscle increased for nonsurviving patients and decreased for surviving patients ($p = 0.038$).

3.3. Sectional area of the rectus femoris muscle by USG

The measurements of the sectional area of the rectus femoris muscle performed by ultrasound are shown in Table 2. The variation between the values of measures 2 and 1 (Δ 2-1) for the sectional area of the rectus femoris muscle showed a trend ($p = 0.072$) towards a higher value for nonsurviving patients. All other values identified for the variations in the measurements of the thickening fraction of the diaphragm muscle and the sectional area of the rectus femoris muscle during the evaluation period of nonsurviving and surviving patients showed no significant differences.

3.4. Correlation variables according to outcomes

A strong positive correlation ($r = 0.810$, $p = 0.015$) for nonsurviving patients and a negligible negative correlation ($r = -0.163$, $p = 0.342$) for surviving patients was identified using analysis of the variation in the thickening

fraction of the diaphragm muscle between measures 2 (5-7 days of hospitalization) and 1 (0-2 days of hospitalization) concerning the variation in CRP in the first week of hospitalization (Figure 2).

3.5. Independent predictors for hospital mortality

According to the univariate analysis, the mNUTRIC score and the MV period are independent predictor variables for hospital mortality. In the multivariate logistic regression analysis, carried out based on the variables of interest in the study and the variables identified as independent predictors of hospital mortality, it was demonstrated that the thickening fraction of the diaphragm muscle ($p = 0.042$), the MV period ($p = 0.013$), and the mNUTRIC score ($p = 0.042$) were predictors of hospital mortality (Table 3). The logistic regression model was able to predict 90.9% of mortality outcomes for the studied population.

4. Discussion

In the present study, it was demonstrated that critically ill trauma patients submitted to MV who were nonsurvivors had higher values for the SAPS 3 and SOFA score, a longer stay on MV, more intense inflammatory activity, and a high frequency of a high score for nutritional risk. The surviving patients showed a reduction in the DTF, assessed using measurements performed with an ultrasound device, during the first week of hospitalization. Additionally, it was demonstrated that nonsurviving patients showed an increase in the DTF for measures 2 (5-7 days of hospitalization) and 4 (15-17 days of hospitalization) compared to measure 1 (0-2 days hospitalization).

In the first analysis, there was a paradox in the identification of the increase in the diaphragm muscle thickening fraction in the critically ill nonsurviving patients analyzed in the present study. Several researchers have shown that patients in critical condition who are victims of trauma have a marked decrease in body muscle mass, including the diaphragm muscle, due to hormonal and metabolic changes associated with systemic inflammatory response syndrome [24-26]. Furthermore, in some studies, it has been shown that the intensity of muscle mass loss in a critical patient is directly associated with the intensity of inflammatory activity triggered in response to injury [27,28]. The hypothesis of the present study was formulated by these considerations, i.e., the mortality rate of the patients analyzed would be directly associated with impaired nutritional status.

In the present study, high nutritional risk scores were identified more frequently for nonsurviving patients than for surviving patients. Furthermore, it

was identified that the mNUTRIC nutritional risk score is a predictor of hospital mortality. These results are in agreement with previous studies that warn that malnourished patients have increased morbidity and mortality [29,30]. However, the hypothesis formulated for the present study that the mortality rate of patients exposed to trauma and undergoing MV would be directly associated with the decrease in the thickness of the diaphragm muscle has not been confirmed. To the best of our knowledge, our study is a pioneer in demonstrating that an increase in the thickening fraction of the diaphragm muscle is a predictor of mortality in critically ill patients.

Among the factors associated with the increase in the thickening fraction of the diaphragm muscle, it is pertinent to consider the possibility that nonsurviving patients presented more accentuated fluid accumulation in the extracellular space. This interpretation is consistent with other results demonstrated in the present study, i.e., the variation in the thickening fraction of the diaphragm muscle showed a strong positive correlation with the variation in CRP exclusively in critically ill nonsurviving patients within the first week of hospitalization. Additionally, it was identified that the analyzed nonsurviving patients had higher values for severity scores. In classic studies, it has been shown that the systemic inflammatory response syndrome is a defense response of the organism to severe injury [31]. However, in clinical situations in which very severe inflammation occurs, there is damage to basic regulatory anatomical and physiological structures/mechanisms, causing, e.g., an increase in endothelial permeability [32,33] and intestinal permeability [33,34].

The changes caused by the severe systemic inflammatory response syndrome induce fluid accumulation in the extracellular space, development of multiple organ failure syndrome, and evolution to death [34]. In clinical practice, the accumulation of fluids is even more pronounced in critically ill patients undergoing volume expansion to restore tissue perfusion [35] who develop a positive fluid balance [36].

The increase in the DTF in nonsurviving patients who presented fluid accumulation may also be associated with changes in the echogenicity of the diaphragm muscle and adjacent structures (parietal pleura and peritoneum) identified by ultrasound. Following these considerations, some researchers have demonstrated that the echogenicity of the muscle increases in the presence of the worsening of inflammatory activity and situations of tissue necrosis [37,38]. Furthermore, it has also been shown that the increase in inflammatory activity and the presence of edema cause a decrease in the echogenicity of the pleura [39], which makes it difficult to differentiate the structures adjacent to the diaphragm analyzed by ultrasound.

The ventilatory mode to which the patient is being submitted is an additional factor related to the increase in DTF in the ultrasound exam. Some researchers have shown that patients submitted to MV in pressure support mode with low pressures (<12 cm H₂O) present an increase in the DTF compared to that of patients on MV in controlled mode or pressure support with higher pressures [40]. Due to the number of patients included in the present study, it was not possible to validate the statistical analysis carried out to assess

differences in the DTF values between nonsurvivors and survivors undergoing MV in controlled mode or pressure support (results not presented).

The present study has limitations regarding the performance of ultrasound exams by a single examiner and the impossibility of analyzing the association between the DTF and the ventilatory mode, mainly due to the low number of nonsurviving patients. As a strong point, we highlight the pioneering demonstration that an increase in the DTF is a predictor for mortality of critically ill trauma patients submitted to MV. Due to the relevance in identifying predictive factors for mortality of critically ill patients, it is essential to carry out new studies, preferably multicentric investigations, to confirm and expand the results demonstrated in the present study. Among other aspects, it is necessary to investigate the associations between the DTF of critically ill patients with the ventilatory mode, with special attention to the control of water balance and anthropometric measurements, including periodic measurements of body weight.

5. Conclusion

In the present study, it was demonstrated that the DTF assessed by ultrasound, the period of mechanical ventilation, and the mNUTRIC nutritional risk score were predictors of hospital mortality. Nonsurviving patients showed high nutritional risk scores more frequently than surviving patients. Exclusively for nonsurviving patients, a strong positive correlation between the variation in the DTF measurements taken during the first week of ICU admission and inflammatory activity was demonstrated. Critically ill trauma patients on mechanical ventilation who survived presented a decrease in the thickening fraction of the diaphragm muscle. For critically ill trauma patients who evolved to death, an increase in the thickening fraction of the diaphragm muscle in the first week of UCI admission was demonstrated. Thus, diaphragm ultrasound is a useful method for assessing the prognosis of critically ill trauma patients submitted to MV.

Declaration of authorship

J.M.S. participated in the study planning, data collection, statistical analysis, interpretation of results, and writing of the manuscript. T.A.A.M. participated in the data collection, interpretation of results, and critical review of the final version of the manuscript. L.B.S.P. participated in the study planning, statistical analysis, interpretation of results, and writing of the manuscript. I.L.S.J.C. participated in the study planning, interpretation of results, and review of the final version of the manuscript. P.A.D.F.A. participated in the data collection, interpretation of results, and review of the final version of the manuscript. D.A.D.S. participated in the planning of the study, supervision of the development of the study, interpretation of results, and critical review, with an important intellectual contribution to the manuscript content. All authors approved the final version of the manuscript for submission.

Declaration of conflicts of interest and sources of funding

None of the authors above have any personal or financial conflict of interest.

Acknowledgments

We express our appreciation to the participants of study and ICU professionals at Clinical Hospital of the Federal University of Uberlandia for their collaboration.

References

- [1] Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld, A. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth* 2014;113:945-954. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu187>.
- [2] Boonen E, Van Den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1569-1582. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4115>.
- [3] Preiser JC, 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. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0737-8>.
- [4] De-Souza DA, Greene, LJ. Pharmacological nutrition after injury. *J Nutr* 1998;5:797-803. <https://doi.org/10.1093/jn/128.5.797>.
- [5] Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591-1600. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481>.
- [6] Sheean PM, Peterson SJ, Gurka DP, Braunschweig, CA. Nutrition assessment: The reproducibility of subjective global assessment in patients requiring mechanical ventilation. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1358-1364. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.154>.
- [7] Earthman CP. Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside. *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:787-822. <https://doi.org/10.1177/0148607115595227>.

- [8] Puthuchery ZA, Hart N. Skeletal muscle mass and mortality - but what about functional outcome? Crit Care 2014;18:110. <https://doi.org/10.1186/cc13729>.
- [9] Weijs PJM, Looijaard WGPM, Dekker IM, Stapel SN, Girbes ARJ, Oudemans-van Straaten HM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care 2014;18:R2. <https://doi.org/10.1186/cc13189>.
- [10] Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. Crit Care 2011;15:R268. <https://doi.org/10.1186/cc10546>.
- [11] Gonzalez MC, Bielemann RM, Kruschardt PP, Orlandi SP. Complementarity of NUTRIC score and Subjective Global Assessment for predicting 28-day mortality in critically ill patients. Clin Nutr 2018;38:2846-2850. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.017>.
- [12] De Vries MC, Koekkoek WK, Opdam MH, Van Blokland D, Van Zanten AR. Nutritional assessment of critically ill patients: Validation of the modified NUTRIC score. Eur J Clin Nutr 2018;72:428-435. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0008-7>.
- [13] Yoo JW, Lee SJ, Lee JD, Kim HC. Comparison of clinical utility between diaphragm excursion and thickening change using ultrasonography to predict extubation success. Korean J Intern Med 2018;33:331-339. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.152>.

- [14] Samanta S, Singh RK, Baronia AK, Poddar B, Azim A, Gurjar M. Diaphragm thickening fraction to predict weaning - a prospective exploratory study. *J Intensive Care* 2017;5:62. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0258-4>.
- [15] Knaus WA., Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829. [PMID: 3928249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3928249/).
- [16] Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RAC, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005;31:1345-1355. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>.
- [17] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça AD, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>.
- [18] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
- [19] Khammas AH, Dawood MR. Timing of tracheostomy in intensive care unit patients. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2018;22:437-442. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1654710>.

- [20] Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the “modified NUTRIC” nutritional risk assessment tool. Clin Nutr 2016;35:158-162. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.015>.
- [21] Bastian A, Scheibe N, Sosnowski N, Pinkhasik A., Vonderbank S. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1925-1930. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85659>.
- [22] Fayssoil A, Behin A, Oagna A, Mompoin D, Amthor H, Clair B, et al. Diaphragm: Pathophysiology and ultrasound imaging in neuromuscular disorders. J Neuromuscul Dis 2018;5:1-10. <https://doi.org/10.3233/JND-170276>.
- [23] Tomko PM, Muddle TW, Magrini MA, Colquhoun RJ, Luera MJ, Jenkins ND. Reliability and differences in quadriceps femoris muscle morphology using ultrasonography: The effects of body position and rest time. Ultrasound 2018;26:214-221. <https://doi.org/10.1177/1742271X18780127>.
- [24] Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: A review. Crit Care Med 2012;40:3283-3289. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826567eb>.
- [25] Fischer M, Jevonn A, Hipskind P. Evaluation of muscle and fat loss as diagnostic criteria for malnutrition. Nutr Clin Pract 2015;30:239-248. <https://doi.org/10.1177/0884533615573053>.

- [26] Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest* 2012;142:1455-1460. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1638>.
- [27] Constantin D, Mccullough J, Mahajan RP, Greenhaff PL. Novel events in the molecular regulation of muscle mass in critically ill patients. *J Physiol* 2011;589:3883-3895. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.206193>.
- [28] Varadhan KK, Constantin-Teodosiu D, Constantin D, Greenhaff PL, Lobo DN. Inflammation-mediated muscle metabolic dysregulation local and remote to the site of major abdominal surgery. *Clin Nutr* 2018;37:2178-2185. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.10.020>.
- [29] Correia MITD, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. *Clin Nutr* 2017;36:958-967. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.025>.
- [30] Pasquini TAS, Neder HD, Araújo-Junqueira L, et al. Clinical outcome of protein-energy malnourished patients in a Brazilian university hospital. *Brazilian J Med Biol Res* 2012;45:1301-1307. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20122586>.
- [31] Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguch M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:1048-1052. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000055371.27268.36>.
- [32] Demling RH. The burn edema process: Current concepts. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:207-227.

- [33] De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005;33:1125-1135. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000162680.52397.97>.
- [34] Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:444-451. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.2.9710092>.
- [35] Beale R. Enough is as good as a feast. *Crit Care Med* 2019;47:1004-1006. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003791>.
- [36] Corl KA, Prodromou M, Merchant RC, Gareen I, Marks S, Banerjee D, et al. The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): A randomized pilot study. *Crit Care Med* 2019;47:951-959. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003779>.
- [37] Puthuchery ZA, Phadke R, Rawal J, McPhail MJW, Sidhu PS, Rowlerson A, et al. Qualitative ultrasound in acute critical illness muscle wasting. *Crit Care Med* 2015;43:1603-1611. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001016>.
- [38] Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care* 2015;30:1151, e9-e14. <https://doi.org/10.11016/j.jcrc.2015.05.024>.

- [39] Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SPG. Transthoracic US of the chest: Clinical uses and applications. *RadioGraphics* 2002;Jan-Feb;22(1): e1. <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.1.g02jae1e1>.
- [40] Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, et al. Mechanical ventilation and diaphragmatic atrophy in critically ill patients: An ultrasound study. *Crit Care Med* 2016;44:1347-1352. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001657>.

Table 1. Characteristics of critically ill trauma patients on mechanical ventilation analyzed according to outcomes.

Variables	Total (<i>n</i> = 44)	Patients ^a		<i>p</i> -values
		Surviving (<i>n</i> = 36)	Nonsurviving (<i>n</i> = 8)	
Age, yr, mean ± SD	37.1 ± 11.4	36.9 ± 11.6	37.9 ± 11.3	0.837
Main admission diagnoses, <i>n</i> (%)				0.130 ^b
Trauma brain injury	22 (50.0)	16 (44.4)	6 (75.0)	
Multiple trauma	16 (36.5)	15 (41.7)	1 (12.5)	
Abdominal trauma	3 (6.8)	3 (8.3)	0 (0.0)	
Firearm injury	2 (4.5)	2 (5.6)	0 (0.0)	
Spinal Cord trauma	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (12.5)	
Physiologic variables				
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, mean ± SD	16.7 ± 5.8	16.4 ± 5.7	18.0 ± 6.3	0.498

Simplified Acute Physiology Score 3, mean \pm SD	57.3 \pm 10.1	55.0 \pm 9.3	68.0 \pm 6.3	0.001
Sequential Organ Failure Assessment, mean \pm SD	8.9 \pm 2.8	8.5 \pm 2.8	10.9 \pm 2.4	0.031
modified Nutrition Risk in Critically Ill				0.092 ^b
High risk (cut-off value of 5-9 points), n (%)	11 (25.0)	7 (19.4)	4 (50.0)	
Low risk (cut-off value of 0-4 points), n (%)	33 (75.0)	29 (80.6)	4 (50.0)	
Charlson Comorbidity Index, n (%)				1.000 ^b
0	32 (72.7)	26 (72.2)	6 (80.0)	
1-2	10 (22.7)	8 (22.2)	2 (20.0)	
3-5	0	0	0	
\geq 6	2 (4.6)	2 (5.6)	0	
Nutritional Therapy ^d				
Energy (kcal/kg), mean \pm SD	15.2 \pm 3.8	14.8 \pm 4.1	16.8 \pm 1.8	0.093
Protein (g/kg), mean \pm SD	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3	0.9 \pm 0.1	0.270
Laboratory results on admission				

Albumin, mean \pm SD	3.3 \pm 0.5	3.3 \pm 0.5	3.2 \pm 0.5	0.673
C-reactive protein, median (IQR)	10.5 (4.8-16.3)	9.7 (4.1-15.0)	17.3 (11.3-27.8)	0.007^c
Use of hospital resources				
Length of intensive care unit stay, mean \pm SD	17.9 \pm 6.8	17.2 \pm 6.9	20.9 \pm 5.7	0.173
Length of hospital stay, median (IQR)	31.0 (21.5-38.0)	29.5 (20.2-37.2)	33.0 (23.0-42.5)	0.410 ^c
Length of mechanical ventilation stay, mean \pm SD	13.1 \pm 4.8	11.9 \pm 4.1	18.3 \pm 4.7	<0.001
Extubation failure, n (%)	7 (15.9)	7 (100.0)	0 (0.0)	0.318 ^b
Mortality rate, n (%)	8 (18.2)	0 (0.0)	8 (100.0)	

IQR: interquartile range; **SD:** standard deviation. Values in bold indicate a significant result, $p < 0.05$.

^a The p value was determined by Student's t-test unless otherwise indicated.

^b The p value was determined by Fisher's exact test.

^c The p value was determined by the Mann-Whitney test.

^d Energy and protein intake were expressed by the estimated body weight.

Table 2. Measurement of the diaphragm thickening fraction and sectional area of the rectus femoris muscle mass by sonography according to outcomes.

Variables	Patients ^a			<i>p</i> -values
	Total	Surviving	Nonsurviving	
Diaphragm thickening fraction ^b (%), mean ± SD (<i>n</i>)				
Measure 1 (0-2 days)	19.6 ± 6.4 (44)	20.3 ± 6.2 (36)	16.5 ± 6.7 (8)	0.130
Measure 2 (5-7 days)	18.7 ± 6.6 (44)	17.9 ± 6.6 (36)	22.1 ± 5.7 (8)	0.105
Measure 3 (10-12 days)	22.8 ± 7.8 (28)	23.2 ± 8.5 (20)	21.9 ± 6.0 (8)	0.703
Measure 4 (15-17 days)	21.6 ± 2.9 (9)	20.5 ± 2.6 (5)	22.9 ± 3.0 (4)	0.241
Variation (Δ^c) of diaphragm thickening fraction (%), mean ± SD (<i>n</i>)				
Δ between measures 2-1 ^b	-0.9 ± 8.8 (44)	-2.4 ± 8.5 (36)	5.7 ± 7.6 (8)	0.019
Δ between measures 3-1 ^b	3.2 ± 8.4 (28)	2.3 ± 8.0 (20)	5.4 ± 9.4 (8)	0.385
Δ between measures 4-1 ^b	1.2 ± 7.1 (9)	-3.2 ± 5.7 (5)	6.7 ± 4.2 (4)	0.023
Classification of variation of diaphragm thickening fraction between measures 2-1, <i>n</i> (%) ^d				0.038

$\geq 10\%$ decrease in variation	19 (43.2%)	18 (50.0%)	1 (12.5%)	
Increase or decrease $< 10\%$ in variation	10 (22.7%)	9 (25.0%)	1 (12.5%)	
$\geq 10\%$ increase in variation	15 (34.1%)	9 (25.0%)	6 (75.0%)	
Sectional area of rectus femoris muscle mass (cm ²), mean \pm SD (<i>n</i>)				
Measure 1 (0-2 days)	13.5 \pm 3.0 (44)	13.6 \pm 3.0 (36)	12.9 \pm 3.4 (8)	0.577
Measure 2 (5-7 days)	12.9 \pm 3.0 (44)	12.8 \pm 2.8 (36)	13.5 \pm 4.2 (8)	0.545
Measure 3 (10-12 days)	11.8 \pm 2.8 (28)	11.9 \pm 2.6 (20)	11.6 \pm 3.4 (8)	0.771
Measure 4 (15-17 days)	10.1 \pm 3.9 (9)	10.4 \pm 4.9 (5)	9.8 \pm 3.1 (4)	0.833
Variation (Δ) of sectional area of rectus femoris muscle mass (cm ²), mean \pm SD (<i>n</i>)				
Δ between measures 2-1 ^b	-0.6 \pm 2.0 (44)	-0.9 \pm 1.6 (36)	0.5 \pm 3.1 (8)	0.072
Δ between measures 3-1 ^b	-1.6 \pm 1.8 (28)	-1.7 \pm 1.2 (20)	-1.4 \pm 3.0 (8)	0.694
Δ between measures 4-1 ^b	-1.8 \pm 2.0 (9)	-1.8 \pm 2.1 (5)	-1.7 \pm 2.1 (4)	0.983
Classification of variation of sectional area of rectus femoris muscle between measures 2-1, <i>n</i> (%)				0.062
$\geq 10\%$ decrease in variation	14 (31.8%)	12 (33.3%)	2 (25.0%)	

Increase or decrease <10% in variation	25 (56.8%)	22 (61.1%)	3 (37.5%)
≥10% increase in variation	5 (11.5%)	2 (5.6%)	3 (37.5%)

^a Values are expressed as the mean \pm SD; the p value was determined by Student's t-test. Values in bold indicate a significant result, $p < 0.05$.

^b The diaphragm thickening fraction was identified by the difference between end-inspiration and end-expiration thicknesses, divided by the end-expiration thickness and then multiplied by 100.

^c Δ difference between measures of muscle mass.

^d Values were categorized by Fisher's test.

Table 3. Predictors of hospital mortality by multivariate analysis performed using a logistic regression model.

Variables	B	<i>p</i> -values	OR	CI 95%	
				Lower	Upper
Variation of diaphragm thickening fraction	0.230	0.042	0.794	0.636	0.992
Variation of sectional area of rectus femoris muscle	-0.009	0.976	1.009	0.562	1.812
Mechanical ventilation period	0.500	0.013	1.649	1.112	2.445
modified Nutrition Risk in Critically Ill	3.304	0.042	27.218	1.134	653.393

B: regression coefficient; **OR:** odds ratio; **CI:** confidence interval. Values in bold indicate a significant result, $p < 0.05$.

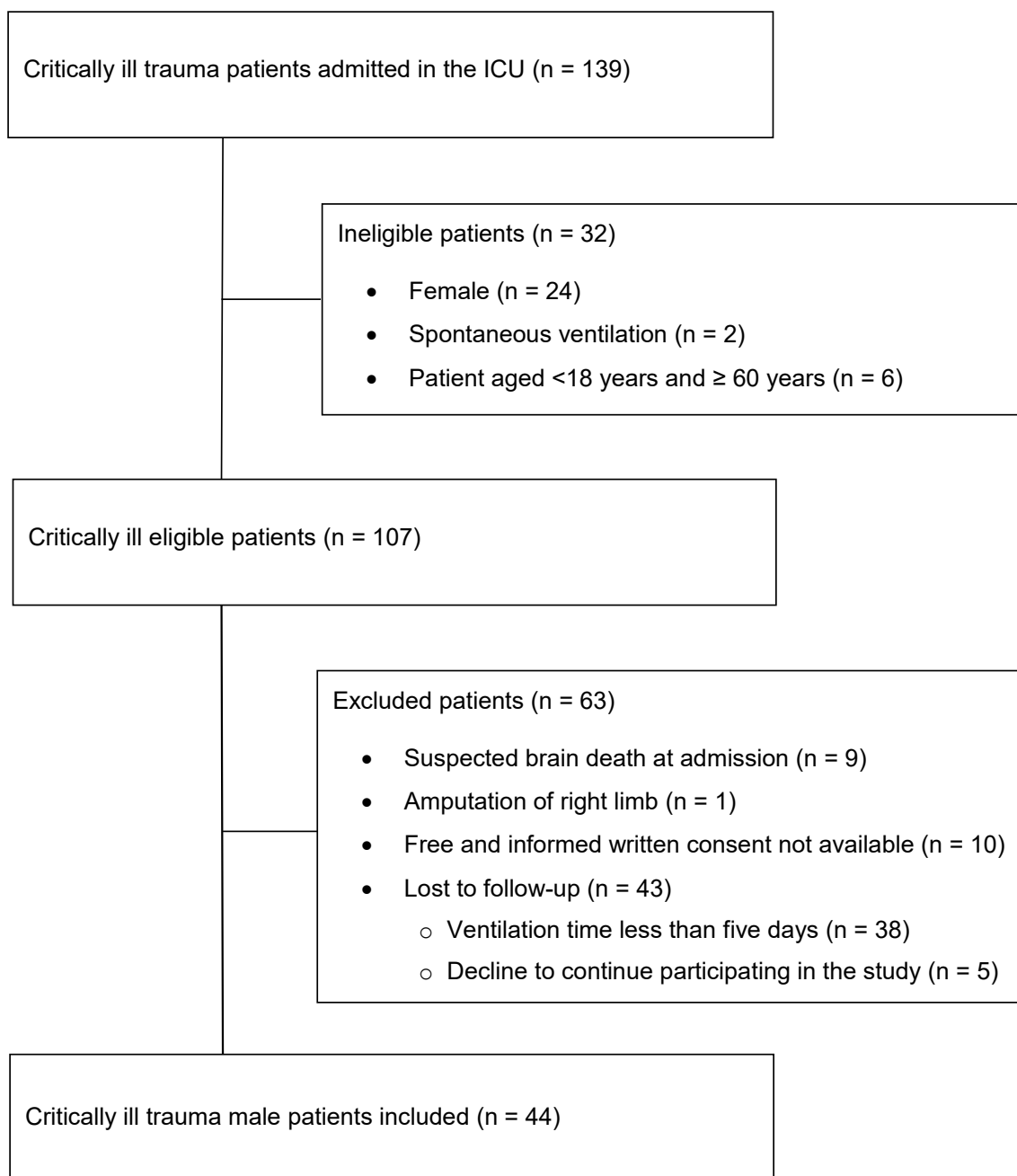


Fig. 1. Patient inclusion flowchart. **ICU:** intensive care unit.

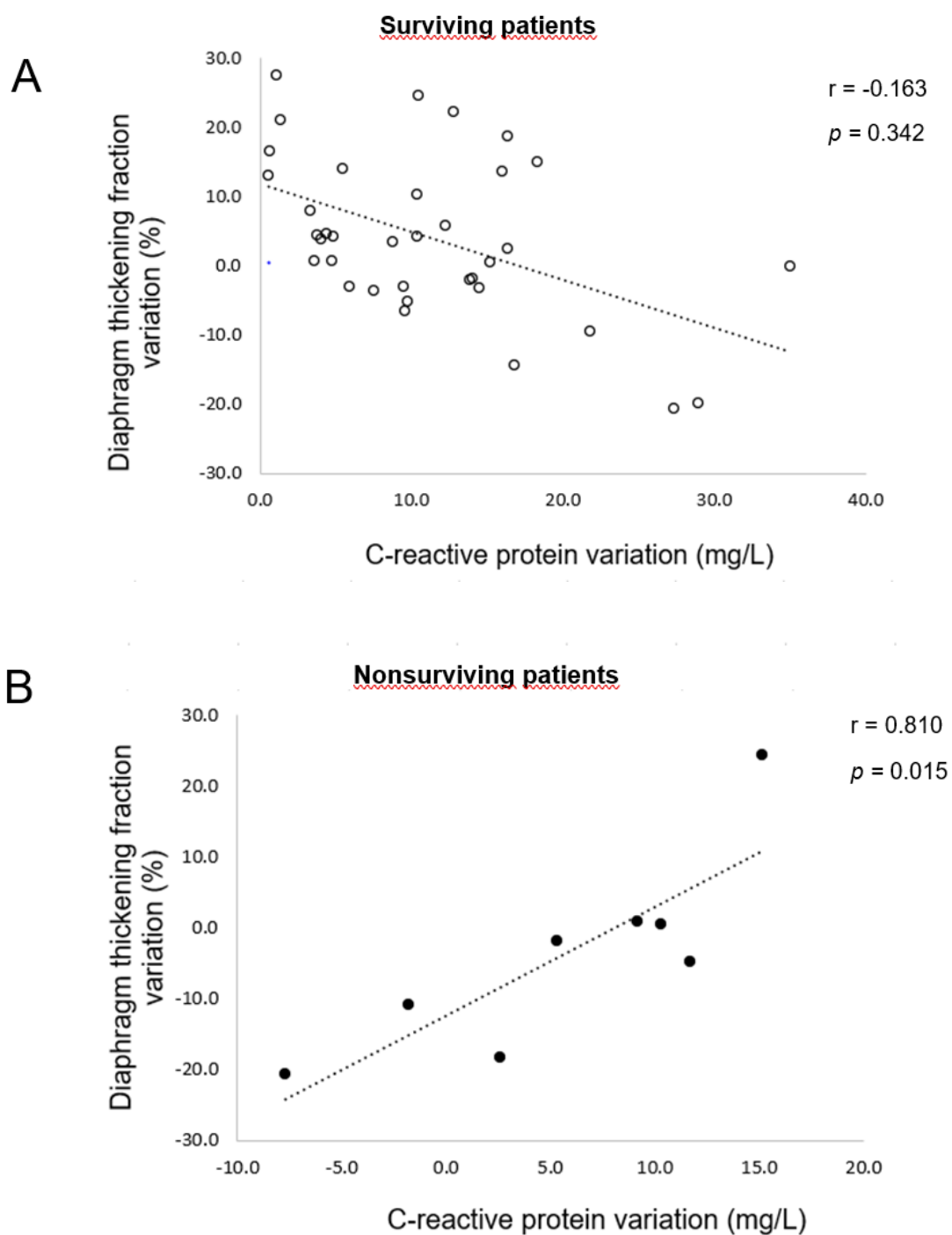
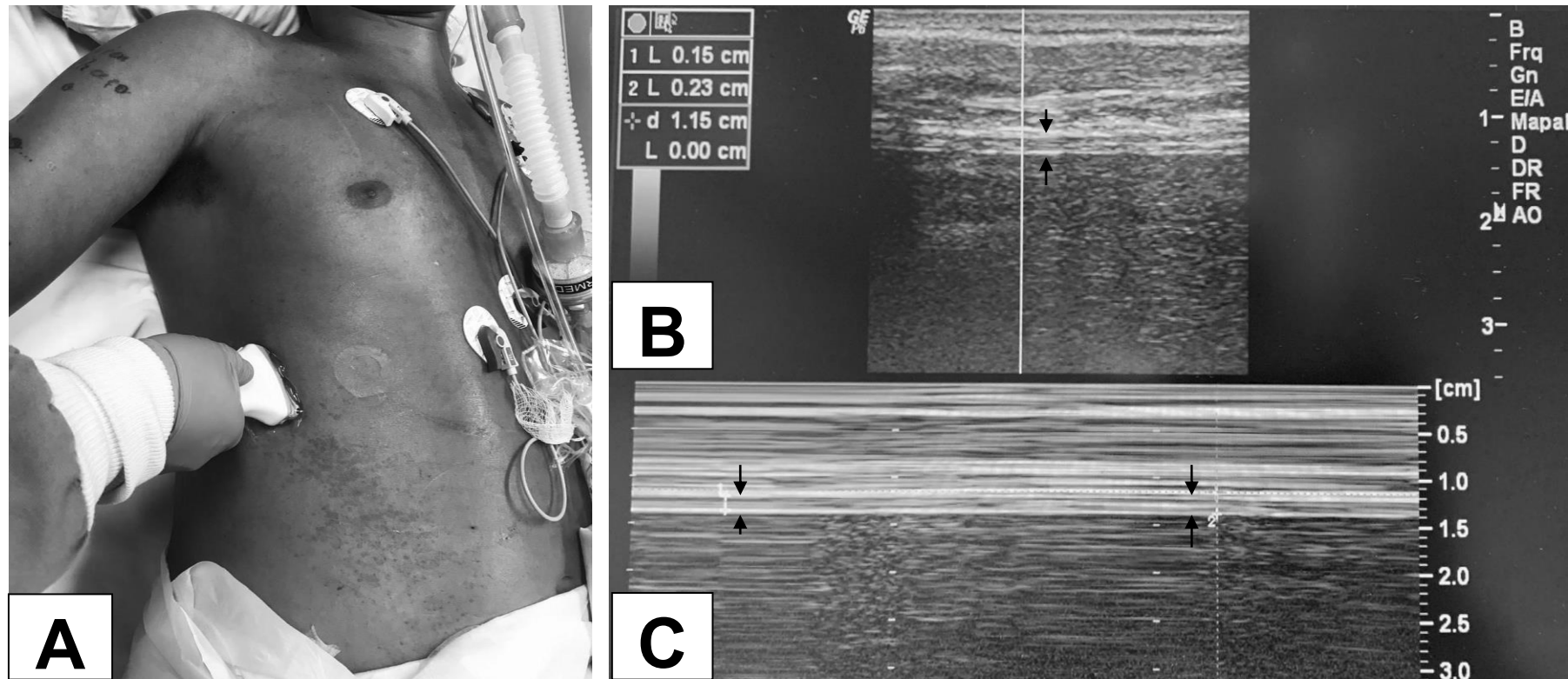


Fig. 2. Associations between the variation in the diaphragm thickening fraction and the variation in C-reactive protein in mechanically ventilated critically ill

trauma patients, according to outcomes. **A** - Surviving patients. **B** - Nonsurviving patients. Analysis by Pearson's correlation coefficient.



Supplementary Fig. 1. Ultrasound image obtained in specific periods throughout the patient's stay in the ICU or for a maximum period of 17 days, for the assessment of the DTF in critically ill trauma male patients submitted to mechanical ventilation. Muscle mass were assessed using LOGIQ P6 ultrasound equipment (GE Healthcare®, Milwaukee, Wisconsin). **A:** Position of the linear

ultrasound probe to assess the diaphragm muscle. The diaphragm muscle thickness measurements were made by a linear probe with a bandwidth of 3.4-10.8 MHz in mode B, with the transducer positioned between the anterior and middle axillary lines, between the 8th and 10th intercostal space. Then, the M mode was activated to record diaphragm muscle. **B**: In mode M, the diaphragm muscle was identified as a thick hypoechogenic line surrounded by two hyperechogenic lines (pleural layer and peritoneal layer), seen below the intercostal muscles. **C**: The thickness of the diaphragm muscle was measured in two distinct phases, i.e., at the end of inspiration and the end of expiration. The DTF was identified by the difference between the thickness of the diaphragm at the end of inspiration and expiration, divided by the thickness at the end of expiration, multiplied by 100 (value expressed as a percentage) [13]. **ICU**: Intensive care unit; **DTF**: diaphragm thickening fraction.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

BALK, R.A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Where did it come from and is it still relevant today? **Virulence**, Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 20–26; January 2014.

<http://doi.org/10.4161/viru.27135>

BAR-OR, D. *et al.* Stress hyperglycemia in critically ill patients: Insight into possible molecular pathways. **Front Med, Lausanne**, v. 6, n. 54, March 2019.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00054>

BONE, R.C. *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest**, New York, v. 101, n. 6, p. 1644–1655, June 1992.

<https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>

BOONEN, E., VAN DEN BERGHE, G. Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications. **J Clin Endocrinol Metab**, Oxford, v. 99, n. 5, p. 1569–82, May 2014.

<https://doi.org/10.1210/jc.2013-4115>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 07, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 25 de fevereiro de 2010. Seção 1, p. 48.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2014: Uma análise da situação de saúde e das causas externas. Brasília:

Ministério da Saúde, 2015.

Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>

COLTMAN, A. *et al.* Use of 3 tools to assess nutrition risk in the intensive care unit. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, Thorofare, v. 39, n. 1, p. 28-33, April 2015.

<https://doi.org/10.1177/0148607114532135>

CÔMODO, A.R.O *et al.* **Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corporal. Projeto Diretrizes.** Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 26 de janeiro de 2009. Disponível

em:http://www.projetodiretrizes.org.br/8_volume/39-Utilizacao.pdf.

Acessado em 06/07/2015.

CORREIA, M.I.T.D., PERMAN, M.I., WAITZBERG, D.L. Hospital malnutrition in Latin America: A systematic review. **Clin Nutr**, Edinburgh, v. 36, n. 4, p. 958-967, August 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.025>

CUSCHIERI, J. *et al.* Early elevation in random plasma IL-6 following severe injury is associated with development of organ failure. **Shock**, August, v. 34, n. 4, p. 346–351, October 2010.

<https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181d8e687>

DAVIES, M.G.; HAGEN, P.O. Systemic inflammatory response syndrome. **Br J Surg, England**, v. 84, n. 7, p. 920-35, July 1997.

<https://doi.org/10.1002/bjs.1800840707>

DEMOULE, A. *et al.* Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact: A prospective study. **Am J Resp Crit Care Med**, New York, v. 188, n. 2, p. 213-219, July 2013.

<https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1668OC>

DE OLIVEIRA, C.M. *et al.* Cytokines and pain. **Rev Bras Anesthesiol**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 2, p. 255-259, March 2011.

[https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(11\)70029-0](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(11)70029-0)

DETSKY, A.S. *et al.* What is subjective global assessment of nutritional status? **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, Thorofare, v. 11, n. 1, p. 8-13, January-February 1987.

<https://doi.org/10.1177/014860718701100108>

DE VRIES, M.CH. *et al.* Nutritional assessment of critically ill patients: Validation of the modified NUTRIC score. **Eur J Clin Nutr**, London, v. 72, n. 3, p. 428-435, November 2018.

<https://doi.org/10.1038/s41430-017-0008-7>

DHUNGANA, A. *et al.* Reproducibility of diaphragm thickness measurements by ultrasonography in patients on mechanical ventilation. **World J Crit Care Med**, Hong Kong, v. 6, n. 4, p. 185–189, November 2017.

<https://doi.org/10.5492/wjccm.v6.i4.185>

EARTHMAN, C.P. Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside: a tutorial on research considerations and clinical applications. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, Thorofare, v. 39, n. 7, p. 787-822, August 2015.

<https://doi.org/10.1177/0148607115595227>

FERRIE, S., TSANG, E. *et al.* Monitoring nutrition in critical illness: What can we use? **Nutr Clin Pract**, Baltimore, v. 33, n. 1, p. 133-146, February 2018.

<https://doi.org/10.1177/0884533617706312>

-
- FONTES, D., DE VASCONCELOS GENEROSO, S., CORREIA, M.I.T.D. Subjective global assessment: A reliable nutritional assessment tool to predict outcomes in critically ill patients. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 33, n. 2, p. 291-295, April 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.05.004>
- FONTOURA, C.S.M. *et al.* Nutritional assessment of the critical ill patient. **Rev Bras Ter Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 298-306, September 2006.
<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2006000300013>
- GODINJAK, A. *et al.* Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016 Nov;45(2):97-103.
<https://doi.org/10.5644/ama2006-124.165>
- GUISASOLA, M.C., *et al.* An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients. **Cell Stress Chaperones**, New York, v. 23, n. 4, p. 483-489, July 2018.
<https://doi.org/10.1007/s12192-017-0859-9>
- GULCHER, S.S. *et al.* Elevated C-reactive protein levels at ICU discharge as a predictor of ICU outcome: A retrospective cohort study. **Ann Intensive Care**, Heidelberg, v. 6, n. 1, p. 1–8, December 2016.
<https://doi.org/10.1186/s13613-016-0105-0>
- HERMANS, G. *et al.* Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit–acquired weakness: A cohort study and propensity matched. **Am J Respir Crit Care Med**, New York, v. 190, n. 4, p. 410–420, May 2014.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2257OC>
- HEYLAND, D.K. *et al.* Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. **Crit Care**, Fullerton, v. 15, n. 6, p. R268, December 2011.
<https://doi.org/10.1186/cc10546>
- HEYLAND, D.K. Critical care nutrition support research: Lessons learned from recent trials. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, London, v. 16, n. 2, p. 176-181, March 2013.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835bdfaf>
- HO, K.M., LIPMAN, J. An update on C-reactive protein for intensivists. **Anaesth Intensive Care**, [s.l.], v. 37, n. 2, p. 234-241, March 2009.
<https://doi.org/10.1177/0310057x0903700217>

-
- HURT, R.T., McCLAVE, S.A. Nutrition assessment in primary care. **Med Clin North Am**, Philadelphia, v. 100, n. 6, p 1169-1183, November 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.06.001>
- JENSEN, G. L. *et al.* Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, Thorofare, v. 34, n. 2, p. 156-159, March 2010.
<https://doi.org/10.1177/0148607110361910>
- JULIAN-JIMENEZ, A., CANDEL-GONZALEZ, F.J., CASTILLO, J.G. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, Madrid, v. 32, n. 3, p. 177-190, March 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>
- KIM, W.Y. *et al.* Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. **Crit Care Med**, New York, v. 39, n. 12, p. 2627-2630, December 2011.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182266408>
- KONDRUP, J. *et al.* ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. **Clin Nutr**, Edinburgh, v. 22, n. 4, p. 415-421, August 2003.
[http://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00098-0](http://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00098-0)
- KYLE, U.G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis part I: Review of principles and methods. **Clin Nutr**, Edinburgh, v. 23, n. 5, p. 1226-1243, October 2004.
<http://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
- LOOIJARD, W.G.P.M., MOLINGER, J., WEIJS, P.J.M. Measuring and monitoring lean body mass in critical illness. **Curr Opin Crit Care**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 241–247, August 2018.
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000511>
- MADDEN, A. M., Smith, S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: A review of anthropometric variables. **J Hum Nutr Diet**, Oxford, v. 29, n. 1, p. 7–25, February 2016.
<https://doi.org/10.1111/jhn.12278>
- McCOOL, F.D., MINAMI, T. Ultrasound in the intensive care unit: Diaphragm ultrasound in the intensive care unit. **Humana Press**, New York, 2015, p 235-248. ISBN 978-1-4939-1722-8.
- McCLAVE, S.A. *et al.* ACG clinical guideline: Nutrition therapy in the adult hospitalized patient. **Am J Gastroenterol**; v. 111, n. 3, p. 315–334, March 2016.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2016.28>

MOURTZAKIS, M., WISCHMEYER, P. Bedside ultrasound measurement of skeletal muscle. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, England, v. 17, n. 5, p. 389-395, September 2014.

<https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000088>

PARIS, M.T. *et al.* Validation of bedside ultrasound of muscle layer thickness of the quadriceps in the critically ill patient (VALIDUM study) a prospective multicenter study. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, Thorofare v. 41, n. 2, p. 171-180, February 2017.

<https://doi.org/10.1177/0148607116637852>

PARRY, S.M. *et al.* Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. **J Crit Care**, Orlando, v. 30, n. 5, p. 9-14, October 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.024>

PASQUINI, T.A.S. *et al.* Clinical outcome of protein-energy malnourished patients in a Brazilian university hospital. **Braz J Med Biol Res**, São Paulo, v. 45, n. 12, p. 1301-1307, December 2012.

<https://doi.org/10.1590/1414-431X20122586>

PEPYS, M. B., HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: A critical update. **J Clin Invest**, New Haven, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, June 2003.

<https://doi.org/10.1172/JCI18921>

PIERRAKOS, C., VINCENT, J.L. Sepsis biomarkers: A review. **Crit Care**, London, v. 14, n. 1, p. R15, February 2010.

<https://doi.org/10.1186/cc8872>

POWERS, J., SAMAAN, K. Malnutrition in the ICU patient population. **Crit Care Nurs Clin North Am**, v. 26, n. 2, p. 227-42, June 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.01.003>

PREISER, J.C. *et al.* Metabolic response to the stress of critical illness. **Br J Anaesth**, Oxford, v. 113, n. 6, p. 945-954, December 2014.

<https://doi.org/10.1093/bja/aeu187>

PUTHUCHEARY, Z.A. *et al.* Acute skeletal muscle wasting in critical illness. **JAMA**, Chicago, v. 310, n. 15, p. 1591-1600, October 2013.

<https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481>

PUTHUCHEARY, Z.A. *et al.* Qualitative ultrasound in acute critical illness muscle wasting. **Crit Care Med**, Philadelphia, v. 43, n. 8, p. 1603-1611, August 2015.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001016>

RAHMAN, A. *et al.* Identifying critically ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. **Clin Nutr**, Edinburgh, v. 35, n. 1, p. 158-162, February 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.015>

SEYMOUR, J.M. *et al.* Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. **Thorax**, London, v. 64, n. 5, p. 418-423, May 2009.
<http://doi.org/10.1136/thx.2008.103986>

SINGER, P. *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801-810, February 2016.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

SOUZA, A. *et al.* Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma: Association with severity and outcome. **Dis Markers**, Chichester, p. 1-8, May 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/747036>

SUPINSKI, G.S. *et al.* Diaphragm dysfunction in critical illness. **Chest**, Chicago, v. 153, n. 4, p. 1040-1051, April 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.1157>

TANAKA, T., NARAZAKI, M., KISHIMOTO, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 6, n 10, p. a016295, October 2016.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>

TENZA-LOZANO *et al.* Lung and diaphragm ultrasound as predictors of success in weaning from mechanical ventilation. **Crit Ultrasound**, Milan, v. 10, n. 1, p. 12, June 2018.
<https://doi.org/10.1186/s13089-018-0094-3>

VAN DEN BERGHE, G. *et al.* Neuroendocrinology of prolonged critical illness: Effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. **J Clin Endocrinol Metab**, Oxford, v. 83, n.2, p. 309–319, February 1998.
<https://doi.org/10.1210/jc.83.2.309>

VARADHAN, K.K. *et al.* Inflammation mediated muscle metabolic dysregulation local and remote to the site of major abdominal surgery. **Clin Nutr**, Edinburgh, v. 37, n. 6, p. 2178–2185, December 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.10.020>

YOO, J.W. *et al.* Comparison of clinical utility between diaphragm excursion and thickening change using ultrasonography to predict extubation success. **Korean J Intern Med**, Korean, v. 33, n. 2, p. 331-339, March 2018.
<https://doi.org/10.3904/kjim.2016.152>

YOUNAN, D. *et al.* An increasing neutrophil-to-lymphocyte ratio trajectory predicts organ failure in critically ill male trauma patients. An exploratory study. **Healthcare (Basel)**, Basel, v. 7, n. 1, p 42, November 2019.
<https://doi.org/10.3390/healthcare7010042>

WHITE, J.V. *et al.* Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (Undernutrition). **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, Thousand Oaks, v. 36, n. 3, p. 275-283, May 2012.
<http://doi.org/10.1177/0148607112440285>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (OPAS). **Mortality database, 2011.**
<http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms>
Acessado em 23 de abril de 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

Você, responsável legal pelo(a) paciente

está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E A VARIAÇÃO DA ESPESSURA DOS MÚSCULOS DIAFRAGMA E DA ÁREA SECCIONAL DO MÚSCULO RETO FEMORAL EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES”, que será desenvolvida sob a responsabilidade das pesquisadoras Profa. Dra. Daurea Abadia de Souza, médica Juliane de Melo Silva, médica MSc Liliane Barbosa da Silva Passos, enfermeira Ismara Lourdes Silva Januário Chadu, nutricionista MSc Luciana de Araújo Junqueira, nutricionista Ana Carolina Cardoso Borges Capanema.

Nesta pesquisa, nós estamos buscando entender as causas relacionadas ao desenvolvimento ou agravamento de desnutrição proteico-energética, durante o período de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), particularmente os aspectos relacionados à perda de massa muscular após trauma.

A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será obtida por qualquer um dos pesquisadores acima citados, na UTI adulto do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Universidade Federal de Uberlândia.

Durante a participação do paciente pelo qual você é responsável legal será avaliada a espessura da musculatura esquelética do diafragma e do quadríceps da coxa direita por meio de ultrassonografia, bem como sua evolução durante o período de internação na UTI. Serão realizados quatro exames de ultrassom nos períodos de 0 a 2 dias; 5 a 7 dias; 10 a 12 dias e 15 a 17 dias). O paciente também será avaliado em relação a outros parâmetros de avaliação do estado nutricional (medidas do peso corporal e da altura) e do risco nutricional (formulários). Algumas informações sobre exames laboratoriais e de imagem e terapia nutricional serão anotadas do prontuário.

Em nenhum momento o paciente será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a identidade será preservada.

Você ou o paciente não terão nenhum gasto ou ganho financeiro por participar na pesquisa.

O paciente não será submetido a nenhum risco ou a procedimentos que tragam riscos à saúde. Os benefícios serão melhora no cuidado nutricional

prestado para seu parente, assim como avanços científicos, além de publicações científicas.

Você é livre para interromper a participação do paciente na pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o tratamento do mesmo. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Profa. Dra. Daurea Abadia de Souza, no seguinte endereço: Av. Pará, 1720, Bloco 2H, sala 10, Campus Umuarama - Uberlândia - MG - Brasil - CEP: 38.405-320, fone: (34) 3225-8620. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: (34) 3239-4131.

Uberlândia, dede 20.....

Assinatura do pesquisador responsável

Eu aceito permitir a participação do paciente acima citado no projeto explicitado neste termo, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do responsável legal do participante

APENDICE 2: Formulário de coleta de dados: epidemiologia, antropometria e composição corporal.

Código do paciente:		Prontuário:	
Nome do paciente:			
Sexo Masculino		Profissão:	
Idade:		Data de nascimento:	Estado Civil:
Dados da Internação			
Data da internação no HCU:		Data da internação na UTI:	
Procedência: () UAI		() PS	() Enfermaria
Tempo de Internação na UTI:		Tempo de Internação Hospitalar:	
APACHE II:		SAPS 3:	SOFA:
		mNUTRIC:	
Desfecho:		Marcadores inflamatórios:	
() Alta () Óbito		IL-6:	PCR:
		Procalcitonina:	
Evolução clínica			
Diagnósticos de Base:			
Diagnósticos na Admissão:			
Diagnósticos novos com data do início:			
Data da IOT:		TQT: () Sim () Não	Tempo de VM total:
Falha de extubação: () Sim () Não			

Antropometria						
Peso para cálculo:		Altura:		IMC:		
Cálculo Dietético						
Valor Energético total:		kcal/dia		Valor Proteico:		g proteína/kg/dia
Acompanhamento das medidas musculares:						
	0-2dias	5-7dias	10-12dias	15-17dias		
Data do exame:						
Espessura do diafragma ao final da inspiração						
Espessura do diafragma ao final da expiração						
Área Seccional do Reto femoral						
Modo ventilatório						
Prescrição dietética						
Data						
Dieta						
Densidade Calórica						
Volume Infundido (mL)						
Proteína ministrada (g/kg)						
Soro Glicosado (50%)						

GC						
----	--	--	--	--	--	--

HCU: Hospital de Clínicas de Uberlândia; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; UAI: Unidade de Atendimento Integrado; PS: Pronto Socorro; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; m-NUTRIC: *modified Nutrition Risk in the Critically Ill*; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C-reativa; IOT: Intubação orotraqueal; TQT: Traqueostomia; VM: Ventilação mecânica; IMC: Índice de Massa Corporal; kcal/dia: quilocalorias por dia; g proteína/kg/d: gramas de proteína por quilo de peso corporal por dia; mL: mililitros; GC: glicemia capilar

APÊNDICE 3: Protocolo para avaliação da massa muscular em pacientes em estado crítico pelo método de ultrassonografia

Equipamento de USG: LOGIQ P6 (GE Healthcare®, Milwaukee, Wisconsin).

Avaliação ultrassonográfica do músculo diafragma:

- 1) Posicionar o aparelho de USG do lado direito do paciente.
- 2) Utilizar sonda linear com largura de banda de 3.4-10.8 MHz.
- 3) Colocar o USG no modo B.
- 4) Posicionar o transdutor entre as linhas axilares anterior e média, entre o 8º e o 10º espaço intercostal, perpendicularmente a interface (**Figura 1**).
- 5) Identificar o músculo diafragma como uma linha hipoecogênica entre a interface do pulmão e do fígado.
- 6) Acionar o modo B.
- 7) Identificar o músculo diafragma. O diafragma é representado por uma camada hipoecóica espessa, visualizada abaixo dos músculos intercostais. Duas linhas hiperecogênicas (a camada pleural e a camada peritoneal) circundam o músculo diafragma (**Figura 2A**).
- 8) Realizar uma medida no momento final da inspiração e uma outra medida no momento final da expiração (**Figura 2B**).
- 9) Repetir as medidas no final da inspiração e no final da expiração por três vezes. Essa conduta é importante para a obtenção de uma maior precisão no valor atribuído para a espessura do hemidiafragma.
- 10) Calcular a Fração de Espessamento do Músculo Diafragma (DTF) a partir da média das medidas adquiridas, utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{DTF} = \frac{\text{espessura ao final da inspiração} - \text{espessura ao final da expiração}}{\text{espessura ao final da expiração}} \times 100$$

Avaliação ultrassonográfica do músculo reto femoral:

- 1) Posicionar o aparelho de USG do lado direito do paciente.
- 2) Utilizar a sonda convexa, com largura de banda de 1.6 a 4.6 MHz.
- 3) Colocar o USG no modo B.
- 4) Posicionar o transdutor no meio da distância entre o joelho e o grande trocânter. Posicionar o transdutor perpendicularmente à orientação longitudinal do músculo (**Figura 3**). Respeitar a compressão mínima de modo a não comprimir as estruturas adjacentes.
- 5) Realizar um contorno da área seccional do músculo reto com a ferramenta de cálculo de área do USG (**Figura 4**). Os valores são identificados automaticamente pelo *software* do USG.
- 6) Realizar três medidas diferentes da área do músculo reto femoral direito.



Figura 1: Posicionamento da sonda linear do ultrassom para avaliação do músculo diafragma.

Posicionamento da sonda linear do ultrassom nas linhas axilar anterior e média, entre o 8º e o 10º espaço intercostal, perpendicularmente a interface, para avaliação do músculo diafragma.

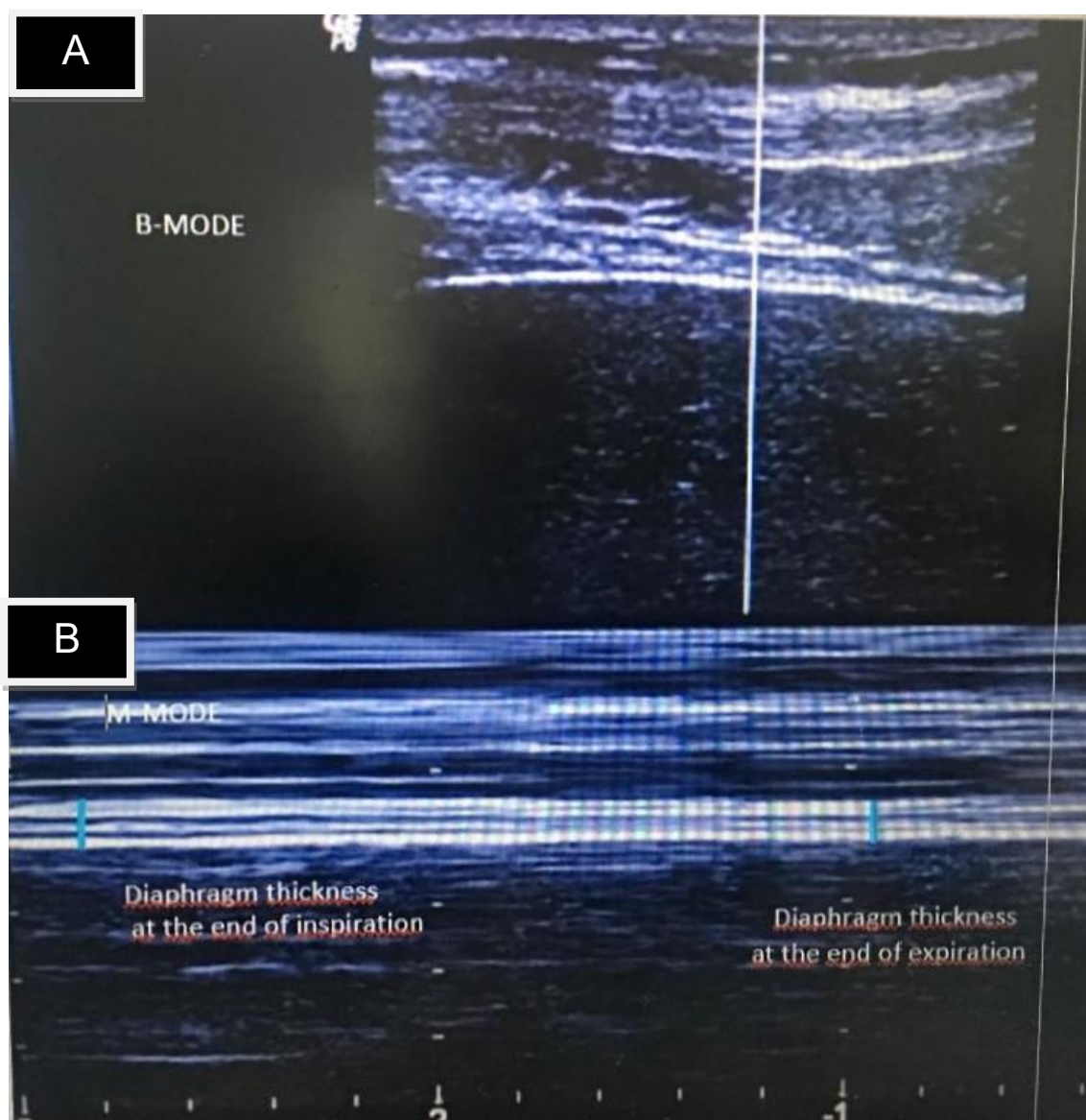


Figura 2: Identificação do músculo diafragma pelo método do ultrassom em modo B (A) e modo M (B).

O músculo diafragma é identificado por uma camada hipoecóica espessa, visualizada abaixo dos músculos intercostais. Duas linhas hiperecogênicas (a camada pleural e a camada peritoneal) circundam o músculo diafragma (Figura 2A). Na figura são apresentadas as medidas realizadas no momento final da inspiração e no momento final da expiração (Figura 2B).



Figura 3: Posicionamento da sonda convexa do ultrassom para avaliação da área do músculo reto femoral.

Posicionamento da sonda convexa no meio da distância entre o joelho e o grande trocânter, com transdutor posicionado perpendicularmente à orientação longitudinal do músculo reto femoral.



Figura 4: Contorno da área seccional do músculo reto femoral realizado com a ferramenta de cálculo de área do USG.

ANEXOS

ANEXO 1: NUTRIC score e modified NUTRIC score

The NUTRIC Score is designed to quantify the risk of critically ill patients developing adverse events that may be modified by aggressive nutrition therapy. The score, of 1-10, is based on 6 variables that are explained below. The scoring system is shown in Tables 1 and 2.

Table 1: NUTRIC Score variables

Variable	Range	Points
Age	<50	0
	50 - <75	1
	≥75	2
APACHE II	<15	0
	15 - <20	1
	20-28	2
	≥28	3
SOFA	<6	0
	6 - <10	1
	≥10	2
Number of Co-morbidities	0-1	0
	≥2	1
Days from hospital to ICU admission	0 - <1	0
	≥1	1
IL-6	0 - <400	0
	≥ 400	1

Table 2: NUTRIC Score scoring system: if IL-6 available

Sum of points	Category	Explanation
6-10	High Score	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Associated with worse clinical outcomes (mortality, ventilation). ➤ These patients are the most likely to benefit from aggressive nutrition therapy.
0-5	Low Score	<ul style="list-style-type: none"> ➤ These patients have a low malnutrition risk.

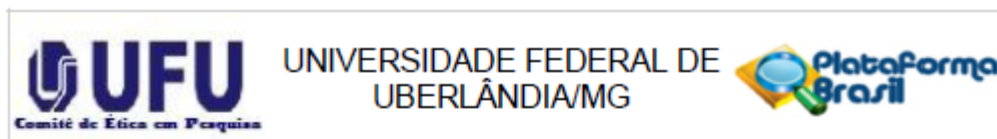
Table 3. NUTRIC Score scoring system: If no IL-6 available*

Sum of points	Category	Explanation
5-9	High Score	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Associated with worse clinical outcomes (mortality, ventilation). ➤ These patients are the most likely to benefit from aggressive nutrition therapy.
0-4	Low Score	<ul style="list-style-type: none"> ➤ These patients have a low malnutrition risk.

*It is acceptable to not include IL-6 data when it is not routinely available; it was shown to contribute very little to the overall prediction of the NUTRIC score.

¹ Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Critical Care*. 2011;15(6):R268.

ANEXO 2: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E A VARIAÇÃO DA ESPESSURA DOS MÚSCULOS DIAFRAGMA E QUADRÍCEPS EM PACIENTES CRITICAMENTE

Pesquisador: Daurea Abadia de Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81081517.3.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

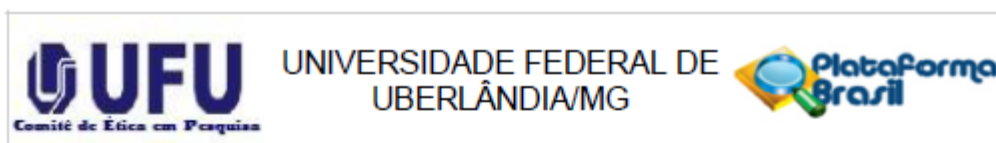
Número do Parecer: 2.466.181

Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta o protocolo: A prevalência de desnutrição entre pacientes hospitalizados varia entre 20% a 40% em diversos países em todo o mundo. Devido ao aumento da taxa metabólica basal, as espoliações de componentes corporais e situações que dificultam a avaliação das necessidades energético-proteicas, bem como da composição corporal, além de fatores de interferência na ministração das dietas enterais, a prevalência de desnutrição entre pacientes em estado crítico é seja ainda maior, em torno de 40-50%. A Terapia Nutricional possibilita a ministração de energia e nutrientes necessários para dificultar a instalação de desnutrição ou mesmo recuperar o estado nutricional de pacientes desnutridos.

O estudo será prospectivo, observacional, tipo coorte. Para todos os pacientes incluídos será realizado exame de ultrassom em quatro momentos diferentes 0 a 2 dias; 5 a 7 dias; 10 a 12 dias; e 15 a 17 dias de internação na UTI. Em cada um dos momentos de avaliação será identificada a espessura da do músculo diafragma e a espessura do músculo quadríceps. Durante esse período também serão observados parâmetros de evolução clínica e avaliação do risco nutricional (NUTRIC score; NRS, 2002) e do estado nutricional (medidas antropométricas, dosagens de marcadores sanguíneos de atividade inflamatória) dos pacientes criticamente doentes pós trauma, internados na UTI adulto do HCU-UFU. As informações clínicas necessárias e exames laboratoriais realizados durante a internação na UTI serão coletados dos prontuários dos pacientes em estado crítico.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.466.181

O tamanho da amostra será de 90 participantes e está devidamente justificada.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos pacientes em estado crítico vítimas de trauma, internados na UTI adulto do HCU-UFU, no período compreendido entre 01/04/2018 e 30/10/2018; com idade igual ou maior do que 18 anos e menor do que 80 anos; sexo masculino; com internação hospitalar de até 48 horas e com intubação orotraqueal de até 24 horas. Somente serão investigados pacientes que após devidamente esclarecidos assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Para o paciente em estado crítico que estiver sob VM e, assim, sob sedação e sem condições de ser esclarecido e decidir sobre a sua participação na pesquisa, todas as informações serão apresentadas ao seu representante legal. O TCLE será assinado pelo representante legal caso concorde com a inclusão do paciente sob VM na pesquisa.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos pacientes com dreno de tórax ou fístula broncopulmonar; pacientes com amputação traumática ou cirúrgica do membro inferior direito; submetidos a protocolo para diagnóstico de morte cerebral desde a admissão na UTI; pacientes que evoluírem para óbito antes da conclusão de, pelo menos, duas das avaliações propostas para o estudo; e aqueles pacientes que por vontade própria ou de seu representante legal manifestarem o desejo para saída do paciente do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- 1) Elaborar protocolo para realização de exame de ultrassom dos músculos diafragma e quadríceps entre pacientes em estado crítico pós trauma, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU).
- 2) Avaliar a eficácia da realização periódica de exame de ultrassom dos músculos diafragma e quadríceps para acompanhamento da evolução do estado nutricional de pacientes em estado crítico pós trauma, internados na UTI adulto, HCU-UFU.

Objetivo Secundário:

- Identificar a variação da espessura dos músculos diafragma e quadríceps, por meio de ultrassonografia, durante toda a internação na UTI ou, no máximo, durante os 17 dias iniciais de

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.466.181

internação na UTI;

- Correlacionar, de forma evolutiva, a variação da espessura do músculo diafragma com a variação da espessura do músculo quadríceps;
- Comparar a variação da espessura do músculo quadríceps avaliada por ultrassonografia e por tomografia computadorizada em subgrupos específicos.
- Analisar a equivalência das múltiplas medidas interexaminadores e intraexaminadores obtidas durante a realização dos exames de ultrassom dos músculos diafragma e quadríceps;
- Analisar a associação entre a variação da espessura dos músculos diafragma e quadríceps e a evolução clínica de pacientes em estado crítico, com destaque para período de ventilação mecânica, falha de desmame de ventilação mecânica, duração da internação na UTI e no hospital, custos hospitalares e mortalidade;
- Analisar a associação entre a variação da espessura dos músculos diafragma e quadríceps com os níveis séricos de marcadores de atividade inflamatória.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos:

Os pesquisadores avaliam que os sujeitos participantes do estudo não serão expostos a riscos adicionais, pois as avaliações a serem realizadas no projeto a partir do uso do ultrassom são seguras, de baixo custo e minimamente invasivas. Desde que os exames de ultrassonografia serão realizados pelos próprios pesquisadores, não haverá custos adicionais para o SUS. Também não haverá modificação nas condutas habitualmente realizadas pelo Serviço de Nutrição do HCU-UFU.

Benefícios:

Os exames de ultrassom serão realizados por médico especializado em radiologia e exaustivamente discutidos com a equipe multidisciplinar da UTI adulto do HCU-UFU. Em adição, será realizada capacitação de alguns pesquisadores do presente estudo para realização do exame de ultrassom. Os pesquisadores se comprometem a manter sigilo quanto à identidade dos participantes e a utilizar código de identificação, de modo a reduzir ao mínimo o risco de exposição dos mesmos. Caso os resultados esperados com o desenvolvimento do presente projeto sejam atingidos, espera-se obter diversos benefícios coletivos assistenciais e institucional a médio e longo prazo, assim como, benefícios individuais para os participantes. Os pesquisadores esperam que os pacientes em estado crítico que terão acesso ao protocolo de avaliação da

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.466.181

espessura muscular dos músculos diafragma e quadríceps tenham como resultado um melhor cuidado nutricional, com atenuação ou impedimento do desenvolvimento e/ou agravamento da desnutrição proteico-energética. Dessa forma, pretende-se contribuir para redução da morbidade e da mortalidade dos pacientes, assim como para redução dos custos hospitalares e para otimização na disponibilização de leitos em UTI no HCU-UFU.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São todos apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Março de 2019.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

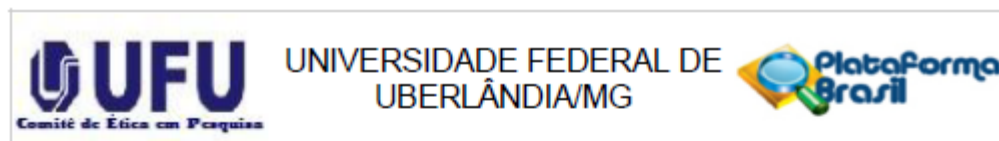
O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.466.181

em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1017251.pdf	21/10/2017 23:43:37		Aceito
Outros	APENDICES.pdf	21/10/2017 23:35:56	Daurea Abadia de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL_MESTRADO_JULIANE.pdf	21/10/2017 23:35:16	Daurea Abadia de Souza	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	21/10/2017 23:05:56	Daurea Abadia de Souza	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	21/10/2017 23:05:40	Daurea Abadia de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	APENDICE_A.pdf	21/10/2017 22:57:43	Daurea Abadia de Souza	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.466.181

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	APENDICE_B.pdf	21/10/2017 22:57:32	Daurea Abadia de Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	EQUIPE_EXECUTORA.pdf	21/10/2017 22:52:05	Daurea Abadia de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO.pdf	21/10/2017 22:51:11	Daurea Abadia de Souza	Aceito
Folha de Rosto	ROSTRO.pdf	21/10/2017 19:50:28	Daurea Abadia de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 12 de Janeiro de 2018

Assinado por:

Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- No presente estudo foi elaborado um protocolo para avaliação da massa muscular do diafragma e do reto femoral pelo método de ultrassonografia em pacientes em estado crítico, vítimas de trauma, submetidos a ventilação mecânica.
- No presente estudo foi demonstrado em pacientes em estado crítico, vítimas de trauma, submetidos a ventilação mecânica, que:
 - A variação entre as medidas da fração de espessamento do músculo diafragma realizadas por meio de ultrassonografia durante a primeira semana de internação na UTI apresentou correlação positiva forte com a variação dos níveis séricos de proteína C-reativa, exclusivamente para os pacientes não sobreviventes.
 - A fração de espessamento do músculo diafragma avaliada por meio de ultrassonografia, o período de ventilação mecânica, e o escore para risco nutricional mNUTRIC foram preditores da mortalidade hospitalar.
 - Escores de alto risco nutricional foram identificados mais frequentemente para os pacientes não sobreviventes do que para os pacientes sobreviventes.
 - Pacientes em estado crítico sobreviventes apresentaram diminuição da fração de espessamento do músculo diafragma durante a primeira semana de internação.
 - O exame de ultrassom de diafragma é um método útil para avaliação do prognóstico de pacientes criticamente doentes, vítimas de trauma, em ventilação mecânica.