

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E SAÚDE
MESTRADO ACADÊMICO**

KELLEN DOS SANTOS DE LIMA

**CUIDADO NUTRICIONAL DE PACIENTES ADULTOS COM COVID-19
SUBMETIDOS À OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA
VENOVENOSA**

PORTO ALEGRE

2023

KELLEN DOS SANTOS DE LIMA

**CUIDADO NUTRICIONAL DE PACIENTES ADULTOS COM COVID-19
SUBMETIDOS À OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA
VENOVENOSA**

Dissertação de Mestrado Acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em cumprimento
ao requisito para obtenção do título de Mestre

Linha de Pesquisa: Nutrição Clínica

Orientadora: Prof. Dra. Raquel Canuto
Co Orientadora: Prof. Dra. Zilda Elizabeth de Albuquerque Santos

PORTO ALEGRE

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Lima, Kellen dos Santos de
Cuidado nutricional de pacientes adultos com
COVID-19 submetidos à oxigenação por membrana
extracorpórea venovenosa / Kellen dos Santos de Lima.
-- 2023.
40 f.
Orientadora: Raquel Canuto.

Coorientadora: Zilda Elizabeth de Albuquerque
Santos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. COVID-19. 2. ECMO-VV. 3. Estado Nutricional. 4.
Terapia Nutricional. 5. Sinais e Sintomas Digestivos.
I. Canuto, Raquel, orient. II. Santos, Zilda
Elizabeth de Albuquerque, coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Josi Vidart, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Profa. Dra. Valesca Dall’Alba, Departamento de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Gabriela Correa Souza, Departamento de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

KELLEN DOS SANTOS DE LIMA

**CUIDADO NUTRICIONAL DE PACIENTES ADULTOS COM COVID-19
SUBMETIDOS À OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA
VENOVENOSA**

Dissertação de Mestrado Acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em cumprimento
ao requisito para obtenção do título de Mestre

Aprovada em 13 de Março de 2023.

Profª. Dra. Raquel Canuto - Orientadora

Profª. Dra. Zilda Elizabeth de Albuquerque Santos - Co Orientadora

Dra. Josi Vidart - HCPA

Profª. Dra. Valesca Dall'Alba - UFRGS

Profª. Dra. Gabriela Correa Souza - UFRGS

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus, que foi o meu amparo durante toda essa jornada.

À Prof. Raquel, que me fortaleceu a cada orientação.

À Prof. Zilda, que sempre foi uma grande incentivadora.

Aos docentes do PPGANS, pelo conhecimento compartilhado.

Ao Ives, meu esposo e melhor amigo, por toda compreensão e paciência.

À Dra. Patrícia Schwarz, pela colaboração.

Aos colegas do projeto NUTRICOVID, pelas trocas.

À CAPES, pela bolsa disponibilizada.

RESUMO

Introdução: Indivíduos com COVID-19 grave apresentam hipermetabolismo, bem como indivíduos submetidos à oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa (ECMO-VV). Desta forma, podem sofrer impacto tanto no estado nutricional quanto na terapia nutricional. O objetivo deste estudo foi analisar aspectos do cuidado nutricional de indivíduos adultos com COVID-19 submetidos à ECMO-VV e sua associação com tempo de permanência em ECMO-VV, UTI e hospital, além de mortalidade intra-hospitalar.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, onde foram incluídos todos os indivíduos submetidos à ECMO-VV internados na unidade de terapia intensiva de um hospital de referência do Sul do Brasil. Os dados foram coletados desde a admissão até a alta hospitalar ou óbito. Os desfechos foram tempo em ECMO-VV, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade intra-hospitalar. As exposições de interesse foram estado nutricional, perda ponderal, adequação e inadequação à prescrição calórica e proteica, e presença de sintomas de intolerância gastrointestinal.

Resultados: Foram incluídos 24 indivíduos (20 homens, $40 \pm 9,2$ anos de idade, IMC $29,6 \text{ kg/m}^2$). 22 apresentaram excesso de peso e 16 perderam 5% ou mais de peso durante a ECMO-VV. Maiores tempos em UTI (58,6 dias; SD 13,7) e em hospital (76,8 dias; SD: 20,1) foram observados entre os indivíduos com inadequação à prescrição calórica ($< 80\%$). Foi observada correlação negativa entre peso e oferta calórica durante ($\tau = -0,345$; $p = 0,026$) e após ($\tau = -0,401$; $p = 0,008$) a ECMO-VV. Maiores tempos em ECMO-VV (40,0 dias; IQR: 43,0), em UTI (61,5 dias; SD: 21,4) e em hospital (70,2 dias; SD: 26,2) foram observados entre os indivíduos que apresentaram diarreia, enquanto maior mortalidade intra-hospitalar foi observada entre os indivíduos que apresentaram constipação ($n = 13$), seguida de indivíduos que não apresentaram vômito ($n = 12$).

Conclusões: Os resultados demonstraram que os desfechos desfavoráveis da população estudada foram associados à inadequação da prescrição calórica e à intolerância gastrointestinal.

Palavras-chave: COVID-19; ECMO-VV; Estado Nutricional; Terapia Nutricional; Sinais e Sintomas Digestivos.

ABSTRACT

Background: Individuals with severe COVID-19 have hypermetabolism, as do individuals undergoing VV-ECMO. Thus, they may be impacted both on nutritional status and on nutritional therapy. The aim of this study was to analyze aspects of the nutritional care of adults with COVID-19 undergoing VV-ECMO and its association with the length of stay in VV-ECMO, ICU and hospital, in addition to mortality.

Methods: Retrospective observational study, which included all individuals undergoing VV-ECMO admitted to the intensive care unit of a reference hospital in southern Brazil. Data were collected from admission to hospital discharge or death. Outcomes were time on VV-ECMO, length of ICU stay, length of hospital stay, and mortality. The exposures of interest were nutritional status, weight loss, caloric and protein adequacy/inadequacy, and presence of symptoms of gastrointestinal intolerance.

Results: 24 individuals were included (20 men, $40 \pm 9,2$ years, BMI $29,6 \text{ kg/m}^2$. 22 were overweight and 16 lost 5% or more weight during VV-ECMO. Longer times in the ICU (58.6 days; SD: 13.7) and in the hospital (76.8 days; SD: 20.1) were observed among individuals with caloric inadequacy ($< 80\%$). A negative correlation was observed between weight and caloric intake during ($\tau = -0.345$; $p = 0.026$) and after ($\tau = -0.401$; $p = 0.008$) VV-ECMO. Longer times on VV-ECMO (40.0 days; IQR: 43.0), in the ICU (61.5 days; SD: 21.4) and in the hospital (70.2 days; SD: 26.2) were observed among individuals who had diarrhea, while higher mortality was observed among individuals who had constipation ($n = 13$), followed by individuals who did not experience vomiting ($n = 12$).

Conclusions: The results demonstrated that the unfavorable outcomes of the studied population were associated with caloric inadequacy and gastrointestinal intolerance.

Keywords: COVID-19; ECMO-VV; Nutritional Status; Nutritional Therapy; Digestive Signs and Symptoms.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE-2 - Enzima Conversora de Angiotensina de Membrana 2;
ASPEN - American Society for Parenteral and Enteral Nutrition;
BRASPEN - Sociedade Brasileira de Terapia Nutricional;
cmH₂O - Centímetro de Água;
CPAP - Pressão Positiva Contínua na Via Aérea;
CO₂ - Dióxido de Carbono;
CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde;
COVID-19 - Coronavirus Disease 2019;
ECMO-VV - Oxigenação por Membrana Extracorpórea Venovenosa;
ELSO - Extracorporeal Life Support Organization;
ESPEN - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism;
FIO₂ - Fração Inspirada de Oxigênio;
g - Grama;
GER - Gasto Energético em Repouso;
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
IMC - Índice de Massa Corporal;
IQR - Interquartile Range;
kcal - Quilocaloria;
kg - Quilograma;
mmHg - Milímetro de Mercúrio;
NRS-2002 - Nutritional Risk Screening 2002;
O₂ - Oxigênio;
OMS - Organização Mundial da Saúde;
PaO₂ - Pressão Parcial Arterial de Oxigênio;
PaCO₂ - Pressão Parcial Arterial de Dióxido de Carbono;
PEEP - Pressão Expiratória Final Positiva;
pH - Potencial Hidrogeniônico;
SAPS-3 - Simplified Acute Physiology Score 3;
SARS-CoV-2 - Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave;
SD - Standard Deviation;
SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo;
TMB - Taxa Metabólica Basal;

UTI - Unidade de Terapia Intensiva;

VOC - Variante de Preocupação;

VOI - Variante de Interesse;

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 COVID-19	12
2.2 COVID-19 E SDRA	13
2.3 COVID-19 E ECMO-VV	15
2.4 COVID-19 E ESTADO NUTRICIONAL	17
2.5 COVID-19 E TERAPIA NUTRICIONAL	19
2.6 CUIDADO NUTRICIONAL DE INDIVÍDUOS EM ECMO-VV	20
3 JUSTIFICATIVA	22
4 OBJETIVOS	22
4.1 OBJETIVO GERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5 HIPÓTESES	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
APÊNDICES	28

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção respiratória de elevada transmissibilidade e distribuição global. Embora a maioria dos indivíduos desenvolva somente doença leve ou moderada, uma minoria pode desenvolver doença crítica com complicações como a SDRA (BRASIL, 2021). Segundo as definições de gravidade propostas pela OMS, a COVID-19 crítica é definida pela presença de SDRA e/ou qualquer outra condição que requeira o uso de terapia de suporte de vida (BRASIL, 2021; OPAS, 2021). A SDRA é a complicação mais frequente e um dos maiores preditores de mortalidade por COVID-19 (MICHALSKI et al, 2022).

A ECMO-VV é uma terapia de resgate indicada nos casos de SDRA grave com hipoxemia e/ou hipercapnia refratária (OPAS, 2021). Como é uma terapia muito cara e inviável a nível de saúde pública, avaliar os potenciais benefícios e danos da ECMO-VV para cada indivíduo, o curso da doença, e as taxas de mortalidade são critérios importantes para a seleção de pacientes (BERTINI et al, 2022; CHONG et al, 2022; LING et al, 2022). Além disso, o aperfeiçoamento dos protocolos assistenciais provavelmente possibilitará melhores resultados (CHONG et al, 2022).

O estado nutricional parece ser influente nos desfechos de indivíduos com COVID-19. Sendo assim, a identificação do risco nutricional e a completa avaliação do estado nutricional possibilitam o estabelecimento da terapia nutricional adequada, contribuindo para melhores prognósticos clínicos e nutricionais (BELL et al, 2022). Como o hipermetabolismo nesses indivíduos modifica as necessidades nutricionais, a função gastrointestinal e a resposta aos tratamentos, a importância da terapia nutricional não pode ser subestimada (VIANA et al, 2022). A literatura atual não fornece recomendações nutricionais específicas para indivíduos em ECMO-VV, porém, esses indivíduos apresentam uma fisiologia única, já que as trocas gasosas ocorrem tanto no pulmão quanto no oxigenador extracorpóreo, o que resulta em dois componentes que contribuem para o gasto energético em repouso (ONG et al, 2022).

Considerando as dúvidas ainda existentes sobre a nutrição de indivíduos com COVID-19 em ECMO-VV, este estudo tem como objetivo identificar aspectos do cuidado nutricional associados ao sucesso da ECMO-VV e à sobrevivência de indivíduos com COVID-19.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 COVID-19

A COVID-19 é uma infecção respiratória causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, de elevada transmissibilidade e distribuição global. Essa pneumonia de etiologia até então desconhecida foi inicialmente relatada em dezembro de 2019 na China, e a rápida propagação dos números de casos e óbitos levou a OMS a decretar status de pandemia mundial em março de 2020, e desde então essa doença vem sendo um grande desafio de saúde pública em todo o mundo (BRASIL, 2021).

O SARS-CoV-2 é formado por quatro proteínas estruturais (spike, envelope, membrana e nucleocapsídeo) que são responsáveis pela estruturação e replicação, pela ligação com receptores celulares, bem como pelos mecanismos para provocar a doença. O SARS-CoV-2 apresenta como estratégias patogênicas (1) o reconhecimento pelos receptores celulares para penetração nas células-alvo, (2) a supressão da resposta antiviral, tanto das células-alvo infectadas quanto do sistema imunológico, e (3) a capacidade de provocar agressão ao sistema imunológico na forma de um processo autoimune e autoinflamatório como estratégia para sobrevivência. A patogênese da COVID-19 é complexa, mas pode ser descrita pelos principais processos associados à inflamação (GUSEV et al, 2022).

O SARS-CoV-2 se liga aos receptores do hospedeiro por meio da proteína spike, que media a fusão da membrana e a penetração viral. O principal receptor para SARS-CoV-2 é a ACE-2, que é expressa em diversas células (GUSEV et al, 2022). As interações SARS-CoV-2-ACE-2 levam a um desequilíbrio do sistema renina-angiotensina, favorecendo a sinalização pró-inflamatória em detrimento à sinalização anti inflamatória. Essa ativação do sistema inflamatório, seguida da tempestade de citocinas, pode causar danos a vários órgãos. Já foi demonstrado que a infecção por SARS-CoV-2 pode acometer fígado, rins, trato gastrointestinal e coração, embora os pulmões sejam os mais afetados (SABERIYAN et al, 2022).

Todos os vírus mudam com o tempo, e essas mudanças no genoma viral podem afetar algumas características e formar novas cepas. Embora as cepas tenham a mesma origem, a transmissibilidade, a gravidade da doença, a eficácia dos tratamentos e sua patogênese são diferentes (SABERIYAN et al, 2022). Regularmente, a OMS atualiza as classificações do SARS-CoV-2, a distribuição geográfica, e as características fenotípicas. A última atualização classificou a Omicron como VOC atualmente circulante e com sub variantes em

monitoramento. As variantes Alpha, Beta, Delta, Gamma foram as VOC's anteriores. E não havia nenhuma VOI em circulação na última atualização, realizada em 09 de fevereiro de 2023 (OMS, 2022). Ainda que o acúmulo de mutações decorrentes da replicação viral seja um fenômeno natural, o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 é um dos principais desafios da pandemia (FERNANDES *et al*, 2022).

No Brasil, a primeira onda epidêmica ocorreu no período de fevereiro de 2020 a novembro de 2020, e foi caracterizada pela variante Gamma. A segunda onda ocorreu no período de dezembro de 2020 a dezembro de 2021, e foi caracterizada pela variante Delta. E a terceira onda ocorreu a partir de janeiro de 2022 e foi caracterizada pela variante Omicron, que causou um alerta mundial devido ao seu grande número de mutações (30 mutações), associadas ao aumento do risco de infecção (ALCÂNTARA *et al*, 2022). Segundo dados do Painel Coronavírus do Ministério da Saúde, o Brasil registra mais de 34 milhões de casos confirmados e mais de 683 mil mortos até agosto de 2022, ocupando o terceiro lugar global em número total de casos relatados de SARS-CoV-2 (BRASIL, 2022).

Dependendo das características da cepa de SARS-CoV-2, de fatores ambientais, da presença de comorbidades e do estado do sistema imunológico, a COVID-19 pode abranger desde doença assintomática até doença crítica associada a múltiplos distúrbios sistêmicos, com manifestações potencialmente fatais (GUSEV *et al*, 2022). Embora a maioria das pessoas desenvolva somente doença leve (40%) ou moderada (40%), aproximadamente 15% desenvolvem doença grave que exige suporte com oxigênio, e 5% desenvolvem doença crítica com complicações como a SDRA, e podem precisar de suporte respiratório e hemodinâmico em UTI (BRASIL, 2021).

Cabe salientar que, em todo o mundo, cientistas e clínicos continuam pesquisando e aprendendo, tanto sobre a patogênese da doença quanto sobre a otimização do tratamento desta população de pacientes.

2.2 COVID-19 E SDRA

Segundo as definições de gravidade da OMS, a COVID-19 crítica é definida pela presença de SDRA, conforme critérios clínicos e radiológicos, e/ou qualquer outra condição que requeira o uso de terapia de suporte de vida (BRASIL, 2021; OPAS, 2021). Apesar da COVID-19 ser uma doença multissistêmica, os pulmões são os mais afetados, e os casos mais graves podem resultar em SDRA, sendo esta a complicação mais frequente e um dos maiores preditores de morbidade e mortalidade por COVID-19 (MICHALSKI *et al*, 2022). Para Ball

et al (2022), apesar da maioria dos indivíduos com COVID-19 preencherem os critérios clínicos para SDRA, a atual definição de Berlim não considera alguns aspectos específicos da doença, o que pode influenciar o tratamento.

De acordo com a *The ARDS Definition Task Force*, mais conhecida como *Definição de Berlim*, a SDRA é um tipo de lesão pulmonar inflamatória difusa aguda que leva a diversas alterações na estrutura pulmonar. O diagnóstico de SDRA segundo a Definição de Berlim considera o tempo (dentro de uma semana após um insulto clínico conhecido ou sintomas respiratórios novos ou agravados); a imagem do tórax (opacidades bilaterais não explicadas por derrames, colapso ou nódulos); a origem do edema (insuficiência respiratória não explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica); e os níveis de oxigenação (classificados em leve - $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 200 \text{ mmHg}$ e $\leq 300 \text{ mmHg}$ com PEEP ou $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, moderado - $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 100 \text{ mmHg}$ e $\leq 200 \text{ mmHg}$ com $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, ou grave - $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ com $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) (RANIERI et al, 2012).

Como é uma doença pulmonar heterogênea, ainda há muitas controvérsias acerca de SDRA causada por COVID-19 *versus* SDRA clássica causada por outras etiologias, sendo necessários mais estudos que elucidem aspectos específicos. Por ora, sabe-se que ambas apresentam em comum fisiopatologia complexa, alta taxa de mortalidade e necessidade de terapêuticas eficientes, e apresentam diferenças importantes quanto à aspectos de distribuição de aeração, perfusão e respostas vasculares pulmonares. De maneira geral, enquanto a SDRA clássica é uma síndrome clínica que inclui várias causas de lesão pulmonar, a SDRA por COVID-19 é uma doença única com dois mecanismos concomitantes de lesão pulmonar, sendo o insulto viral direto e a resposta inflamatória local e sistêmica (BALL et al, 2022).

Independente da causa, a SDRA requer identificação e tratamento precoces. Embora a SDRA causada por COVID-19 tenha algumas características distintas da SDRA clássica, deve ser tratada através de terapias já estabelecidas, como ventilação pulmonar protetora, posição prona e gerenciamento de fluidos. Ainda assim, a hipoxemia refratária na SDRA é uma característica clínica comum, e os indivíduos em suporte ventilatório podem falhar nas terapias convencionais e necessitar de terapias de resgate, como a oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa (WELKER et al, 2022).

2.3 COVID-19 E ECMO-VV

A ECMO-VV é uma opção de tratamento já estabelecida em todo o mundo, e é uma terapia de resgate indicada nos casos de SDRA grave com hipoxemia e/ou hipercapnia refratária, ou seja, nos casos onde não foi possível alcançar ventilação e oxigenação adequadas (OPAS, 2021). Assim sendo, é uma forma de circulação extracorpórea modificada - com fundamentos fisiológicos de aumentar a oxigenação sistêmica e a remoção de dióxido de carbono - onde o sangue venoso é removido do corpo e bombeado através de uma membrana artificial, que adiciona oxigênio e remove dióxido de carbono. Após, o sangue é devolvido através de outra veia (MACLAREN et al, 2020). Segundo Welker et al (2022), o principal benefício da ECMO-VV é a capacidade de “descansar” os pulmões para mitigar os efeitos iatrogênicos da ventilação mecânica.

A membrana do oxigenador é formada por uma malha de polimetilpenteno, permeável somente aos gases. O sangue drenado (pobre em O₂ e rico em CO₂) é impulsionado através dessa malha, onde a diferença de concentração dos gases promove a remoção de CO₂ e a adição de O₂. A membrana é altamente eficaz na remoção de CO₂, sendo maior a remoção quanto maior o fluxo do sweep. Já a adição de O₂ depende do fluxo sanguíneo, da capacidade de transporte do sangue (determinada pela concentração de hemoglobina), e da eficácia da difusão de O₂ através da membrana, que é 16 a 20 vezes menor que a de CO₂ (SAUERESSIG et al, 2021).

Ao considerar indivíduo para uso de ECMO-VV, a causa da insuficiência respiratória hipoxêmica e/ou hipercápnica deve ser potencialmente reversível e refratária aos tratamentos convencionais. Segundo as diretrizes da ELSO, são indicações para ECMO-VV relação PaO₂/FiO₂ < 50 mmHg por mais de 3 horas, ou relação PaO₂/FiO₂ < 80 mmHg por mais de 6 horas, ou pH arterial < 7,25 com PaCO₂ > 60 mmHg por mais de 6 horas, de acordo com o algoritmo padrão para SDRA. Não há contraindicações absolutas definidas, exceto insuficiência respiratória em estágio final. As contraindicações relativas para ECMO-VV são hemorragia ou lesão significativa do sistema nervoso central, patologia do sistema nervoso central irreversível e incapacitante, sangramento sistêmico, contraindicação à anticoagulação, imunossupressão, idade avançada (sem limite estabelecido) e ventilação mecânica por mais de 7 dias (TONNA et al, 2021).

A pandemia de COVID-19 criou uma necessidade sem precedentes de ECMO-VV em todo o mundo. Os resultados iniciais do uso em indivíduos com COVID-19 foram desanimadores, pois mostraram altas taxas de mortalidade e levantaram preocupações quanto

à sua indicação. Posteriormente, foi verificado que um determinado grupo de indivíduos poderia se beneficiar do suporte com ECMO-VV, já que a mortalidade observada foi comparável a outras condições causadoras de SDRA, o que fez com que as organizações internacionais de suporte a centros provedores de ECMO recomendassem e propusessem diretrizes para pacientes com SDRA causada por COVID-19 (KOTARSKI et al, 2022). Entretanto, alguns autores reforçam que o uso da ECMO só deve ser realizado em centros especializados, por profissionais de saúde treinados em equipes multidisciplinares, e com procedimentos operacionais padronizados (LAVERDURE et al, 2022).

O estudo realizado pelo grupo de ECMO do HCPA demonstrou que dos 50 pacientes avaliados para ECMO-VV no ano de 2020, apenas 11 foram considerados elegíveis e canulados, e 5 não sobreviveram (45,45%) (PELLEGRINI et al, 2021). Algumas metanálises publicadas no ano de 2022 analisaram os desfechos de pacientes com COVID-19 submetidos à ECMO-VV e demonstraram mortalidade variando entre 31% e 52,5% (ZHANG et al, 2022; BERTINI et al, 2022; CHONG et al, 2022; LING et al, 2022). E a metanálise realizada por um renomado grupo de estudiosos em ECMO analisou a evolução dos resultados e demonstrou que a mortalidade aumentou à medida que a pandemia progrediu, devido a uma combinação de fatores demográficos, de doença e de intervenção (LING et al, 2022).

Segundo Ling et al (2022), apesar do aumento da mortalidade ao longo do tempo, a ECMO-VV ainda desempenha um papel importante como terapia de resgate para indivíduos adequadamente selecionados, tendo em vista que indivíduos mais jovens e com menos tempo de ventilação mecânica antes da ECMO-VV são mais propensos a se beneficiar. Kotarski et al (2022) ressaltam que também é importante iniciar a ECMO-VV assim que os critérios de indicação estiverem presentes, a fim de evitar lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e disfunção de outros órgãos.

Como é um recurso finito que requer a utilização de outros recursos finitos (leitos de UTI, materiais, equipe, etc), a seleção de indivíduos deve ser criteriosa e equitativa. Quando houver capacidade, as indicações e contraindicações devem permanecer inalteradas. No entanto, à medida que a capacidade diminui, as contraindicações devem se tornar mais rigorosas. Essa consideração no uso de um tratamento tão intensivo em recursos durante uma pandemia é indispensável (BADULAK et al, 2021). A maioria dos estudos concorda que avaliar cuidadosamente os potenciais benefícios e danos da ECMO-VV para cada indivíduo, o curso da doença, a disponibilidade de recursos, a experiência local, bem como as taxas de mortalidade, são critérios importantes para a seleção (BERTINI et al, 2022; CHONG et al, 2022; LING et al, 2022).

Quanto ao custo da ECMO-VV, o relatório da CONITEC contendo dados preliminares dos dez primeiros pacientes com SDRA por COVID-19 que receberam ECMO-VV no HCPA até abril de 2021, mostrou custo médio direto diário de R\$ 444,89 e custo médio direto total de R\$ 49.870,64 (BRASIL, 2021).

O futuro do uso da ECMO-VV na COVID-19 ainda é incerto. Por ora, sabe-se que pode ser um tratamento eficaz desde que sejam avaliados os recursos e o risco-benefício. Por outro lado, é uma terapia capaz de se tornar muito cara e inviável a nível de saúde pública (SAUERESSIG et al, 2021). Contudo, o aperfeiçoamento dos protocolos assistenciais provavelmente possibilitará melhores resultados (CHONG et al, 2022).

2.4 COVID-19 E ESTADO NUTRICIONAL

De acordo com a ASPEN, todos os pacientes internados em UTI devem passar por triagem de risco nutricional, sendo a NRS-2002 a ferramenta geralmente utilizada, e classificada de acordo com os pontos de corte <3 sem risco, $3- <5$ com risco nutricional e ≥ 5 com alto risco nutricional. Originalmente, a NRS-2002 classifica os pacientes apenas nos grupos sem risco e com risco nutricional, sendo o ponto de corte de alto risco uma recomendação baseada em opinião de especialistas. Em pacientes de terapia intensiva, o risco nutricional refere-se ao risco de desenvolver complicações - como fraqueza muscular, maior duração de ventilação mecânica, imunossupressão, infecções e maior tempo de internação hospitalar - que podem estar associadas à desnutrição (MC CLAVE et al, 2016).

Apesar da NRS-2002 não ter sido criada especificamente para pacientes críticos, parece que entre as ferramentas de triagem nutricional, é a que apresenta melhor valor preditivo para mortalidade, além de ser fácil e rápida de aplicar (SINGER et al, 2019). Para além da avaliação nutricional, vale ressaltar que o SAPS-3 é a principal ferramenta utilizada como indicador de gravidade e escore prognóstico que considera variáveis demográficas, fisiológicas e razões para admissão em UTI. Sua pontuação total pode variar de 16 a 217 pontos, e apresenta a vantagem de calcular a probabilidade de óbito na primeira hora de admissão à UTI (METNITZ et al, 2005; MORENO et al, 2005).

O estado nutricional é um fator facilmente identificável e modificável, e parece ser influente nos desfechos de indivíduos com COVID-19. Em relação à desnutrição, o estudo caso-controle retrospectivo conduzido por Bell et al (2022) demonstrou que os indivíduos com COVID-19 apresentaram piores desfechos, como maior resposta inflamatória, maior tempo de internação e maior mortalidade. A etiologia do risco nutricional de indivíduos com

COVID-19 é multifatorial, pois o hipermetabolismo e os distúrbios endócrinos causados pelo processo inflamatório resultam em aumento da gliconeogênese, da proteólise e da oxidação de gordura, que associadas a comorbidades aumentam o risco de desnutrição. Além disso, a redução da ingestão alimentar e a presença de vômitos e diarreia exacerbam a deficiência de nutrientes. Adicionalmente, intervenções como o uso de antibióticos de amplo espectro prejudicam a função do sistema gastrointestinal, o que pode piorar o prognóstico clínico (HINKELMANN et al, 2022).

Em relação à obesidade, sua condição inflamatória crônica e consequentes efeitos no sistema imunológico promovem maior suscetibilidade à infecção e alta prevalência entre os casos de COVID-19. Além disso, indivíduos com obesidade apresentam alterações nos mecanismos respiratórios, como diminuição da expansão diafragmática, aumento da resistência das vias aéreas, troca gasosa prejudicada, baixo volume pulmonar, baixa força muscular, e consequente ventilação pulmonar comprometida. Muitos estudos consideram a obesidade como fator de risco, já que pode resultar em doença crítica mesmo em indivíduos jovens (KELLER et al, 2022).

Em concordância, o estudo transversal brasileiro conduzido por Reis et al (2022) demonstrou que a obesidade pode ser considerada um fator de risco para hospitalização e óbito, principalmente quando estão presentes outras condições como idade superior a 40 anos (mais grave para os maiores de 60 anos) e presença de comorbidades. Já o estudo observacional retrospectivo alemão de Keller et al (2022) analisou dados de 176.137 indivíduos e demonstrou que a obesidade foi associada ao aumento da SDRA e da mortalidade hospitalar, bem como ao aumento da necessidade de terapia intensiva, de ventilação mecânica, e de oxigenação por membrana extracorpórea. Em contrapartida, o estudo caso-controle britânico conduzido por Bell et al (2022) demonstrou uma proporção maior de indivíduos com obesidade no grupo COVID-19, porém sem significância estatística. Além disso, não demonstrou diferença significativa no IMC de admissão entre os dois grupos.

A característica conhecida como “paradoxo da obesidade” é definida como a associação inversa entre IMC e mortalidade em pacientes críticos. Estudos anteriores à COVID-19 mostraram menor mortalidade de pacientes críticos com excesso de peso e obesidade em comparação àqueles com eutrofia, possivelmente em razão de maior reserva metabólica, além de diferenças na mecânica pulmonar e nos aspectos imunológicos. O estudo de coorte observacional multicêntrico holandês conduzido por Kooistra et al (2022) analisou dados de 35.506 pacientes de UTI de 82 centros e demonstrou que o paradoxo da obesidade

não está presente em pacientes críticos por COVID-19, apenas em pacientes críticos por outras etiologias, porém não esclareceu a razão.

A identificação do risco nutricional deve ser a etapa inicial da avaliação nutricional de todos os indivíduos, a fim de possibilitar o estabelecimento de terapia nutricional adequada e contribuir para melhores prognósticos clínicos e nutricionais. Como a COVID-19 impacta tanto o estado nutricional quanto a terapia nutricional, parece razoável considerar estes aspectos como fundamentais no cuidado.

2.5 COVID-19 E TERAPIA NUTRICIONAL

Em indivíduos com COVID-19, o hipermetabolismo decorrente do estado elevado de inflamação modifica as necessidades nutricionais, a função gastrointestinal e a resposta aos tratamentos. Entretanto, dados a respeito da terapia nutricional ainda são limitados, já que as pesquisas clínicas focaram principalmente em aspectos como manejo respiratório e tratamentos medicamentosos (VIANA et al, 2022).

A BRASPEN por meio do estudo conduzido por Campos et al (2021), relatou que para indivíduos com COVID-19 a terapia nutricional precoce apresenta benefícios, a terapia nutricional enteral é recomendada quando não é possível atingir as necessidades nutricionais, e mesmo indivíduos sem risco nutricional devem manter ingestão energética e proteica adequada. As diretrizes da ASPEN por meio do estudo conduzido por Martindale et al (2020), e da ESPEN por meio do estudo conduzido por Barazzoni et al (2020), orientaram pautar a assistência nutricional em recomendações gerais para pacientes críticos, e ajustar de acordo com as especificidades da COVID-19.

O GER é definido como a quantidade mínima de energia que um organismo requer para se manter vivo, e é quase 10% mais alto que a TMB. O GER pode variar de acordo com o metabolismo do indivíduo, como algum distúrbio metabólico, obesidade ou desnutrição, entretanto, em doentes críticos reflete de perto o gasto energético total (SAN MARTIN et al, 2020). O estudo de coorte longitudinal prospectivo americano conduzido por Whittle et al (2020) denominado *LEEP-COVID*, mensurou durante 21 dias o GER de indivíduos com COVID-19 por meio de calorimetria indireta, e em resultados preliminares demonstrou hipermetabolismo progressivo e prolongado após a primeira semana e variabilidade considerável durante a permanência em UTI, sendo que alguns indivíduos inclusive apresentaram taxas metabólicas basais significativamente maiores do que o previsto através de equações.

O estudo observacional prospectivo francês conduzido por Viana et al (2022) que incluiu duas coortes consecutivas de indivíduos com e sem COVID-19, avaliou a diferença entre a energia prescrita e fornecida e demonstrou que a necessidade do uso de equações preditivas e consequente receio de hiperalimentação, resultou em manutenção de metas baixas, principalmente em indivíduos com excesso de peso. Similarmente, a revisão narrativa americana conduzida por Burslem et al (2022) demonstrou que o estado hipermetabólico de indivíduos com COVID-19 é subestimado pelas equações preditivas; que em indivíduos sem obesidade o hipermetabolismo parece aumentar progressivamente; que o hipermetabolismo em indivíduos com obesidade ainda não está bem caracterizado; e que a equação de Penn State é a alternativa mais precisa, embora todas as equações preditivas apresentem risco de subalimentação ou superalimentação.

O estudo prospectivo multicêntrico japonês conduzido por Nakamura et al (2022) examinou os efeitos da oferta de energia e proteína nos períodos precoce e tardio da fase aguda sobre a mortalidade, e demonstrou que em indivíduos com COVID-19 em ventilação mecânica por mais de sete dias, o fornecimento de nutrientes no período tardio da fase aguda foi associado à diminuição da mortalidade hospitalar. E o estudo observacional prospectivo indiano conduzido por Chada et al (2022) investigou a relação entre adequação nutricional, tempo de internação hospitalar e mortalidade de 1083 indivíduos internados em UTI, e demonstrou que adequação nutricional impactou significativamente os desfechos, já que 76% dos indivíduos sobreviveram quando a adequação foi maior que 80%, em comparação a 33% quando a adequação foi menor que 80%.

Karayiannis et al (2022) presumiram que indivíduos com COVID-19 talvez não tenham recebido suporte nutricional adequado, já que as diretrizes foram baseadas em recomendações gerais para pacientes críticos e em dados prematuros levantados no início da pandemia. É imprescindível obter dados robustos que possibilitem uma compreensão abrangente dos desafios que envolvem o cuidado nutricional de indivíduos com COVID-19. Isto posto, a importância da terapia nutricional não pode ser subestimada, e tanto a instituição quanto o acompanhamento são indispensáveis para garantir a melhor recuperação possível.

2.6 CUIDADO NUTRICIONAL DE INDIVÍDUOS EM ECMO-VV

Os indivíduos em ECMO-VV apresentam uma fisiologia única, pois as trocas gasosas ocorrem tanto no pulmão nativo quanto no oxigenador extracorpóreo, ou apenas no oxigenador, o que resulta em dois componentes que contribuem para o GER. O estudo de

coorte retrospectivo americano conduzido por Ong et al (2022) descreveu um método para calcular o GER sem a necessidade de calorimetria indireta, utilizando a fórmula de Weir modificada, onde são considerados parâmetros do ventilador mecânico e da ECMO-VV. Foi demonstrado que o GER foi até 2,8 vezes maior, pois variou de 15,5 a 31,7 kcal/kg/d nos indivíduos com bloqueio neuromuscular, e de 16,8 a 44,1 kcal/kg/d nos indivíduos sem bloqueio neuromuscular. Nesta análise, o GER foi determinado apenas pela contribuição da ECMO-VV, já que os pulmões não estavam participando das trocas gasosas. Esse método proposto parece possibilitar que as necessidades nutricionais dos indivíduos em ECMO-VV sejam atendidas com mais precisão.

Ainda não há recomendações nutricionais específicas para indivíduos em ECMO-VV. Anterior ao surgimento da COVID-19, a revisão sistemática conduzida por Lima et al (2021) demonstrou que as evidências científicas disponíveis até aquele momento eram inconclusivas em relação ao suporte nutricional durante a ECMO-VV, e evidenciou a necessidade de estudos com alta qualidade metodológica para orientar a conduta nutricional. Logo no início da pandemia, foram publicadas recomendações a respeito da terapia nutricional para indivíduos com COVID-19, porém baseadas em evidências de pacientes críticos em geral e em opiniões de especialistas. De maneira geral, há muito mais dados clínicos disponíveis do que dados nutricionais, tanto em relação à ECMO-VV quanto em relação à COVID-19. A ELSO, em suas diretrizes provisórias para o enfrentamento da COVID-19, recomenda apenas iniciar nutrição enteral em 48 horas com doses baixas; atingir a meta nutricional em 3 a 5 dias; evitar déficit nutricional prolongado; e fazer uso cauteloso de procinéticos.

A literatura acerca de aspectos nutricionais atualmente disponível trata basicamente sobre questões relacionadas à nutrição enteral, tais como demanda (BURSLEM et al, 2022), adequação (CHADA et al, 2021; VISVALINGAM et al, 2022), segurança (AL-DORZI e ARABI, 2021), tolerância (DAVIS et al, 2021; OSUNA-PADILLA et al, 2021), eficácia (OJO et al, 2022), recomendações (MARTINDALE et al, 2020; THOMAS et al, 2021; WEBER et al, 2020), e gasto energético (DE WAELE et al, 2021; LAKENMAN et al, 2021; MOONEN et al, 2021; NIEDERER et al, 2021; ONG et al, 2022; WHITTLE et al, 2020). Além disso, os estudos aqui citados tratam sobre nutrição e COVID-19 ou sobre nutrição e ECMO-VV, separadamente. Ressaltamos que nossa revisão de literatura não localizou nenhum estudo sobre *nutrição de indivíduos com COVID-19 submetidos à ECMO-VV* especificamente. Apesar de ser fundamental nos cuidados intensivos, a terapia nutricional ideal para indivíduos em ECMO-VV ainda não foi estabelecida, tampouco para indivíduos com COVID-19.

3 JUSTIFICATIVA

Como a nutrição durante a ECMO-VV tem sido um tema pouco explorado, ainda há questões importantes a serem esclarecidas, como por exemplo exigências nutricionais, perda de nutrientes, efeitos metabólicos, entre outras.

É evidente a necessidade de dados que possam embasar a conduta nutricional desta população, a fim de qualificar ainda mais a assistência nutricional. Como a ECMO-VV é uma tecnologia complexa e cara, é importante compreender os mecanismos biológicos e os efeitos das intervenções dos indivíduos que foram tratados para otimizar o cuidado.

Considerando as dúvidas ainda existentes sobre a nutrição de indivíduos em ECMO-VV, e também o desconhecimento sobre o vírus SARS-CoV-2 e a doença COVID-19, este estudo pretende identificar aspectos do cuidado nutricional associados à sobrevivência de indivíduos com COVID-19 submetidos à ECMO-VV.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a associação entre aspectos do cuidado nutricional de indivíduos adultos com COVID-19 submetidos à ECMO-VV com tempo de permanência em UTI e em hospital, bem como mortalidade intra-hospitalar no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2020 e 2021.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a associação entre:

- estado nutricional e perda ponderal;
- adequação e inadequação à prescrição calórica e proteica;
- sintomas gastrointestinais;

E:

- tempo de permanência em ECMO-VV;
- tempo de permanência em UTI;
- tempo de permanência em hospital;
- mortalidade intra-hospitalar.

De indivíduos adultos com COVID-19 submetidos à ECMO-VV.

5 HIPÓTESES

Tendo como questão de pesquisa “*Qual a associação entre os aspectos do cuidado nutricional e os desfechos de pacientes críticos com COVID-19 submetidos à ECMO-VV?*”, elaboramos as seguintes hipóteses:

- Indivíduos com excesso de peso apresentam maior tempo de permanência em ECMO-VV, UTI e hospital, bem como maior mortalidade intra-hospitalar;
- Indivíduos com aporte energético e proteico inadequados apresentam maior tempo de permanência em ECMO-VV, UTI e hospital, bem como maior mortalidade intra-hospitalar.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais resultados demonstraram que inadequação à prescrição calórica foi associada a maior tempo de internação em UTI e em hospital; que peso e oferta calórica durante e após a ECMO-VV apresentaram correlação negativa; que a presença de diarreia foi associada a maior tempo em ECMO-VV, em UTI e em hospital; e que presença de constipação e ausência de vômito foram associadas a maior mortalidade intra-hospitalar. Este estudo contribui com a evidência científica acerca do cuidado nutricional durante a ECMO-VV, entretanto, estudos adicionais com maior tamanho de amostra são necessários para confirmação desses achados. Como é uma tecnologia complexa e cara, é importante analisar os resultados dos indivíduos que foram tratados com ECMO-VV para compreender melhor os efeitos do cuidado nutricional. Como perspectivas futuras, é provável que o cuidado nutricional possa ser otimizado por meio de protocolos estabelecidos por equipes multidisciplinares.

REFERÊNCIAS

- ALCÂNTARA, L. C. J. et al. SARS-CoV-2 epidemic in Brazil: how the displacement of variants has driven distinct epidemic waves. **Virus Research**, v. 315, p. 1-4, jul. 2022.
- AL-DORZI, H. M.; ARABI, Y. M. Enteral nutrition safety with advanced treatments: extracorporeal membrane oxygenation, prone positioning, and infusion of neuromuscular blockers. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 36, n. 1, p. 88–97, fev. 2021.
- BADULAK, J. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. **ASAIO Journal**, v. 67, n. 5, p. 485–495, maio 2021.
- BALL, L. et al. Understanding the pathophysiology of typical acute respiratory distress syndrome and severe COVID-19. **Expert Review of Respiratory Medicine**, V. 16, N. 4, p. 437-446, mar. 2022.
- BARAZZONI, R. et al. Nutritional management of individuals with obesity and COVID-19: ESPEN expert statements and practical guidance. **Clinical Nutrition**, v. 41, n. 12, p. 2869–2886, dez. 2022.
- BELL, J. et al. A retrospective analysis of malnutrition risk, nutritional support and outcomes in COVID-19 patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 50, p. 196–206, ago. 2022.
- BERTINI, P. et al. ECMO in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 36, n. 8, p. 2700–2706, ago. 2022.
- BRASIL. Guia de Vigilância Epidemiológica - Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**. 86 p., mar. 2021.
- BURSLEM, R. et al. Energy requirements for critically ill patients with COVID-19. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 37, n. 3, p. 594–604, jun. 2022.
- CAMPOS, L. F. et al. Review of the BRASPEN technical report on nutritional therapy in patients hospitalized with COVID-19. **BRASPEN Journal**; v. 36, n. 1, p. 122-126, abr. 2021.
- CHADA, R. R. et al. Tailoring nutrition therapy amid the COVID-19 pandemic: Does it work? **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 45, p. 381–388, out. 2021.
- CHONG, W. H.; SAHA, B. K.; MEDAROV, B. I. Clinical characteristics between survivors and nonsurvivors of COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 37, n. 3, p. 304–318, mar. 2022.
- DAVIS, R. C. et al. Safety, tolerability, and outcomes of enteral nutrition in extracorporeal membrane oxygenation. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 36, n. 1, p. 98–104, fev. 2021.
- DE WAELE, E.; JONCKHEER, J.; WISCHMEYER, P. E. Indirect calorimetry in critical illness: a new standard of care? **Current Opinion in Critical Care**, v. 27, n. 4, p. 334–343, ago. 2021.
- ELSO. Diretrizes provisórias COVID-19. **Extracorporeal Life Support Organization**,

2020.

FERNANDES, Q. et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 524–540, jan. 2022.

GUSEV, E. et al. SARS-CoV-2-Specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1716, p. 1-34, fev. 2022.

HINKELMANN, J. V. et al. Nutritional support protocol for patients with COVID-19. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 49, p. 544–550, jun. 2022.

KARAYIANNIS, D. et al. COVID-19 disease and outcomes among critically ill patients: the case of medical nutritional therapy. **Nutrients**, v. 14, n. 1416, p. 1-3, mar. 2022.

KELLER, K. et al. Obesity and Its Impact on Adverse In-Hospital Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1-15, mai 2022.

KOOISTRA, E. J. et al. Body mass index and mortality in coronavirus disease 2019 and other diseases: a cohort study in 35,506 ICU patients. **Critical Care Medicine**, v. 50, n. 1, p. e1–e10, jan. 2022.

KOTARSKI, V. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of ARDS in COVID-19 and Influenza patients: Does etiology matter? **The International Journal of Artificial Organs**, v. 45, n. 7, p. 647–651, jul. 2022.

LAKENMAN, P. L. M. et al. Energy expenditure and feeding practices and tolerance during the acute and late phase of critically ill COVID-19 patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 43, p. 383–389, jun. 2021.

LAVERDURE, F. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: Some answers and a remaining question. **Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine**, v. 41, n. 100986, p. 1-2, fev. 2022.

LIMA, K. S. et al. Energy and protein supply for critical patients undergoing venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO): systematic review. **BRASPEN Journal**, v. 36, n. 2, p. 202-210, jun. 2021.

LING, R. R. et al. Evolving outcomes of extracorporeal membrane oxygenation during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 26, n. 147, p. 1-13, mai. 2022.

MCCLAVE, S.; OMER, E. Point-Counterpoint: Indirect Calorimetry Is Not Necessary for Optimal Nutrition Therapy in Critical Illness. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 36, p. 268–274, 2021.

MACLAREN, G.; FISHER, D.; BRODIE, D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1245, 7 abr. 2020.

MARTINDALE, R. et al. Nutrition Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 7, p. 1174–1184, set. 2020.

METNITZ, P. G. H. et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1336–1344, out. 2005.

MICHALSKI, J. E.; KURCHE, J. S.; SCHWARTZ, D. A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? **Translational Research**, v. 241, p. 13–24, mar. 2022.

MOONEN, H. P. F. X.; BECKERS, K. J. H.; VAN ZANTEN, A. R. H. Energy expenditure and indirect calorimetry in critical illness and convalescence: current evidence and practical considerations. **Journal of Intensive Care**, v. 9, n. 8, p. 1-13, jan. 2021.

MORENO, R. P. 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 Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1345–1355, out. 2005.

NAKAMURA, K. et al. Relation between nutrition therapy in the acute phase and outcomes of ventilated patients with COVID-19 infection: a multicenter prospective observational study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 115, p. 1115–1122, jan. 2022.

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

OJO, O. et al. The effects of enteral nutrition in critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 14, n. 1120, p. 1-14, mar. 2022.

OPAS. Manejo Clínico da COVID-19. **Organização Pan-Americana da Saúde**. 64 p., mai. 2020.

ONG, C. S. et al. Resting energy expenditure of patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory distress syndrome: a pilot study. **Critical Care Explorations**, v. 4, n. 7, p. 1-5, jul. 2022.

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

PELLEGRINI, J. A. S. et al. Selecting candidates for veno-venous ECMO during COVID-19 pandemic: the importance of an ECMO team. **Perfusion**, v. 36, n. 6, p. 640–642, set. 2021.

RANIERI, M. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. **JAMA**, v. 307, n. 23, p. 2526-2533, jun. 2012.

REIS, E. C. DOS et al. Risk of hospitalization and mortality due to COVID-19 in people with obesity: an analysis of data from a Brazilian state. **PLOS ONE**, v. 17, n. 3, p. 1-20, mar. 2022.

SABERIYAN, M. et al. SARS-CoV-2: phenotype, genotype, and characterization of different variants. **Cellular & Molecular Biology Letters**, v. 27, n. 50, p. 1-19, jun. 2022.

SAN MARTIN, R. et al. Concepts of indirect calorimetry on metabolic disorders: a narrative review. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 6, p. 581–590, dez. 2020.

SAUERESSIG, M. G. et al. ECMO no paciente adulto com insuficiência respiratória. **Pulmão RJ**, v. 30, n. 1, p. 61-68, 2021.

SINGER, P. Nutritional and metabolic management of COVID-19 intensive care patients. **Journal of Intensive Medicine**, v. 1, n. 1, p. 31–34, jul. 2021.

THOMAS, S.; ALEXANDER, C.; CASSADY, B. A. Nutrition risk prevalence and nutrition care recommendations for hospitalized and critically-ill patients with COVID-19. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 44, p. 38–49, ago. 2021.

TONNA, J. E. et al. Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). **ASAIO Journal**, v. 67, n. 6, p. 601–610, jun. 2021.

VIANA, M. V. et al. Specific nutrition and metabolic characteristics of critically ill patients with persistent COVID-19. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 46, n. 5, p. 1149–1159, jul. 2022.

VISVALINGAM, R. et al. Nutrition adequacy, gastrointestinal, and hepatic function during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adults: A retrospective observational study. **Artificial Organs**, v. 46, n. 9, p. 1886–1892, set. 2022.

WEBER, T. K. et al. Nutritional therapy in hospital care of in-patients with Covid-19: evidence, consensus and practice guidelines. **Revista de Nutrição**, v. 33, p. 1-14, out. 2020.

WELKER, C. et al. 2021 Acute respiratory distress syndrome update, with coronavirus disease 2019 focus. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 36, n. 4, p. 1188–1195, abr. 2022.

WHITTLE, J. et al. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. **Critical Care**, v. 24, n. 581, p. 1-4, set. 2020.

ZHANG, Y. et al. Mortality in patients with COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. **World Journal of Clinical Cases**, v. 10, n. 8, p. 2457–2467, mar. 2022.

APÊNDICES

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento, população e amostra do estudo

Estudo observacional retrospectivo analítico, conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, uma instituição pública de saúde, referência no atendimento de alta complexidade a pacientes com COVID-19.

Este estudo faz parte do projeto de pesquisa “NUTRICOVID19 - Aspectos nutricionais e sua associação com o prognóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 em Porto Alegre/RS”, submetido e aprovado à Plataforma Brasil (nº 35890820700005327). Não foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos pacientes na ocasião da internação devido ao risco de contágio da doença. Foi assinado pelos pesquisadores Termo de Compromisso para Utilização de Dados. Além disso, os pesquisadores declararam conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados do Brasil (Lei Nº 13709/2018) quanto ao tratamento de dados pessoais sensíveis.

A amostragem foi do tipo “censo”. Foram incluídos todos os indivíduos maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de COVID-19, admitidos nas UTIs do HCPA e submetidos à ECMO-VV durante os anos de 2020 e 2021. Gestantes foram excluídas. A amostra final foi de 24 indivíduos.

Coleta de dados e variáveis

Os dados foram coletados no período compreendido desde a admissão até a alta hospitalar ou óbito. A coleta de dados foi realizada por meio de revisão de prontuários eletrônicos, através de acesso remoto ao sistema informatizado próprio da instituição. Toda a coleta foi realizada por uma única pesquisadora, e os dados foram registrados em planilha Microsoft Office Excel®.

Desfechos

Os desfechos analisados foram tempo em ECMO-VV (obtido através das datas inicial e final do procedimento e descrita como número de dias em oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa); tempo de internação em UTI (obtido através das datas de admissão e alta e descrita como número de dias em unidade de terapia intensiva); tempo de

internação hospitalar (obtido através das datas de admissão e alta e descrita como número de dias de hospitalização); e mortalidade intra-hospitalar (ocorrência de óbito durante a internação coletada como status do indivíduo ao final da internação).

Exposições

As exposições de interesse analisadas foram estado nutricional (obtida através dos dados de peso e altura na admissão hospitalar para cálculo do índice de massa corporal, e categorizada em $IMC \geq 18,5 \text{ kg/m}^2$, $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ e $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$); perda ponderal (diferença entre o peso inicial e final durante a ECMO-VV, e categorizada em sem perda, $<5\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$); adequação à prescrição calórica e proteica (diferença entre o aporte prescrito e recebido, e categorizada como adequada se $\geq 80\%$); inadequação à prescrição calórica e proteica (diferença entre o aporte prescrito e recebido, e categorizada como inadequada se $< 80\%$); e presença de sintomas de intolerância gastrointestinal (ocorrência ou não de vômito, diarreia, constipação e/ou resíduo gástrico, e categorizada em sim/presença ou não/ausência em qualquer período da internação).

Covariáveis

As covariáveis demográficas analisadas foram sexo (masculino e feminino) e idade (idade completa referida na admissão categorizada em <20 anos, 20-39 anos e 40-59 anos). As covariáveis clínicas analisadas foram SAPS-3 (escore de gravidade apresentado na admissão em UTI); intervenções em UTI (realização de posição prona, traqueostomia e/ou terapia renal substitutiva durante a permanência em UTI); e complicações em UTI (presença de infecções e/ou lesão por pressão durante a permanência em UTI). E as covariáveis nutricionais analisadas foram vias de nutrição (nutrição enteral + nutrição oral, nutrição enteral exclusiva e nutrição oral exclusiva); tempo em TNE (número total de dias recebendo nutrição enteral); tempo para iniciar a TNE (número de dias entre a admissão em UTI e o início da nutrição enteral); tempo para atingir a meta nutricional (número de dias entre o início e o alcance da meta da nutrição enteral); volume de fórmula enteral (volume total recebido de fórmula enteral); pausas da TNE (número total de ocorrências de interrupção da TNE); oferta calórica e proteica durante a TNE (média de calorias (kcal/kg/dia) e proteínas (g/kg/dia) ofertada durante a nutrição enteral); adequação à prescrição durante a TNE (presença de adequação durante a nutrição enteral, categorizada em adequação calórica e adequação proteica); e percentual de adequação à prescrição calórica e proteica durante a TNE (diferença entre o aporte prescrito e recebido durante a nutrição enteral, apresentada

como percentual médio).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada no software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versão 20.0. As variáveis contínuas foram descritas através de média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil. Já as variáveis categóricas foram descritas através de frequência absoluta e frequência relativa percentual. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk, devido ao pequeno tamanho da amostra. Para as variáveis contínuas paramétricas, as médias foram comparadas através do teste T de Student (ANOVA ou Pareado). Para as variáveis contínuas não paramétricas, as medianas foram comparadas através dos testes Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Para as variáveis categóricas, as associações foram avaliadas através dos testes Exato de Fisher ou Qui-Quadrado de Pearson. Na análise bivariada, a medida de associação foi verificada através da Correlação de Kendall, por ser o método mais preciso para amostras pequenas. Em todas as análises, foi considerado um nível de confiança de 95%.