

Larissa Testoni Feiber

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS NUTRICIONAIS E
INFLAMATÓRIOS E O TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVES COM INSUFICIÊNCIA
RESPIRATÓRIA**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do Grau de Mestre em
Nutrição

Orientadora: Prof^ª. Yara Maria Franco
Moreno, Dr.

Florianópolis
2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Feiber, Larissa Testoni

Associação entre parâmetros nutricionais e inflamatórios e o tempo em ventilação mecânica de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória / Larissa Testoni Feiber ; orientadora, Yara Maria Franco Moreno - Florianópolis, SC, 2015.

145 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Nutrição. 2. Estado nutricional. 3. Inflamação. 4. Pediatria. 5. Ventilação mecânica. I. Moreno, Yara Maria Franco. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

Larissa Testoni Feiber

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS NUTRICIONAIS E
INFLAMATÓRIOS E O TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVES COM INSUFICIÊNCIA
RESPIRATÓRIA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 28 de setembro de 2015.

Prof. Rossana Pacheco da Costa Proença, Dr.
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Elisabeth Wazlawik, Dr.
Presidente
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Prof. Marcos Tadeu Nolasco da Silva, Dr.
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Prof.^a Mariangela Pimentel Pincelli, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Prof.^a Emilia Addison Machado Moreira, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Prof. Edson Luiz da Silva, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Este trabalho é dedicado a Deus por me permitir a vida, aos meus queridos pais, familiares e amigos. Em memória ao Fernando Luiz Maes Fernandes.

AGRADECIMENTOS

Especialmente a Deus, por estar sempre ao meu lado e ter me permitido concluir este trabalho.

Ao **corpo docente do Programa de Pós-graduação em Nutrição** pelos ensinamentos durante este período.

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos possibilitando dedicação exclusiva ao mestrado.

Ao **Hospital Infantil Joana de Gusmão** e a **equipe da Unidade de Terapia Intensiva** que me acolheram durante a coleta de dados, realizaram a coleta das amostras biológicas e me dotaram de experiências e conhecimentos.

A nutricionista **Eliana Barbosa** que disponibilizou seu local de trabalho à realização da pesquisa e me enriqueceu com muito aprendizado.

A atenciosa e humana orientadora **Yara** que me estimulou e orientou durante estes dois anos. Obrigada pela força, paciência, dedicação e por todo o conhecimento concedido, você é uma excelente profissional!

A professora **Elisabeth Wazlawik** por sua atenção e supervisão.

Aos membros da banca **Marcos Tadeu Nolasco da Silva, Mariangela Pimentel Pincelli, Emilia Addison Machado e Edson Luiz da Silva** por aceitarem fazer parte da banca de defesa da dissertação e contribuírem para o aperfeiçoamento do trabalho.

A professora **Tânia** e doutoranda **Julia** por disponibilizarem seu laboratório e auxiliarem na análise das citocinas.

A doutoranda **Daniela** por me auxiliar na tabulação e análise dos dados.

Aos meus pais, **Dagoberto e Alzira**, que me auxiliam na conquista dos meus sonhos, torcem pela minha realização e me apoiam em todos os meus planos.

A todos que direta ou indiretamente participaram desta conquista.

MUITO OBRIGADA!!!

“Sempre lhe é dado um único momento. Se você conhece o segredo de viver um momento, conhece o segredo da vida, pois sempre vai conseguir um momento. E sabe como vivê-lo, como estar totalmente nele.”

(Osho)

RESUMO

Introdução: A insuficiência respiratória é uma das principais causas de admissão em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) e requer terapêutica específica como a ventilação mecânica (VM). Estudos sugerem que o estado nutricional e inflamatório podem influenciar os desfechos clínicos, tais como o tempo em VM, permanência na UTIP e mortalidade de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória. **Objetivo:** Caracterizar os pacientes pediátricos graves admitidos em UTIP por insuficiência respiratória de etiologia pulmonar e avaliar a associação entre parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos com o tempo em VM. **Métodos:** Estudo de coorte, prospectivo, com pacientes pediátricos graves admitidos em UTIP por insuficiência respiratória de etiologia pulmonar, com idade ≥ 1 mês e < 15 anos e necessidade de VM na admissão. Os participantes foram acompanhados semanalmente a partir da admissão até o 21º dia de internação ou até a alta da UTIP. A caracterização foi realizada conforme parâmetros demográficos, clínicos e ventilatórios. Os parâmetros nutricionais contemplaram a avaliação antropométrica, avaliadas por escore-z, e a terapia nutricional avaliada pela adequação entre necessidade e infusão de proteína e energia, esta foi utilizada para avaliar a ocorrência de hiperalimentação. O estado nutricional foi classificado em risco nutricional/desnutrição, eutrofia e sobrepeso/obesidade. A sobrecarga de fluidos também foi avaliada. Como parâmetros inflamatórios, foram avaliados no soro a albumina, proteína C-reativa, bem como as citocinas TNF- α , interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 determinadas por citometria de fluxo. O desfecho primário foi o tempo em VM e, os secundários, permanência na UTIP e hospitalar, infecção nosocomial e mortalidade. Os testes de Mann-Whitney, Kruskal Wallis e Qui² Fisher foram aplicados. A associação entre os parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos e o tempo em VM foi realizada pela regressão de Poisson bruta e ajustada para sexo, idade e índice prognóstico de mortalidade (PIM 2). Os valores foram expressos em razão da taxa de incidência (IRR). Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 23 pacientes. A idade mediana foi de 7,2 [3,0; 26,7] meses e o PIM 2 de 1,7% [1,1; 11,7]. O principal motivo de admissão foi pneumonia, sendo que 65,2% dos pacientes apresentaram síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e 74% síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). O tempo mediano de VM foi 11 [6; 21] dias, a permanência mediana na UTIP de 13 [7; 33] dias e hospitalar de 29,5 [18; 47] dias. A incidência de mortalidade foi 17,4%. Em relação ao

estado nutricional na admissão, 43,5% dos pacientes estavam em risco nutricional/desnutrição e 13% com sobrepeso/obesidade. A hipoalbuminemia foi observada em 91% dos pacientes, a hiperalimentação em 43,5% e a sobrecarga de fluidos em 78,3%. Quanto aos parâmetros inflamatórios, 82,6% dos pacientes apresentaram elevadas concentrações de PCR. As concentrações de IL-1 β e IL-6 foram significativamente maiores nos pacientes em risco nutricional/desnutrição em comparação aos pacientes eutróficos. Enquanto as concentrações de IL-6, IL-8 e IL-10 foram significativamente maiores nos pacientes com sobrepeso/obesidade em relação aos eutróficos. O estado nutricional na admissão esteve associado ao tempo em VM, no qual os pacientes em risco nutricional/desnutrição apresentaram IRR de 1,50 (IC95%, 1,13; 1,99) (p=0,01), comparado aos pacientes eutróficos. A hiperalimentação foi associada ao tempo em VM com IRR bruto de 1,77 (IC95%, 1,45; 2,16) (p<0,001), porém perdeu a significância após análise ajustada com IRR 1,14 (IC95% 0,88; 1,49) (p=0,31). A sobrecarga de fluidos esteve associada ao tempo em VM com IRR de 2,36 (IC95%, 1,65; 3,37) (p<0,001), assim como, a SIRS com IRR de 1,34 (IC95% 1,03; 1,75) (p=0,02) e infecção nosocomial com IRR de 1,97 (IC95%, 1,56; 2,50) (p<0,001). **Conclusão:** A pneumonia foi o principal motivo de admissão na UTIP, sendo observada alta prevalência de risco nutricional/desnutrição na admissão. Os pacientes eutróficos apresentaram as menores concentrações de parâmetros inflamatórios. O risco nutricional/desnutrição esteve associado ao maior tempo em VM. A hiperalimentação parece estar associada ao maior tempo em VM. A sobrecarga de fluidos, SIRS e infecção nosocomial também foram associadas ao aumento do tempo em VM. Assim, o cuidado clínico de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar deve priorizar a adequação do estado nutricional e da oferta energética, o controle do balanço hídrico, estratégias ventilatórias protetoras e prevenção de infecções.

Palavras-chave: Insuficiência respiratória. Pediatria. Estado nutricional. Inflamação. Terapia nutricional. Ventilação mecânica.

ABSTRACT

Background: Respiratory failure is one of the most common causes of admission in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and requires specific therapy such as mechanical ventilation. Studies suggest that nutrition and inflammatory status could influence clinical outcomes, such as duration of mechanical ventilation, PICU length of stay and mortality of critically ill children with acute respiratory failure.

Aim: The study aimed to describe the critically ill children admitted with acute respiratory failure due to pulmonary etiology. Also the study aimed to determine the association between nutritional, inflammatory and clinical parameters with the duration of mechanical ventilation.

Methods: A prospective cohort study, including critically ill children with respiratory failure due to pulmonary etiology, aged 1 month to 15 years, requiring mechanical ventilation. Demographics, clinical characteristics and ventilatory parameters were recorded. Patients were followed up weekly until the 21th day after admission or discharge. Nutritional parameters included anthropometrical measurements, based on z-scores, and nutrition therapy, evaluated by the adequacy between the goals and actual intake of protein and energy. The energy adequacy was used to assess the occurrence of overfeeding. Nutritional status was classified at risk/malnourished, eutrophic and overweight/obesity. The serum albumin and fluid overload were evaluated. The inflammatory parameters were evaluated by serum C-reactive protein (CRP) and cytokines tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12p70, which were determined by flow cytometry. The primary outcome was duration of mechanical ventilation, and PICU and hospital length of stay, occurrence of nosocomial infection and mortality were the secondary outcomes. Mann-Whitney, Kruskal Wallis and Fisher Qui² tests were applied. The association between nutritional, inflammatory and clinical parameters and duration of mechanical ventilation were assessed by crude and adjusted Poisson's regression for gender, age and Prognostic Index Mortality (PIM 2). The values were expressed as incidence rate ratios (IRR). $P < 0.05$ was considered significant.

Results: A total of 23 patients were included, median age [Interquartil interval, IQR] of 7.2 [3.0; 26.7] months, with PIM 2 median of 1.7 [1.1; 11.7]%. Pneumonia was the main reason for PICU admission, 65.2% of patients had acute respiratory distress syndrome and 74% systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Median duration of mechanical ventilation was 11 [6; 21] days, median PICU length of stay 13 [7; 33] days

and hospital length of stay 29.5 [18; 47] days. The incidence of mortality was 17.4%. Regarding the nutritional status on admission, 43.5% of patients were at risk/malnourished and 13% were overweight/obese. Hypoalbuminemia was observed in 91% of patients. Overfeeding was observed in 43.5% and fluid overload in 78.3%. CRP was elevated in 82.6% of patients. The IL-1 β and IL-6 concentrations were significantly higher in patients at risk/malnourished compared to eutrophic, while the concentrations of IL-6, IL-8 and IL-10 were significantly higher in overweight/obese in comparison to eutrophic patients. The risk/malnourished at admission was associated with the duration of mechanical ventilation (IRR: 1.50; 95% Confidence Interval [CI]: 1.13; 1.99) ($p=0.01$). Overfeeding was associated to duration of mechanical ventilation (IRR: 1.77; 95%CI: 1.45; 2.16) ($p<0.001$) in crude analysis, but not after adjusted analysis (IRR: 1.14 95%CI: 0.88; 1.49). Fluid overload (IRR 2.36; 95%CI: 1.65; 3.37, ($p<0,001$), SIRS (IRR: 1.34; 95%CI: 1.03; 1.75, $p=0,029$) and nosocomial infection (IRR: 1.97; 95%CI: 1.56; 2.50, $p<0,001$) were associated with duration of mechanical ventilation.

Conclusions: Pneumonia was the main reason for PICU admission. There was observed a high prevalence of malnutrition at PICU admission. Eutrophic patients had lower concentrations of inflammatory parameters. The risk/malnourished was associated with the increase of the duration of mechanical ventilation. Overfeeding, as well, fluid overload, SIRS and nosocomial infection might were associated with the increase the duration of mechanical ventilation. Thus, the clinical care of critically ill children with respiratory failure due to pulmonary etiology should prioritize the adequacy of nutritional status and nutrition therapy, the management of fluid balance, the prevention of nosocomial infections and the protective ventilation strategies.

Keywords: 1.Respiratory failure 2.Pediatric 3.Nutritional status 4.Inflammation 5.Nutritional therapy 6.Mechanical ventilation.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Relação entre insuficiência respiratória, parâmetros nutricionais e inflamatórios no paciente pediátrico grave 52
- Figura 2 - Descrição das variáveis avaliadas conforme protocolo do estudo 58
- Figura 3 - Fluxograma de recrutamento de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), Florianópolis, Brasil entre agosto de 2013 a janeiro de 2015 68
- Figura 4 - (4a) Adequação da meta de energia (4b) adequação da meta de proteína de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória durante os 7 primeiros dias de internação na UTIP (N=23) 74
- Figura 5 - Concentração sérica de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 (n=23) de acordo com o estado nutricional de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória (continua) 76

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Etiologias comuns associadas ao desenvolvimento de SARA . 32
- Quadro 2 - Equação proposta por Schofield (1985) para estimar a taxa de metabolismo basal de pacientes pediátricos 48
- Quadro 3- Fórmulas para cálculo da estimativa da estatura pela altura do joelho para crianças com idade superior a 6 anos..... 60

LISTA DE TABELAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1- Estudos que avaliaram parâmetros inflamatórios associados à doença pulmonar..... | 38 |
| Tabela 2 - Estudos que avaliaram a associação dos marcadores inflamatórios com VM em pacientes sem doença pulmonar prévia | 42 |
| Tabela 3 - Características demográficas e clínicas dos pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória admitidos na unidade de terapia intensiva pediátrica (N=23, exceto quando especificado) | 69 |
| Tabela 4 - Associação entre parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos e prematuridade (n=23) | 70 |
| Tabela 5 - Parâmetros da terapia nutricional nos primeiros sete dias e balanço hídrico nos primeiros três dias de UTIP de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória (N=23, exceto quando especificado)72 | |
| Tabela 6 - Diferença da concentração sérica de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória entre a admissão, 7 dias e 14 dias de UTIP | 75 |
| Tabela 7 - Parâmetros antropométricos e bioquímicos avaliados na admissão em UTIP e desfechos clínicos de acordo com o estado nutricional de pacientes pediátricos com doença pulmonar grave | 79 |
| Tabela 8 - Associação entre parâmetros nutricionais, inflamatórios na admissão e desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de acordo com o comprometimento do estado nutricional durante permanência na UTIP (n=18) ⁺ | 81 |
| Tabela 9 - Associação entre parâmetros nutricionais, inflamatórios na admissão e desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de acordo com terapia nutricional (N=23) | 82 |
| Tabela 10 - Associação entre tempo em ventilação mecânica, parâmetros nutricionais e clínicos em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória na admissão | 83 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| AMB | Área muscular do braço |
| ASPEN | Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral |
| CB | Circunferência do braço |
| CBA | do inglês, <i>Cytometric Bead Array</i> |
| CDC | do inglês, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> |
| CMB | Circunferência muscular do braço |
| CI | Calorimetria indireta |
| DCT | Dobra cutânea do tríceps |
| DRI | do inglês, <i>Dietary Reference Intake</i> |
| FiO ₂ | Fração inspirada de oxigênio |
| HIJG | Hospital Infantil Joana de Gusmão |
| IC95% | Intervalo de confiança de 95% |
| IFN- γ | Interferon- γ |
| IgE | Imunoglobulina E |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IQR | Intervalo interquartil |
| IRR | do inglês, <i>Incidence rate ratios</i> |
| LPA | Lesão pulmonar aguda |
| MCP-1 | Proteína quimiotática de monócitos 1 |
| NE | Nutrição enteral |
| NP | Nutrição parenteral |
| OR | do inglês, <i>Odds ratio</i> |
| PaCO ₂ | Pressão parcial de dióxido de carbono arterial |
| PaO ₂ | Pressão parcial de oxigênio arterial |
| PEEP | Pressão positiva expiratória final |
| PIM | do inglês, <i>Pediatric Index of Mortality</i> |
| PRISM | do inglês, <i>Pediatric Risk of Mortality</i> |
| PC | Perímetro cefálico |
| PCR | Proteína C-reativa |
| ROC | do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| rpm | Respirações por minuto |
| SARA | Síndrome da angústia respiratória aguda |
| SIRS | Síndrome da resposta inflamatória sistêmica |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TALE | Termo de assentimento livre e esclarecido |
| Th | Padrão de resposta T auxiliar |
| TN | Terapia nutricional |

| | |
|------------------|----------------------------------------------|
| TNF- α | Fator de necrose tumoral- α |
| UTI | Unidade terapia intensiva |
| UTIP | Unidade de terapia intensiva pediátrica |
| VC | Volume corrente |
| VCO ₂ | Produção de dióxido de carbono |
| VM | Ventilação mecânica |
| VSR | Vírus sincicial respiratório |
| z-CB/I | Escore-z circunferência do braço para idade |
| z-DCT/I | Escore-z dobre tricípital para idade |
| z-E/I | Escore-z estatura para idade |
| z-IMC/I | Escore-z índice de massa corporal para idade |
| z-P/I | Escore-z peso para idade |
| WHO | do inglês, <i>World Health Organization</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 25 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 29 |
| 2.1 PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE..... | 29 |
| 2.2 DOENÇA PULMONAR GRAVE..... | 32 |
| 2.2.1 Inflamação na doença pulmonar | 35 |
| 2.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA | 40 |
| 2.4 ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE | 43 |
| 2.4.1 Avaliação do estado nutricional no paciente pediátrico grave..... | 45 |
| 2.5 TERAPIA NUTRICIONAL NO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE | 47 |
| 3 OBJETIVOS | 53 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL..... | 53 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 53 |
| 4 HIPÓTESE..... | 55 |
| 5 SUJEITOS E MÉTODOS | 57 |
| 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO | 57 |
| 5.2 SUJEITOS | 57 |
| 5.3 PROTOCOLO DA PESQUISA..... | 58 |
| 5.4 CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS | 59 |
| 5.5 ÍNDICE PROGNÓSTICO DE MORTALIDADE | 59 |
| 5.6 SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SIRS) | 59 |
| 5.7 PARÂMETROS NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS | 59 |
| 5.7.1 Antropometria | 59 |
| 5.7.2 Terapia nutricional..... | 61 |
| 5.7.3 Avaliação laboratorial | 63 |
| 5.7.3.1 Albumina | 63 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.7.3.2 Proteína C-reativa..... | 63 |
| 5.7.3.3 Razão PCR/albumina | 64 |
| 5.7.3.4 Citocinas..... | 64 |
| 5.8 VENTILAÇÃO MECÂNICA..... | 64 |
| 5.9 DESFECHOS..... | 65 |
| 5.10 ASPECTOS ÉTICOS..... | 65 |
| 5.11 ANÁLISE DOS DADOS..... | 65 |
| 6 RESULTADOS | 67 |
| 7 DISCUSSÃO..... | 85 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 101 |
| 9 REFERÊNCIAS..... | 103 |
| APÊNDICE A – Ficha para coleta de dados | 125 |
| APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 129 |
| APÊNDICE C – Nota à imprensa..... | 133 |
| ANEXO A – Critérios diagnósticos para SARA | 135 |
| ANEXO B – Critérios clínicos e laboratoriais para diagnóstico de pneumonia em crianças | 137 |
| ANEXO C – PIM 2 | 139 |
| ANEXO D – Critérios para diagnóstico de SIRS..... | 141 |
| ANEXO E – Parecer de aprovação do CEP com seres humanos | 143 |

1 INTRODUÇÃO

Pacientes em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) requerem cuidados clínicos regulares baseados em avaliação e monitoração para verificar sua estabilidade e evolução. Os cuidados criteriosos objetivam ressuscitar e salvar pacientes pediátricos graves por meio de intervenções precoces e rápidas para suprir a disfunção orgânica utilizando protocolos baseados em evidências, padronizados, seguros e eficazes. O diagnóstico primário torna-se o foco de atenção e intervenção específica, no entanto, o cuidado integral deve ser priorizado a fim de adequar a homeostasia, balanço hidroeletrólítico, controle da temperatura, nutrição, sedação e analgesia, prevenção e controle da infecção (SAHARAN; LODHA; KABRA, 2011).

Estudo retrospectivo observou que o principal motivo de admissão na UTIP foi problemas respiratórios, seguido de distúrbios neurológicos e sepse/choque séptico, sendo a permanência mediana na UTIP de 9 [3-30] dias e em ventilação mecânica (VM) de 6,5 [0-30] dias, a qual foi requerida por 57,5% (n=115) dos pacientes com taxa de mortalidade de 15% (n=30) (LEE et al., 2013).

A VM consiste em um método para tratamento da insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada que, além da manutenção da hematose, ou seja, correção da hipoxemia e da acidose respiratória associada à hipercapnia, objetiva aliviar o trabalho da musculatura respiratória, que em condições agudas de alta demanda metabólica, encontra-se elevado. Assim, reverte ou evita a fadiga desta musculatura; reduz o consumo de oxigênio, o que diminui o desconforto respiratório e possibilita a aplicação de terapêuticas específicas (CARVALHO; TOUFEN; FRANCA, 2007).

A lesão pulmonar aguda (LPA) e a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) representam desafios na UTIP, e são definidos como insuficiência respiratória hipóxica aguda resultante de causas pulmonares ou extra pulmonares, exceto fatores cardiogênicos, com incidência de 7,8% (44/562) em 12 meses e taxa de mortalidade de 18,2% (8/44). A SARA recentemente tem sido reconhecida como uma das principais causas comuns de mortalidade devido à insuficiência respiratória aguda grave e infecção de alta patogenicidade, a qual deve ser considerada problema de saúde pública com maior atenção em pacientes pediátricos. Pneumonia e sepse representam a principal causa de LPA/SARA (LI et al., 2012).

A LPA e a SARA são caracterizadas por um processo inflamatório agudo nos alvéolos e parênquima pulmonar, sendo as citocinas inflamatórias e quimiocinas determinantes deste processo, além de

amplificar e perpetuar a injúria pulmonar (GOODMAN et al., 2003). A intensidade da resposta inflamatória na pneumonia está associada ao prognóstico, bem como à gravidade e necessidade de admissão à UTIP (LEE et al., 2010; RAMÍREZ et al., 2011).

Condições inflamatórias podem acentuar os requerimentos nutricionais, decorrente do estado catabólico. A desnutrição secundária à doença está associada ao processo inflamatório, cuja duração e a gravidade da resposta inflamatória são influenciadas pela progressão e extensão da condição clínica. A fase aguda da inflamação pode promover aumento da taxa de metabolismo basal e aumento da excreção de nitrogênio, resultando em maior necessidade energética e proteica. Estas condições, associadas à anorexia, induzida pelas citocinas inflamatórias, podem resultar em caquexia com comprometimento do crescimento. A depleção do estado nutricional secundária à doença aguda está associado ao processo inflamatório grave, enquanto que secundária a doença crônica associa-se à inflamação leve a moderada (MEHTA et al., 2013).

Pacientes admitidos na UTIP apresentam elevada prevalência de desnutrição, além do maior risco de alterações do estado nutricional ao longo do tempo. Em pacientes pediátricos internados por mais de sete dias na UTIP observa-se redução significativa no escore-z da circunferência do braço para idade (z-CB/I) e da dobra cutânea tricipital para idade (z-DCT/I) entre o dia de admissão e o sétimo dia de UTIP (ZAMBERLAN et al., 2011; MEHTA; DUGGAN, 2009).

Em crianças de 0 a 10 anos de idade com infecção respiratória aguda, o aumento do escore-z no índice antropométrico comprimento/estatura para idade (z-E/I) associou-se com a redução do risco de colonização por *Streptococcus pneumoniae*, considerado o patógeno mais comum em casos de infecção respiratória aguda (VERHAGEN et al., 2013).

Apesar da maioria dos pacientes pediátricos graves apresentarem estado hipercatabólico, os mesmos podem apresentar redução na demanda energética devido ao uso de sedação e agentes analgésicos, o que contribuem para diminuição da taxa metabólica basal, especialmente se o paciente estiver em VM (SILVA et al., 2013).

A terapia nutricional (TN) é, muitas vezes, intervenção secundária à morbidade aguda responsável pela admissão do paciente na UTIP. No entanto, a nutrição adequada é fundamental para a evolução do paciente, sendo a sobrevivência associada à TN, por meio da qual objetiva-se evitar o catabolismo e prevenir a hiperalimentação, o que representa um desafio, uma vez que restrições de líquidos, intolerâncias digestórias e interrupção da terapia nutricional para procedimentos diagnósticos e terapêuticos são ocorrências comuns, bem como a dificuldade em estimar corretamente as

necessidades nutricionais nos pacientes críticos pediátricos contribuem para oferta inadequada de nutrientes (KYLE; JAIMON; COSS-BU, 2012).

É consenso que a desnutrição resulta em alterações fisiológicas, dentre as quais, pode comprometer a massa muscular e o sistema imunológico prejudicando o tratamento e o prognóstico de pacientes pediátricos graves. Estudos brasileiros em UTIP demonstram que a desnutrição esta associada ao aumento da necessidade e do tempo em VM, bem como permanência na UTIP (MOTA et al., 2002; MENEZES; LEITE; NOGUEIRA, 2012), no entanto, evidências em relação ao estado nutricional e inflamatório, terapia nutricional e o prognóstico clínico de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar são escassos. Sugere-se que a avaliação de parâmetros nutricionais e inflamatórios em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar que estejam associados ao tempo em VM irá possibilitar melhor tratamento, monitoramento e o prognóstico desta população.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE

O paciente pediátrico grave é comumente caracterizado por alterações hidroeletrólíticas, metabólicas e imunológicas, instabilidade hemodinâmica, alto risco de infecções, alto risco de mortalidade, necessidade de suporte ventilatório e nutricional, uso de fármacos sedativos e vasoativos (SAHARAN; LODHA; KABRA, 2011; SBNEP/ABN, 2011).

Com o intuito de orientar o tratamento, avaliar a gravidade da doença e o prognóstico do paciente pediátrico grave, os índices prognósticos de mortalidade podem ser calculados na admissão à UTIP, sendo os mais utilizados o PRISM (do inglês, *Pediatric Risk of Mortality*) proposto por Pollack et al., (1988) e o PIM (do inglês, *Pediatric Index Mortality*) elaborado por Shann et al., (1997), bem como suas atualizações o PRISM III (POLLACK; PATEL; RUTTIMANN, 1996) e o PIM 2 (SLATER; SHANN; PEARSON, 2003). Para obtenção do risco de mortalidade, o PRISM considera 14 variáveis fisiológicas nas primeiras 24 horas de permanência na UTIP, as quais incluem: pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, ecocardiograma, reação pupilar e parâmetros laboratoriais, como pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e dióxido de carbono (PaCO_2) arterial, tempo de protrombina e tromboplastina ativada, bilirrubina total, potássio, cálcio, glicemia e bicarbonato (POLLACK et al., 1988). Enquanto o PIM considera oito variáveis avaliadas no momento da admissão que incluem admissão eletiva ou não, doença de base, reação pupilar, ventilação mecânica, pressão arterial sistólica, fração inspirada de oxigênio (FiO_2)/ PaO_2 e excesso de base arterial (SHANN et al., 1997).

O PIM 2 é a versão atualizada e reajustada do PIM, a qual mantém as oito variáveis avaliadas e ainda classifica o motivo da admissão na UTIP de baixo ou alto risco, o que otimizou a estimativa de mortalidade de pacientes pediátricos graves no momento da admissão na UTIP, sendo adequado para o monitoramento contínuo da qualidade dos cuidados intensivos pediátricos (SLATER; SHANN; PEARSON, 2003).

Estudo de coorte que avaliou 221 pacientes admitidos em UTIP demonstrou que os pacientes com pontuação de PRISM entre 0-10 ($n=157$) apresentaram taxa de mortalidade de 10,2% ($n=16$), enquanto aqueles com valor de PRISM entre 11-20 ($n=45$) a taxa de mortalidade foi de 37,8% ($n=17$) e naqueles com PRISM entre 21-30 ($n=19$) a taxa de mortalidade foi de 73,8% ($n=14$), sugerindo que o PRISM é um bom preditor de mortalidade em pacientes pediátricos graves (KHAJEH et al., 2013).

Outro estudo de coorte com 119 pacientes pediátricos admitidos em UTIP que avaliou o uso do PIM 2 como preditor de mortalidade observou prevalência de mortalidade de 46,2% (n=55), enquanto a taxa de mortalidade prevista pelo PIM 2 foi 68% (n=82), sendo a média do escore de $92,24 \pm 19,91$. O PIM 2 apresentou ponto de corte de 99,8 com área abaixo da curva, do inglês *Receiver Operating Characteristic* (ROC) de 0,843 com intervalo de confiança de 95% (IC95% 0,765 – 0,903), sensibilidade de 98,2%, valor preditivo negativo de 97,7% e especificidade de 65,6%, o que sugere que o PIM 2 pode ser utilizado como ferramenta na triagem para avaliar a gravidade da condição clínica dos pacientes pediátricos admitidos na UTIP, além de auxiliar na identificação dos pacientes com maiores chances de sobrevivência e refletir em intervenções precoces e eficazes capazes de reduzir a mortalidade prevista no momento da admissão à UTIP (GANDHI et al., 2013).

A mortalidade na UTIP apresenta prevalência média de 13,3% na América Latina e 5% na Europa, a qual está inversamente correlacionada à quantidade de pediatras intensivistas, leitos e centros pediátricos especializados. Sendo que, dentre outros fatores, a condição crítica geral do paciente secundária a doença avançada ou desnutrição, atrasos na admissão, inadequação dos primeiros tratamentos prestados, distribuição heterogênea dos recursos e capacitação profissional insuficiente em certas áreas podem contribuir significativamente para a mortalidade na UTIP (CAMPOS-MIÑO; SASBÓN; DESSAUER, 2012). Variáveis consideradas fatores de risco para mortalidade em UTIP incluem a síndrome da disfunção múltipla de órgãos, necessidade de VM, uso de drogas vasoativas, infecções nosocomiais, nutrição parenteral e permanência hospitalar (COSTA et al., 2010).

Estudo realizado em uma UTIP da China, durante o período de 10 anos, observou 1.505 admissões. A permanência mediana na UTIP foi 3,5 [1-11] dias. Das admissões, 88 evoluíram para óbito, com mortalidade média anual de 5,8%. Entre os não sobreviventes, 90% (n=80) estavam em VM (HON et al., 2013). Foi observado 14,9% (n=33) foram por causa respiratória com taxa de mortalidade de 18,2% (n=6) (KHAJEH et al., 2013).

Ao avaliar a mortalidade em 52 pacientes pediátricos graves norte americanos com infecção pulmonar, a prevalência de mortalidade foi de 15% (n=8), sendo que a mediana do PRISM III foi significativamente maior nos não sobreviventes em relação aos sobreviventes (20 [7-33]% vs. 3 [1-9]%; $p=0,002$), assim como, a permanência mediana na UTIP (21 [4,5-35] vs. 7,2 dias [5,8–16]), embora não significativa. A VM foi requerida em todos os pacientes pediátricos que foram a óbito e em 68,2% (n=30) dos

sobreviventes. O diagnóstico de SARA ocorreu em sete pacientes de ambas as condições, não sobreviventes (87,5%) e sobreviventes (15,9%) (HALL et al., 2013).

Em uma coorte com pacientes pediátricos internados em UTIP por LPA (n=39), 74% (n=29) preencheram os critérios para SARA, com taxa de mortalidade de 18% (n=7) e 14% (n=4), respectivamente. O valor mediano do PRISM III foi 9,0 [7,0-15,0]%, significativamente maior nos não sobreviventes em relação aos sobreviventes (19 vs. 8; p=0,0023). A sepse foi o principal fator de risco para LPA, sendo a pneumonia o foco primário e de maior gravidade para a sepse (70% [n=19]). A mediana da duração da VM foi 4,1 [2,1 – 8,5] dias e a permanência na UTIP foi de 5,5 [3,0 – 12,3] dias (ZIMMERMAN et al., 2009).

Estudo retrospectivo realizado em oito hospitais de Hong Kong avaliou fatores associados à admissão de crianças na UTIP por infecção no trato respiratório inferior pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e demonstrou que dos 4.912 casos de infecção pelo VSR, em 2,4% (n=118) houve necessidade de admissão na UTIP com uma taxa de mortalidade de 6,8% (n=8). A permanência mediana na UTIP foi significativamente maior naqueles pacientes pediátricos com doença pulmonar crônica em comparação aqueles sem doença pulmonar crônica (7 [5-12] dias vs. 5 [3-11] dias; p=0,03) (LEUNG et al., 2013).

Admissões na UTIP por pneumonia foram mais prevalentes nos pacientes com idade entre 0-2 anos (48,4%), seguido daqueles com idade entre 3-5 anos (23,1%). A taxa de mortalidade foi 4,2%. Procedimentos invasivos ocorreram em 37,4% dos pacientes pediátricos, sendo que foi observado maior necessidade de procedimentos invasivos e maior taxa de letalidade em pacientes mais velhos, com destaque para faixa etária entre 12-17 anos de idade, com prevalência de procedimentos invasivos de 59,8% e de letalidade de 9,9% em comparação às faixas etárias inferiores (p<0,001). Os procedimentos invasivos associados à mortalidade foram intubação endotraqueal e VM (OR [do inglês, *Odds ratio*] 14,3; p<0,001), inserção de cateter venoso central (OR 7,46; p<0,001), oxigenação por membrana extracorpórea (OR 4,59; p<0,001) e inserção de dreno de tórax (OR 1,87; p<0,001) (HSU et al. 2013).

Em coorte prospectiva com seguimento de quatro anos com pacientes pediátricos apresentou 10.836 hospitalizações por pneumonia adquirida na comunidade, dos quais 707 foram admitidos na UTIP e preencheram os critérios para o estudo. Destes, 95% (n=671) foram admitidos diretamente na UTIP e os demais transferidos após 24 horas da admissão hospitalar. Todos os pacientes necessitaram de oxigênio e 21% (n=151) de VM, sendo o tempo mediano em VM de 7 [2-22] dias e na

UTIP de 7 [4-25] dias, com prevalência de mortalidade de 6% (n=41) (ZHANG et al., 2013).

2.2 DOENÇA PULMONAR GRAVE

A insuficiência respiratória é decorrente do comprometimento pulmonar resultando na incapacidade de transferir adequadamente o oxigênio proveniente da atmosfera para o sangue, bem como de excretar o dióxido de carbono do sangue. Insuficiência respiratória hipóxica é definida por pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) inferior a 60 mmHg em ar ambiente ao nível do mar, enquanto insuficiência respiratória por pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) superior a 50 mmHg concomitante a acidose respiratória sob as mesmas condições (SCHNEIDER; SWEBERG, 2013).

A SARA é uma insuficiência respiratória aguda que pode ser causada por fatores pulmonares e extra pulmonares, e representa um desafio diagnóstico e terapêutico devido à escassez de estudos realizados em crianças. A SARA é mais comum em crianças do que em adultos, e histopatologicamente, podem ser observados três padrões distintos de lesão pulmonar: bronquiolite, pneumonia intersticial aguda e dano alveolar difuso clássico. Geralmente, há o comprometimento da hematose devido ao processo inflamatório, com o desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico e conseqüentemente diferentes graus de hipoxemia refratária à administração de oxigênio (FIORETTO; CARVALHO, 2013).

As possíveis etiologias, pulmonares ou extra pulmonares, de SARA estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Etiologias comuns associadas ao desenvolvimento de SARA

| Lesão pulmonar direta | Lesão extra pulmonar |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Etiologias comuns</i> | |
| Pneumonia bacteriana ou viral | Sepse (não pulmonar) |
| Aspiração | Múltiplo trauma |
| <i>Etiologias menos comuns</i> | |
| Inalação de fumaça | Circulação extracorpórea |
| Contusão pulmonar | Transfusão de sangue e hemoderivados |
| Edema pulmonar de reperfusão | Pancreatite aguda |
| Embolia gordurosa | Reação medicamentosa |
| | Quase afogamento |

Fonte: Adaptado de Monahan, 2013.

Com o objetivo de determinar com mais precisão o diagnóstico, a gravidade e o prognóstico, assim como melhorar a padronização das

pesquisas, foram desenvolvidas definições para SARA, as quais estão descritas no Anexo A (BERNARD et al., 1994; RANIERI et al., 2012). A definição proposta pela Conferência de Berlin (RANIERI et al., 2012) exclui a LPA e contempla níveis de SARA de acordo com o grau de hipoxemia.

Esta atual definição considera outro método para diagnosticar, estratificar a gravidade, aplicar estratégias terapêuticas e estabelecer com mais precisão o prognóstico de SARA. Aspecto importante é que estudos futuros devem ser realizados com grupos considerando a nova classificação de SARA, a fim de obter dados comparáveis e possibilitar a validação da nova definição em pediatria o mais cedo possível (FIORETTO; CARVALHO, 2013).

Caracterizada por um processo inflamatório agudo nos alvéolos e parênquima pulmonar, a LPA e sua forma mais grave, a SARA, decorre de manifestações da perda da função de barreira do epitélio alveolar e células endoteliais dos capilares pulmonares resultando na insuficiência respiratória em pacientes graves (GOODMAN et al., 2003).

Em coorte prospectiva com seguimento de dois anos em uma UTIP de Amsterdam, composta por neonatos com peso superior a 2 kg, independente da idade gestacional, e crianças de até 18 anos de idade foi observado que 41% (n=443) dos pacientes foram admitidos por necessidade de VM, dos quais 9,9% (n=44) devido à insuficiência respiratória. Entre os pacientes com insuficiência respiratória, 79,9% (n=35) apresentaram SARA, entre os quais, 54,5% (n=24) foram admitidos com SARA e 25% (n=11) evoluíram para SARA. A prevalência de mortalidade entre os pacientes com insuficiência respiratória foi de 27,3% (n=12), entretanto, no subgrupo com SARA (n=35) foi de 31,4%. Não foi observada diferença nos dias em VM entre os sobreviventes e não sobreviventes (DAHLEM et al., 2003).

Comum em pacientes pediátricos graves, a insuficiência respiratória aguda, acomete aproximadamente dois terços dos pacientes admitidos em UTIP, desfecho comum em muitos processos patológicos, caracterizada por hipoxemia, hipercapnia (excesso de dióxido de carbono sérico) ou ambas (SCHNEIDER; SWEBERG, 2013). Apresenta etiologia multifatorial, sendo causas comuns em pediatria a obstrução do trato respiratório superior e inferior (anafilaxia, asma, bronquiolite, fibrose cística), doença pulmonar restritiva caracterizada por SARA, derrame pleural, pneumonia e edema pulmonar, bem como distúrbios no sistema nervoso central, periférico e muscular (SCHNEIDER; SWEBERG, 2013; GHUMAN; NEWTH; KHEMANI, 2012).

A pneumonia adquirida na comunidade continua a ser uma das principais causas de morte no mundo. Aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), com uma taxa de mortalidade de 20-50% (LEE et al., 2010). Pacientes pediátricos acometidos por pneumonia adquirida na comunidade podem apresentar uma série de sinais e sintomas que incluem febre, taquipneia, falta de ar, dificuldade em respirar, tosse, chiado, cefaleia, dor abdominal e dor no peito, a qual pode variar em intensidade de leve a grave, sendo essencial o reconhecimento da necessidade de admissão hospitalar para cuidados específicos, que deve ser baseada em avaliação precisa da gravidade da doença aparente e provável prognóstico (HARRIS et al., 2011).

De maneira geral, o diagnóstico de pneumonia inclui, no mínimo, a presença de febre (temperatura corporal superior à 38°C) e/ou leucopenia (contagem de leucócitos $> 4.000/\text{mm}^3$) ou leucocitose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) (CDC/NHSN, 2013). Os critérios para diagnóstico conforme faixas etárias estão expostos no Anexo B. Dentre outros fatores de risco, como baixa renda e infecções no trato respiratório superior de familiares, o desmame inadequado (antes dos quatro meses de idade) e a desnutrição foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento de infecções no trato respiratório inferior em crianças com idade inferior a cinco anos, a qual é uma considerável causa de morbidade, hospitalização e mortalidade nas crianças desta faixa etária em países em desenvolvimento (BHAT; MANJUNATH, 2013).

Existem duas condições principais para admissão na UTI por pneumonia, a qual inclui risco de insuficiência respiratória grave com necessidade de ventilação mecânica assistida ou associação à septicemia. Características-chaves que indicam necessidade de transferência à UTI incluem a falha em manter a saturação de oxigênio $> 92\%$ em oxigênio inspirado fracionário (FiO_2) $> 0,6$; choque séptico; elevação da taxa respiratória e do pulso com evidência clínica de insuficiência respiratória grave; exaustão com ou sem a tensão arterial de dióxido de carbono elevada e apneia recorrente ou bradipneia (HARRIS et al., 2011).

As exacerbações agudas na asma frequentemente requerem admissões em emergências, bem como internações hospitalares e/ou em UTIP. Pacientes pediátricos com asma crônica admitidos em UTIP representam desafios únicos ao intensivista, e embora a maioria dos pacientes asmáticos não requeira intubação endotraqueal e VM, esta continua a ser uma terapia de suporte necessária. No entanto, a intubação e a VM podem expor os pacientes asmáticos a efeitos adversos graves, como piora do broncoespasmo, laringoespasmo, pneumotórax,

pneumomediastino, atelectasia, pneumonia associada à VM e hipotensão, portanto, a decisão do suporte ventilatório invasivo deve ser avaliada de forma criteriosa (SHIBATA et al., 2013).

2.2.1 Inflamação na doença pulmonar

Achados patológicos incluem dano alveolar difuso com neutrófilos, macrófagos, eritrócitos, membrana hialina e líquido de edema rico em proteína nos espaços alveolares, lesão capilar e rompimento do epitélio alveolar. Uma complexa rede de citocinas e outros compostos pró inflamatórios iniciam e perpetuam a resposta inflamatória na lesão pulmonar aguda e na SARA, as quais podem ser produzidas localmente por células inflamatórias, epitélio pulmonar ou fibroblastos (WARE; MATTHAY, 2000). Segundo meta-análise, a interleucina (IL) 4 (OR 18; IC95% 6,0-54,2) e IL-2 (OR 11,8; IC95% 4,3-32,2) estiveram associadas com mortalidade na SARA (TERPSTRA et al., 2013). A SARA secundária a pneumonia está associada a maiores concentrações de IL-6, IL-8 e IL-10 (LEE et al., 2010).

Fatores extra pulmonares também contribuem para o processo inflamatório, como o fator inibidor de macrófago, citocina produzida pela adenohipófise, encontrada em altas concentrações no fluido do lavado bronco alveolar. Esta citocina estimula a produção das citocinas pró inflamatórias IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF)- α e pode substituir a inibição mediada por glicocorticoides. O equilíbrio entre citocinas pró inflamatórias e mediadores anti-inflamatórios é um fator importante no processo inflamatório alveolar, cujos inibidores endógenos incluem o receptor antagonista da IL-1 (IL-1ra), o receptor solúvel do TNF, anticorpos contra IL-8 e citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e IL-11 (WARE; MATTHAY, 2000).

A IL-8 é um fator ativador de neutrófilos, envolvida no recrutamento de células inflamatórias para o espaço alveolar e está relacionada à carga bacteriana local. Enquanto a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, atuando na regulação da resposta inflamatória por inibição da produção de citocinas e funções acessórias de macrófagos durante ativação dos linfócitos T (LEE et al., 2010). Ainda, está em concentrações elevadas em pacientes pediátricos com pneumonia associada a Influenza A subtipo H1N1, desempenhando função imunomoduladora (MATSUMOTO et al., 2012).

O interferon (IFN)- γ é uma citocina do padrão de resposta T auxiliar (Th) do tipo 1 e contribui para hipóxia induzida por recrutamento de neutrófilos e aumento na permeabilidade alveolar. Concentrações elevadas levam ao enfisema e processo inflamatório rico em neutrófilos e

macrófagos, no entanto, pode reduzir a fibrose, sugerindo que alguns efeitos podem ser compensatórios aos indutores de fibrose no local da injúria pulmonar (AMBALAVANAN et al., 2009).

A IL-1 β atua como mediador inflamatório para regular a resposta imune precoce e possui função vital na defesa contra infecções (LEE et al., 2010), além de estimular a expressão de citocinas quimiotáticas, conferindo-lhe papel chave na cascata inflamatória, bem como possível ação na fibroproliferação e processos de reparo epitelial (GOODMAN et al., 2003). A IL-1 β está presente no fluido do lavado bronco alveolar, assim como seu antagonista natural, o IL-1ra, os quais em condições fisiológicas mantem a razão de IL-1 β :IL-1ra em 1:1. No entanto, em pacientes com SARA, esta razão mantem-se em 10:1, sugerindo função importante na manutenção da persistência da inflamação pulmonar, além de estar associada ao aumento do risco de mortalidade nestes pacientes (GOODMAN et al., 1996).

A intensidade da resposta inflamatória na pneumonia está fortemente associada ao prognóstico, sendo as citocinas mediadores envolvidos na infecção das vias aéreas (LEE et al., 2010), além de desempenharem papel importante na distinção da gravidade da pneumonia e necessidade de admissão em UTI (RAMÍREZ et al., 2011). A gravidade está associada à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês *systemic inflammatory response syndrome*), caracterizada por elevação significativa das concentrações séricas de IL-6, IL-8, IL-10 e proteína C-reativa (PCR) comparado aos pacientes sem SIRS (IGONIN et al., 2004). Citocinas inflamatórias e quimiocinas desempenham papel fundamental na mediação, amplificação e perpetuação da injúria pulmonar (GOODMAN et al., 2003). Estudos que avaliaram alteração dos parâmetros inflamatórios na doença pulmonar estão expostos na Tabela 1.

Ao avaliar a imunidade inata em pacientes pediátricos graves com infecção pulmonar, a contagem total de leucócitos, monócitos, neutrófilos e linfócitos foi significativamente menor nos pacientes não sobreviventes em relação aos sobreviventes ($p < 0,01$), enquanto as concentrações de IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α foram significativamente maiores nos não sobreviventes em relação aos sobreviventes ($p < 0,03$). Os pacientes não sobreviventes apresentaram redução significativa da capacidade sintética de TNF- α comparado ao grupo controle ($p < 0,001$), uma vez que a resposta de TNF- α inferior a 250 pg/mL foi altamente preditiva de mortalidade e maior permanência na UTIP ($p < 0,001$). Esses resultados sugerem que o aumento das concentrações de citocinas pode coexistir à imunossupressão em pacientes pediátricos graves com infecção pulmonar (HALL et al., 2013).

Caracterizadas pela resposta precoce, a IL-6 e o TNF- α são rapidamente induzidos por exposição microbiana, as quais amplificam, propagam e coordenam as vias pró-inflamatórias (LEE et al., 2010). A IL-6 é produzida por estimulação de monócitos, fibroblastos e células endoteliais, além do próprio local inflamatório, onde desempenha papel chave na transição da inflamação aguda à crônica (AMBALAVANAN et al., 2009) e está associada diretamente a mortalidade e inversamente a sensibilidade a antibioticoterapia empírica na pneumonia adquirida na comunidade (IGONIN et al., 2004), além de regular a produção hepática de proteínas de fase aguda, como a PCR, marcador estabelecido na inflamação e infecção (FAIX, 2013) e ainda pode ser útil para identificar pacientes em risco nutricional (MEHTA; DUGGAN, 2009). O TNF- α é capaz de induzir a expressão de quimiocinas e moléculas de adesão críticas no recrutamento de neutrófilos do sangue (LEE et al., 2010).

Tabela 1- Estudos que avaliaram parâmetros inflamatórios associados à doença pulmonar

| Caracterização | Autor e ano | (n) | Delineamento | População | Parâmetros inflamatórios** | Resultados* |
|--------------------------------------|------------------------|-----|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pneumonia (bacteriana /viral) | Ramírez et al., 2011 | 685 | Coorte prospectivo | Idade ≥ 16 anos com pneumonia na enfermaria (n=627) e na UTI (n=58) | IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , PCR | ↑ IL-6, TNF- α e PCR nos admitidos na UTI |
| | Matsumoto et al., 2012 | 47 | Transversal | Idade entre 2 a 14 anos com H1N1 sem pneumonia (n=20) e com pneumonia (n=27) estratificados em com leucocitose e sem leucocitose avaliados na admissão hospitalar | IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α | Pneumonia: ↑ IL-5 e IL-10 |
| | Igonin et al., 2004 | 30 | Coorte prospectivo | Adultos com pneumonia (n=15) e associada à SRIS (n=15) | IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , PCR | ↑ IL-6, IL-8, IL-10 e PCR na pneumonia associada à SIRS |
| | Lee et al., 2010 | 112 | Coorte prospectivo | Adultos na UTI por pneumonia em VM | IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , PCR | Com SARA: ↑ IL-6, IL-8 e IL-10 |
| | Tumgor et al., 2006 | 87 | Coorte prospectivo | Crianças com idade entre 1 a 156 meses com pneumonia adquirida na comunidade (n=55) e pneumonia intra-hospitalar (n=32) | IL-6, IL-8, PCR | ↑ IL-6, IL-8 e PCR vs. controle |
| | Hemalatha et al., 2010 | 126 | Coorte prospectivo | Crianças VSR positivo ou negativo com bronquiolite, pneumonia e infecção no trato respiratório superior | IL-2, IL-8 | Pneumonia VSR positivo: ↑ IL-8 |
| LPA/SARA | Makabe et al., 2012 | 38 | Coorte prospectivo | Adultos sépticos estratificados em grupo com LPA (n=12) e com SARA (n=26) | IL-12, IL-18, TNF- α | ↑ IL-18, IL-12 e TNF- α na SARA vs. LPA |
| | Bruijn et al., 2013 | 93 | Coorte prospectivo | Crianças e adolescentes (até 18 anos) na UTIP com LPA em VM | PCR | ↑ PCR associada ao aumento do tempo em VM |
| | Ware et al., 2013 | 100 | Caso-controle retrospectivo | Adultos em UTI com sepse e SARA | IL-6, IL-8 | SARA: ↑ IL-6 e IL-8 |
| Bronquiolite | Díaz et al., 2013 | 49 | Transversal | Crianças com idade inferior a 1 ano com bronquiolite por VSR | IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, TNF- α , IFN- γ | ↑ IL-6 e IL-8 no plasma e na secreção nasofaríngea. ↑ IL-1 β na secreção nasofaríngea |

*apenas resultados significativos (p<0,05). **soro, exceto quando especificado. LPA, lesão pulmonar aguda; SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; VSR, vírus sincicial respiratório; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos 1; UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; IL, interleucina; VM, ventilação mecânica; TNF, fator de necrose tumoral; IFN, interferon; PCR, proteína C-reativa; UTI, unidade de terapia intensiva.

A IL-17 atua sobre uma variedade de células, incluindo as linhagens hematopoética, endotelial, epitelial e mesenquimal. Está envolvida na granulopoiese e pode induzir a expressão de numerosas citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL-1 β , IL-8 e fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos, sendo considerada chave ao recrutamento e ativação dos neutrófilos, além de regular a migração neutrofílica aos pulmões. Pode exercer papel na remodelação das vias respiratórias, por aumentar a produção de citocinas pró-fibróticas IL-6 e IL-11 a partir de fibroblastos isolados por meio de biópsias brônquicas humanas. A remodelação das vias respiratórias é secundária a inflamação, cuja IL-17 por si só pode induzir a expressão de metaloproteinases-9 da matriz (TAN; ROSENTHAL, 2013).

Em revisão, a IL-18 demonstrou ser uma citocina produzida intracelularmente a partir da clivagem do seu precursor, a pró-IL-18, via caspase 1. Desempenha papel importante na polarização das células Th tipo 1 e T citotóxicas tipo 1, além de promover a produção de citocinas Th tipo 2 como a IL4, IL5, IL-9, e IL-13, a partir de linfócitos T, células *Natural Killer*, basófilos e mastócitos e atuar como cofator no desenvolvimento das células Th tipo 2, produção de IgE (imunoglobulina E) e na diferenciação das células Th tipo 17, amplificando a produção de IL-17. Além da IL-18 ser expressa intensamente na maioria das células pulmonares, o seu receptor, IL-18R α é expresso nas células intersticiais, especialmente nos fibroblastos e juntamente com a IL-18 parecem desempenhar papel importante no recrutamento e na modulação fenotípica dos fibroblastos e miofibroblastos, o que contribui para a fibrose pulmonar, condição na qual está em altas concentrações séricas, assim como no lavado bronco alveolar. Os autores demonstram na revisão que a IL-18 pode exacerbar a atividade de doenças pulmonares inflamatórias e que inibidores da IL-18 podem ser clinicamente benéficos no tratamento de pacientes com asma resistente a esteroides, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, fibrose pulmonar idiopática e SARA, nos quais o prognóstico tende a ser ruim e atualmente as opções de tratamento são limitadas (KAWAYAMA et al., 2012).

Proteína de fase aguda, em resposta ao estímulo inflamatório, o aumento da PCR pode ser detectado no prazo de 6 a 10 horas. Níveis elevados de PCR são encontrados em doenças inflamatórias crônicas e processos infecciosos. Embora seja um indicador inespecífico, é indicada para detecção precoce de infecções bacterianas, reações inflamatórias e para acompanhar a atividade e o tratamento da doença (UNIVERSITY OF WASHINGTON MEDICAL CENTER, 2013). A

PCR é uma proteína com síntese hepática em resposta a IL-6, com rápida elevação em casos de inflamação, a qual pode auxiliar no diagnóstico de crianças com infecções no trato respiratório inferior, inclusive pneumonia (KOSTER et al., 2013).

Maiores concentrações de PCR estão associadas à maior mortalidade, bem como aumento do tempo em VM e piora do prognóstico em pacientes pediátricos com lesão pulmonar aguda (BRUIJN et al., 2013). O controle do suprimento de oxigênio com ou sem suporte mecânico é essencial no tratamento da insuficiência respiratória hipóxica. A prevenção da sobrecarga de líquidos e medidas para estabilidade hemodinâmica e o conforto dos pacientes pediátricos graves são objetivos primordiais. O equilíbrio metabólico tende ao catabolismo e desnutrição proteica, tornando o suporte nutricional fundamental para recuperação destes pacientes. Os métodos comumente utilizados no tratamento da insuficiência respiratória aguda incluem a VM com variações quanto à frequência e pressão, bem como posição prona, vasodilatação pulmonar seletiva como inalação de óxido nítrico e prostaciclina aerossol, surfactante, corticosteroides e membrana de oxigenação extracorpórea (DAHLEM; VAN AALDEREN; BOS, 2007).

2.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA

Embora a VM seja o método de escolha para o tratamento da insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada, por ser invasivo o tubo endotraqueal é desconfortável e está associado a lesões no trato respiratório superior, o que aumenta a necessidade de fármacos sedativos. A ventilação com pressão positiva pode favorecer a instabilidade cardiovascular, o que requer suspensão do método assim que o paciente apresentar capacidade de manter a respiração espontânea. Além disso, pode induzir a lesão pulmonar e a pneumonia nosocomial (NEWTH et al., 2009). A incidência de pneumonia nosocomial induzida pela VM em crianças indianas com faixa etária entre um mês a 12 anos de idade foi de 36,2%, sendo que a permanência em VM por um período superior a quatro dias aumenta o risco de pneumonia nosocomial associada ao suporte ventilatório (AWASTHI et al., 2013).

A VM é rotineiramente utilizada em UTIP, na qual 30 – 64% dos pacientes admitidos necessitam de suporte ventilatório. Fatores que requerem a utilização da ventilação incluem cianose por doença cardíaca congênita, insuficiência respiratória, doença respiratória crônica, obstrução das vias respiratórias superiores e doença reativa das vias respiratórias (KHEMANI et al., 2009). As medições de pressão parcial

de oxigênio ou dióxido de carbono, pH e saturação periférica de oxigênio arterial são comumente utilizadas em doenças respiratórias agudas e crônicas (ZAVORSKY et al., 2007), sendo a gasometria arterial considerada padrão-ouro para avaliação da oxigenação, ventilação e estado ácido-básico do paciente em VM (TAVAKOL et al., 2013).

Dentre os parâmetros que devem ser ajustados para otimizar o suporte ventilatório e a oxigenação tecidual estão o volume corrente (VC), FiO_2 e pressão expiratória positiva final (PEEP). O VC controla o volume de gás insuflado nas vias respiratórias. A inspiração e a entrada de uma mistura de gases para os pulmões ocorrem devido à geração de um gradiente de pressão entre as vias aéreas superiores e o alvéolo. Nesta mistura de gases controla-se a FiO_2 necessária para obter uma PaO_2 adequada (CARVALHO; JUNIOR; FRANCA, 2007).

A PEEP mantém a capacidade funcional residual acima do volume final ao longo do ciclo do ventilador, prevenindo a hiperdistensão, minimizando o colapso alveolar repetido e reexpansão, limitando lesões relacionadas a espécies reativas de oxigênio devido às elevadas concentrações de oxigênio inspirado. A abordagem para reduzir a lesão pulmonar inclui quantidades relativamente generosas de PEEP, baixos VC e hipercapnia permissiva, a fim de limitar o número de ciclos respiratórios a cada minuto (CORNFIELD, 2013).

Em adultos admitidos na UTI sem doença pulmonar submetidos à VM em diferentes estratégias ventilatórias, convencional (10-12 mL/kg) ou protetora (5-7 mL/kg), aqueles com estratégia convencional apresentaram concentrações significativamente maiores de TNF- α e IL-8 no lavado bronco alveolar na admissão e após 12 horas de permanência na UTI, sugerindo que o uso de VC menores pode limitar a inflamação pulmonar induzida pela VM (DE OLIVEIRA et al., 2010).

Importante ressaltar a escassez de estudos nacionais em pacientes pediátricos que avaliam a inflamação induzida pela VM. A Tabela 2 apresenta a descrição de estudos que avaliaram a concentração de marcadores inflamatórios associados à VM na ausência de doença pulmonar.

Tabela 2 - Estudos que avaliaram a associação dos marcadores inflamatórios com VM em pacientes sem doença pulmonar prévia

| Autor e ano | (n) | Delineamento | Sujeitos | Variáveis | Resultados* |
|--------------------------------|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bohrer et al, 2010 | 19 | Coorte prospectivo | Neonatos pretermos na UTIP em VM antes da intubação e 2 horas após | IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α | \uparrow TNF- α , IL-1 β , IL-8 e \downarrow IL-10 2 horas após intubação |
| De Oliveira et al, 2010 | 20 | Coorte prospectivo | Adultos em UTI sem doença pulmonar prévia em VM convencional ou protetora | IL-8, TNF- α | \uparrow IL-8 e TNF- α no lavado broncoalveolar na VM convencional |
| Bose et al, 2013 | 726 | Coorte prospectivo | Neonatos pretermos na UTIP em VM inferior a 7 dias ou 7-13 dias ou por mais de 14 dias | IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1 | \uparrow IL-1 β , TNF- α , IL-8 e MCP-1 na VM superior a 14 dias vs. a inferiores a 7 dias |

*apenas resultados significativos ($p < 0,05$). IL, interleucina; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos 1; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; VM, ventilação mecânica; UTI, unidade de terapia intensiva; UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica

Quanto à inflamação induzida pela VM, pacientes recém nascidos pretermos admitidos na UTIP com necessidade de VM apresentaram aumento significativo nas concentrações séricas de TNF- α , IL-1 β , IL-8 e redução significativa nas concentrações de IL-10 após 2 horas sob ventilação mecânica (BOHRER et al., 2010). Assim como, neonatos pretermos em VM prolongada caracterizada por mais de 7 dias apresentaram aumento significativo das concentrações de IL-1 β , TNF- α , IL-8, dentre outros parâmetros inflamatórios, comparado aqueles em VM por período inferior a 7 dias. Entretanto, aqueles ventilados por 7-13 dias apresentaram inflamação sistêmica próxima aos ventilados por 14 dias (BOSE et al., 2013).

2.4 ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE

O perfil metabólico e inflamatório no paciente pediátrico grave é caracterizado pelo aumento sérico de insulina, glucagon, cortisol, catecolaminas e citocinas pró-inflamatórias. O acréscimo nas concentrações dos hormônios contra regulatórios induzem a resistência periférica à insulina e ao hormônio do crescimento, resultando em catabolismo das reservas endógenas de proteínas, glicogênio e gorduras para disponibilizar substratos intermediários essenciais e energia necessária para suprir as necessidades de calorias e micronutrientes durante a resposta ao estresse metabólico (MEHTA; DUGGAN, 2009).

A resposta metabólica neuroendócrina ao estresse agudo é caracterizada como bifásica, a fase de fluxo (do inglês, *ebb phase*) inicial hipometabólica, seguida da fase de refluxo (do inglês, *flow phase*) hipermetabólica, na qual o aumento das citocinas e dos hormônios contra-reguladores associados à resistência a insulina e ao hormônio do crescimento, favorecem o catabolismo muscular com objetivo de disponibilizar aminoácidos livres como substrato para a resposta inflamatória e reparação tecidual (MEHTA, 2015). Apesar do estado catabólico, os pacientes pediátricos graves podem apresentar redução na demanda energética devido ao uso de sedação e agentes analgésicos, o que contribuem para diminuição da taxa metabólica basal, especialmente se o paciente estiver em VM (SILVA et al., 2013).

A desnutrição proteica-energética é caracterizada por depleção de proteína corporal, depósitos de gordura e queda nas concentrações de proteínas séricas. Comum em crianças com idade inferior a dois anos e em pacientes com doenças mais graves, está associado ao aumento da mortalidade e morbidade (PRIETO; CID, 2011). Pacientes pediátricos desnutridos com infecção bacteriana apresentaram maior produção de IL-4 e IL-10 e redução da produção de IL-2 e IFN- γ pelos linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ em relação aos pacientes pediátricos eutróficos independente da presença de infecção (RODRÍGUEZ et al., 2005).

Pacientes pediátricos desnutridos hospitalizados apresentaram significativa redução do escore-z peso para idade (z-P/I), índice de massa corporal (IMC), CB e DCT em comparação aos pacientes eutróficos ($p < 0,05$ para cada medida), bem como redução nas concentrações de IL-6 ($p < 0,001$) e IL-8 ($p = 0,0024$), sugerindo que a desnutrição pode comprometer a resposta imunológica e aumentar a susceptibilidade a infecções (MARGINEAN et al., 2013).

Em pacientes pediátricos a desnutrição está associada a alterações fisiológicas, desequilíbrio de micronutrientes, disfunção gastrointestinal e comprometimento da imunidade celular, da função fagocítica e do sistema complemento. O aumento da demanda energética secundária a resposta ao estresse metabólico causado pela doença, erro na prescrição nutricional e falha na administração adequada de nutrientes são fatores responsáveis pela subsequente piora do estado nutricional de crianças admitidas na UTIP (MEHTA; DUGGAN, 2009).

Estudo de coorte prospectivo que acompanhou pacientes pediátricos avaliados no momento da admissão na UTIP observou que a desnutrição associou-se à maior duração da VM (OR 1,76; IC95% 1,08-2,88; $p=0,02$) e foi considerada fator de risco para permanência na UTIP em análise univariada ($p=0,044$), porém não em análise multivariada (MENEZES; LEITTE; NOGUEIRA, 2012). As principais causas relatadas à necessidade de admissão na UTIP associada ao suporte ventilatório foram a falência respiratória, cardiocirculatória e neurológica, na qual a desnutrição tornou-se fator influente estatisticamente apenas entre as doenças respiratórias (MOTA et al., 2002).

A desnutrição promove perda de massa muscular diafragmática e compromete a função da musculatura respiratória, o que resulta na redução da ventilação pulmonar e dificulta a suspensão da VM. Ainda, a desnutrição reduz a produção de surfactante, a síntese de proteínas e colágeno necessários à reparação do parênquima pulmonar, e a imunocompetência, fatores que favorece a aderência de bactérias ao epitélio pulmonar e consequente colonização bacteriana (LEITE, 2005).

Apesar da alta prevalência de desnutrição nos pacientes pediátricos graves, a presença de obesidade deve ser considerada, devido ao aumento da obesidade na população infantil, com prevalência de 13% no pacientes pediátricos graves norte-americanos (MARTINEZ et al., 2015). A obesidade está associada à comorbidades, tais como, diabetes, hiperlipidemia, apneia do sono, hipercapnia, insuficiência cardíaca congestiva e esteatose hepática não alcoólica, o que pode comprometer a resposta metabólica à doença crítica (DICKERSON; DROVER, 2011).

No paciente pediátrico hospitalizado, a obesidade está associada ao aumento no risco de mortalidade, especialmente em casos de admissão na UTIP, câncer e transplantes (BECHARD et al., 2013). Estudos que avaliam a associação entre obesidade e desfechos clínicos ainda apresentam dados controversos. Estudos com pacientes pediátricos graves com diferentes diagnósticos clínicos, a obesidade foi associada

com aumento da permanência hospitalar e redução na probabilidade de sobrevivência (PATEL et al., 2010; CARROLL et al., 2006; SRINIVASAN et al., 2010). No entanto, em coorte retrospectiva com população heterogênea de pacientes pediátricos graves não foi observado associação entre obesidade e desfechos clínicos (GOH et al., 2013).

2.4.1 Avaliação do estado nutricional no paciente pediátrico grave

Métodos bioquímicos e antropométricos têm sido utilizados na avaliação do estado nutricional de pacientes pediátricos graves (SKILLMAN; MEHTA, 2012; MEHTA; DUGGAN, 2009).

Parâmetros antropométricos usualmente utilizados na avaliação de pacientes pediátricos graves incluem o peso, comprimento/estatura, IMC, perímetro cefálico (PC), CB, DCT e circunferência muscular do braço (CMB), os quais são avaliados pelos escore-z de acordo com o sexo e idade a partir dos gráficos de crescimento ou valores de referência. Devido à instabilidade desta população, importante considerar possíveis limitações destes métodos, uma vez que alterações nos fluidos corporais podem comprometer a veracidade dos resultados obtidos. No entanto, avaliações antropométricas periódicas são necessárias para avaliar e monitorar o estado nutricional durante o curso da doença (METHA et al., 2013).

A albumina é um parâmetro amplamente utilizado na avaliação do estado nutricional por sua alta especificidade. No entanto, por possuir meia vida plasmática longa, que varia entre 14 a 20 dias, apresenta baixa sensibilidade a alterações agudas, o que a compromete como indicador imediato do estado nutricional (PRIETO; CID, 2011; MEHTA; DUGGAN, 2009). Além de sofrer influência dos fluidos corporais, pode ser alterada também pela infusão de albumina, desidratação, sepse, trauma e disfunção hepática, o que independe do estado nutricional, portanto, sua aplicação e interpretação como indicador do estado nutricional no paciente pediátrico grave deve ser realizada com cautela (METHA; DUGGAN, 2009).

Pacientes pediátricos graves com hipoalbuminemia apresentam maior PRISM (12,9 vs. 7,5; $p < 0,001$), maior permanência na UTIP (13,8 dias vs. 6,7 dias; $p < 0,001$), maior probabilidade desenvolver insuficiência respiratória com necessidade de VM (84,8% vs. 28,8%; $p < 0,01$), maior tempo em VM (10,6 dias vs. 2,82 dias; $p < 0,001$), progressão para síndrome da disfunção múltipla de órgãos (87,8% vs. 16,2%; $p < 0,001$) e maior risco de mortalidade (25,6% vs. 17,7%)

comparado aos pacientes com concentrações adequadas de albumina (TIWARI et al., 2014).

A pré-albumina é uma glicoproteína de síntese hepática, liga-se a proteína ligadora de retinol e está envolvida no transporte de tiroxina e retinol. Possui meia vida entre 24 – 48 horas e reflete alterações agudas do estado nutricional. Sua concentração é afetada na doença hepática e renal. Facilmente dosada na maioria dos hospitais, é um bom marcador do *pool* proteico visceral (MEHTA; DUGGAN, 2009). Apresenta alta relação com a avaliação nutricional detalhada e alta sensibilidade/especificidade comparada à avaliação subjetiva global e ao índice prognóstico inflamatório e nutricional, sendo um marcador viável e confiável na avaliação do estado nutricional de pacientes hospitalizados (DEVOTO et al., 2006).

Variações na concentração de pré-albumina podem ser observadas em menos de sete dias após dieta inadequada e apresenta boa correlação com o balanço nitrogenado, sendo um parâmetro na monitoração, realimentação e evolução do estado nutricional em pacientes pediátricos graves (PRIETO; CID, 2011).

A presença de doenças com resposta aguda positiva, assim como, a redução da infusão da TN, reduzem as concentrações de pré-albumina. A adequação da necessidade nutricional aumenta as concentrações de pré-albumina em 1 mg/dL ao dia (DEVOTO et al., 2006). Concentração sérica de PCR abaixo de 2 mg/dL tem sido associada com o metabolismo anabólico, evidenciado pelo aumento dos níveis séricos de pré-albumina (LETTON et al., 1995).

A inflamação reduz as concentrações de pré-albumina, que se normalizam com a resolução da resposta inflamatória aguda, sendo inversamente relacionada à PCR. A redução das concentrações de pré-albumina associados à elevação das concentrações de PCR indicam aumento da gravidade da injúria (MEHTA; DUGGAN, 2009). Pacientes pediátricos com idade entre 1 mês a 210 meses internados em UTIP, diagnosticados com SIRS apresentaram maiores concentrações de triglicerídeos e marcadores inflamatórios, tais como, PCR, IL-6, IL-10 e menores concentrações de transferrina e pré-albumina, comparado aos pacientes admitidos na UTIP sem diagnóstico de SIRS (BRIASSOULIS; VENKATARAMAN; THOMPSON, 2010).

A relação PCR/albumina por ser de fácil aplicabilidade e baixo custo tem sido utilizada para auxiliar no diagnóstico e no risco inflamatório-nutricional de pacientes graves (CORRÊA et al., 2002; RANZANI et al., 2013), assim como a relação PCR/pré-albumina, uma

vez que alterações na PCR podem justificar 30% da variação de pré-albumina (DAVIS et al., 2012).

2.5 TERAPIA NUTRICIONAL NO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE

A TN ideal visa conservar ou restaurar a massa proteica corporal e fornecer quantidades adequadas de energia (WEIJS et al., 2011). Embora a TN seja, muitas vezes, intervenção secundária à morbidade aguda responsável pela admissão do paciente na UTIP, o fornecimento de uma nutrição adequada, que objetiva evitar o catabolismo e prevenir a hipoalimentação, bem como a hiperalimentação, é fundamental para a evolução do paciente. A oferta de TN adequada é um desafio, uma vez que restrições de líquidos, intolerâncias digestórias e interrupção da TN para procedimentos diagnósticos e terapêuticos são ocorrências comuns, assim como, a dificuldade em estimar corretamente as necessidades nutricionais dos pacientes pediátricos graves (KYLE; JAIMON; COSS-BU, 2012; MEHTA et al., 2012).

A via enteral deve ser priorizada, desde que as funções intestinais estejam preservadas, por auxiliar na manutenção da barreira intestinal e reduzir o risco de infecções, inclusive pneumonia. Para crianças com doenças pulmonares o uso de fórmulas ricas em gorduras deve ser priorizada, pois elevadas concentrações de carboidratos, bem como o uso de aminoácidos de cadeia ramificada, estão associados com aumento na produção de dióxido de carbono (VCO_2) na SARA (SAHARAN; LODHA; KABRA, 2011).

Estudo retrospectivo que avaliou a administração tardia da TN em 200 pacientes em UTIP observou que a nutrição enteral (NE) foi administrada em 57,5% (n=115) dos pacientes com tempo mediano de 5 dias para iniciação. A mediana da duração da NE para atingir as necessidades energéticas foi 8,5 dias, cuja adequação ocorreu em apenas 11% (n=22) dos pacientes (LEE et al., 2013).

A nutrição adequada em pacientes pediátricos graves com SARA visa modular a inflamação sistêmica avaliada pela produção de citocinas, melhorar as defesas antioxidantes, preservar a integridade do epitélio intestinal e prover suporte durante a fase hipermetabólica, minimizando o catabolismo e reduzindo o risco de desnutrição proteico-energética. Evitar a hipo ou hiperalimentação proporciona uma distribuição adequada de macro e micronutrientes sem contribuir para exacerbações e declínio da função pulmonar (VERGER et al., 2004).

A exata determinação do requerimento nutricional parece ser essencial, uma vez que a adequação do suporte e estado nutricional demonstra otimizar o prognóstico e estabilidade fisiológica. Devido às alterações dinâmicas no metabolismo energético de pacientes pediátricos graves, a calorimetria indireta (CI) é considerada padrão ouro na determinação da necessidade energética. Equações preditivas, clinicamente mais viáveis, comparadas à CI, não predizem com a acurácia as necessidades nutricionais e tendem, em sua maioria, superestimar-las (SION-SARID et al., 2013).

A equação proposta por Schofield (1985) estima a taxa de metabolismo basal de pacientes pediátricos conforme faixa etária, sexo, peso e altura (Quadro 2), tornando-se uma ferramenta viável na prática clínica.

Quadro 2 - Equação proposta por Schofield (1985) para estimar a taxa de metabolismo basal de pacientes pediátricos

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 3 anos de idade |
| Meninos: $0,0007 \times (\text{peso em kg}) + 6,349 \times (\text{altura em m}) - 2,584$ |
| Meninas: $0,068 \times (\text{peso em kg}) + 4,281 \times (\text{altura em m}) - 1,730$ |
| 3 – 10 anos de idade |
| Meninos: $0,082 \times (\text{peso em kg}) + 0,545 \times (\text{altura em m}) + 1,736$ |
| Meninas: $0,071 \times (\text{peso em kg}) + 0,677 \times (\text{altura em m}) + 1,553$ |
| 10 – 18 anos de idade |
| Meninos: $0,068 \times (\text{peso em kg}) + 0,547 \times (\text{altura em m}) + 2,157$ |
| Meninas: $0,035 \times (\text{peso em kg}) + 1,948 \times (\text{altura em m}) + 0,837$ |

A necessidade energética estimada por meio da equação proposta por Schofield, em comparação à CI, subestimou a necessidade energética nos pacientes pediátricos graves desnutridos em VM (-251 ± 186 kcal/dia; $p < 0,05$) comparado aos não desnutridos, entretanto, quando estimada pelas equações de White e Meyer não houve diferença significativa com a CI, independente do estado nutricional. Os autores sugerem o uso de equações específicas aos pacientes pediátricos graves para estimar a necessidade energética com o intuito de evitar a hiperalimentação (BRIASSOULIS et al., 2014).

Estudo de revisão sistemática que avaliou a quantidade de energia e proteína necessária para manter balanço nitrogenado neutro em pacientes pediátricos graves em VM demonstrou que o mínimo necessário para manter balanço nitrogenado neutro foi 57 kcal/kg/dia e 1,5 g/kg/dia de proteínas, no entanto, os autores ressaltam a importância de mais ensaios clínicos com metodologia uniforme para avaliar o efeito

da oferta de energia e proteínas no balanço nitrogenado, massa corporal magra e desfechos clínicos em pacientes pediátricos em VM (BECHARD et al., 2012).

Em relação às estimativas das necessidades energéticas de pacientes pediátricos graves, as recomendações da DRIs (do inglês, *Dietary Reference Intake*) foram superiores ao valor mínimo mediano necessário de 58 kcal/kg/dia obtido por CI para manter o balanço energético neutro, o que pode favorecer a hiperalimentação. Quanto ao requerimento proteico de pacientes pediátricos graves em VM, as recomendações de proteínas da Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN) foram superiores, enquanto às DRIs inferiores ao mínimo mediano necessário equivalente a 1,5 g/kg/dia para manter o balanço nitrogenado neutro (CHAPARRO et al., 2015).

A hiperalimentação está associada com o aumento da VCO_2 , insuficiência respiratória e acúmulo hepático de triglicerídeos (SION-SARID et al., 2013). Pode comprometer a autofagia e a biogênese mitocondrial, e durante o estresse agudo pode induzir um fenótipo de deficiência autofágica e acentuar a insuficiente mitofagia contribuindo para a gravidade da condição clínica (SINGER, 2007).

Estudo de revisão que avaliou o uso de fórmulas enriquecidas com nutrientes imunomoduladores para adultos, dentre os quais ácidos graxos ômega-3, ácido gama-linolênico e antioxidantes, em pacientes pediátricos com SARA, concluiu que a literatura é limitada, inclusive quanto à disponibilidade de fórmulas pediátricas para essa finalidade e que as diferenças nas necessidades de fluidos e proteínas pode impossibilitar o uso de fórmulas para adultos na população pediátrica (HAMILTON; TROBAUGH, 2011). O uso de fórmulas enterais enriquecida com ácidos graxos ômega-3 em pacientes pediátricos com SARA pode ser recomendado (SKILLMAN; WISCHMEYER, 2008), no entanto, a Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN) sugere que as fórmulas imunomoduladoras não devem ser recomendadas para uso de rotina em pacientes pediátricos graves (METHA; COMPHER; ASPEN, 2009).

Pacientes pediátricos graves com idade entre quatro semanas a 12 meses com insuficiência respiratória aguda secundária à bronquiolite por VSR com necessidade de VM receberam fórmula hipercalórica (1 kcal/mL) e hiperproteica (2,6g em 100 mL), no entanto, não apresentaram diferença significativa no tempo em VM e na permanência na UTIP entre aqueles que não receberam fórmula enriquecida (WAARDENDURG et al., 2009). Pacientes pediátricos graves que receberam NE precoce, definida como 25% das necessidades nas

primeiras 48 horas de admissão, apresentaram menor mortalidade em comparação aqueles que não receberam ($p=0,001$), no entanto, o tempo em VM e o tempo de permanência na UTIP não diferiu entre os grupos (MIKHAILOV et al., 2014).

Ao comparar os pacientes pediátricos graves com e sem NE observou-se tempo médio de permanência na UTIP e em VM significativamente menor ($p=0,001$ e $p=0,004$, respectivamente) nos pacientes sem NE, e aumento significativo da mortalidade nestes pacientes ($p=0,001$). Observou-se também decréscimo significativo no escore-z peso para idade (z-P/I) nos pacientes sem NE ($p<0,001$). As principais causas de atraso da NE foi sangramento gastrointestinal, seguido de alteração na motilidade intestinal e instabilidade hemodinâmica (LEE et al., 2013).

Em estudo retrospectivo com pacientes pediátricos graves, observou-se, nos primeiros 8 dias de permanência na UTIP que a média do consumo real de energia foi de $75,5\% \pm 56,7$ em relação à taxa de metabolismo basal, enquanto a real ingestão de proteínas atingiu $40,4\% (\pm 44,2\%)$ do requerimento proteico, sendo significativamente menor do que as recomendações propostas pela ASPEN. A oferta energética e proteica estavam inadequadas em 60% e 85% dos pacientes, respectivamente (KYLE; JAIMON; COSS-BU, 2012).

A inadequação no fornecimento de energia correlaciona-se com a ocorrência de complicações, incluindo SARA, infecções, disfunção renal, úlceras por pressão, necessidade de procedimentos cirúrgicos e mortalidade (WEIJS et al., 2011).

Em hospital terciário de Kuala Lumpur, Malásia, a prevalência de desnutrição no momento da admissão à UTIP em 2013 foi de 43,2% (22/53), no qual o tempo para início da TN, encaminhamento ao nutricionista, assim como, a frequência e duração das interrupções da TN foram associados positivamente com o déficit cumulativo de energia e proteína. A interrupção da TN devido aos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, sendo a extubação a causa mais frequente, contribui para o déficit cumulativo de energia e proteína, favorecendo a desnutrição (ABDUL MANAF et al., 2013).

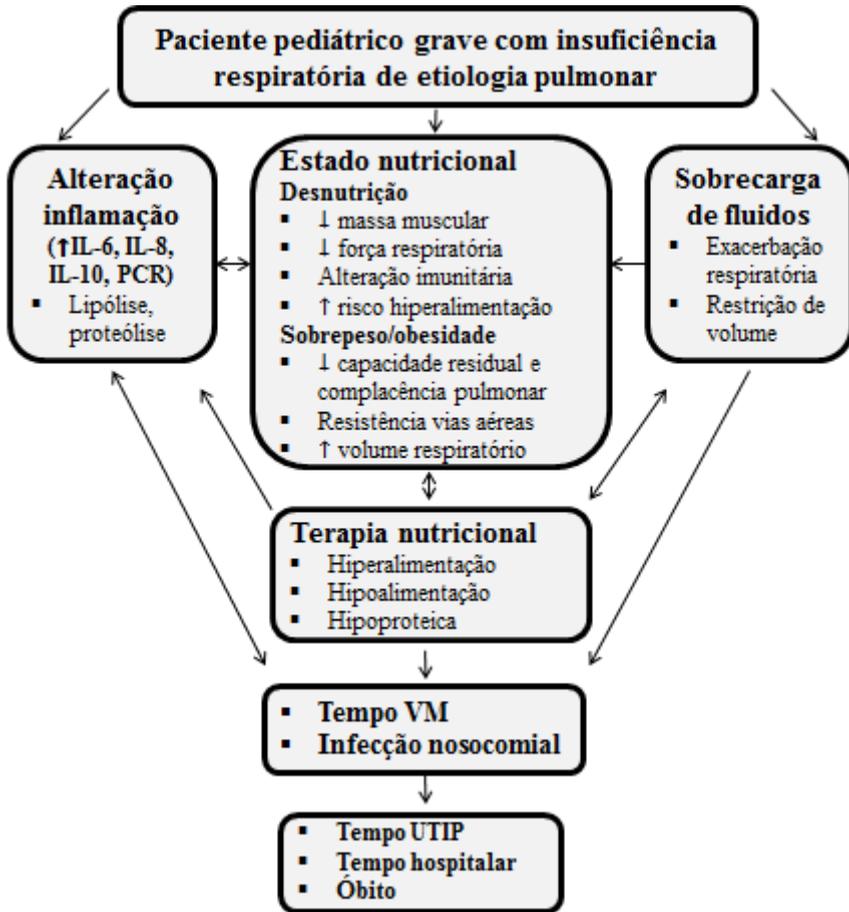
A TN enteral ou parenteral em pacientes sob suporte ventilatório é fundamental, no entanto, há dificuldade em manter um aporte energético e proteico adequado devido a restrições hídricas, intolerância e interrupção da terapia enteral para procedimentos, o que contribui para a privação energética e proteica, e favorece o agravamento ou desenvolvimento da desnutrição (MEHTA et al., 2012).

A reanimação com terapia de fluidos em condições associadas a distúrbios hemodinâmicos muitas vezes resulta em sobrecarga de líquidos. Após a estabilização hemodinâmica, além de prejudicar a TN por restrição de volume, o balanço hídrico positivo compromete o prognóstico do paciente grave, e está associado ao aumento da morbimortalidade respiratória. Balanço hídrico positivo $\geq 15\%$ em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória aguda está associado à piora da oxigenação, aumento do tempo em VM, maior permanência UTIP e hospitalar (ARIKAN et al., 2012).

Justificativa

A insuficiência respiratória aguda é caracterizada por processo inflamatório intenso, edema pulmonar e necessidade de VM, fatores associados a alterações das necessidades metabólicas, desequilíbrios no balanço hídrico e comprometimento do aporte energético e proteico adequado, os quais contribuem para o comprometimento do estado nutricional e do prognóstico do paciente pediátrico grave com insuficiência respiratória, conforme exposto na Figura 1. Desta maneira, a identificação de parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos que possam estar associados aos desfechos clínicos, tais como, tempo em VM, permanência na UTIP, ocorrência de infecção nosocomial, permanência hospitalar e mortalidade, pode auxiliar no tratamento e monitoramento de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar.

Figura 1 - Relação entre insuficiência respiratória, parâmetros nutricionais e inflamatórios no paciente pediátrico grave



Onde: IL, interleucina; PCR, proteína C-reativa; VM, ventilação mecânica; UTIP, unidade terapia intensiva pediátrica

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos com o tempo em VM de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em coorte de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar:

- Caracterizar os sujeitos;
- Avaliar prevalência das doenças pulmonares;
- Avaliar parâmetros inflamatórios por meio das concentrações séricas de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) por citometria de fluxo, PCR por imunoturbidimetria e razão PCR/albumina;
- Avaliar parâmetros nutricionais por meio da avaliação antropométrica, laboratorial e terapia nutricional
- Avaliar parâmetros ventilatórios, por meio do volume corrente, fração inspirada de oxigênio, pressão positiva expiratória final;
- Avaliar desfechos clínicos, tais como, tempo em ventilação mecânica, permanência na UTIP, permanência hospitalar, mortalidade, incidência de infecção nosocomial;
- Avaliar associação entre parâmetros nutricionais e inflamatórios e tempo em ventilação mecânica;
- Avaliar associação entre parâmetros nutricionais e inflamatórios e desfechos clínicos secundários (permanência UTIP, permanência hospitalar, mortalidade, incidência de infecção nosocomial).

4 HIPÓTESE

A hipótese alternativa está descrita a seguir:

- **Hipótese alternativa:** Parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos estão associados ao tempo em VM de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar.

5 SUJEITOS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de coorte, prospectivo, realizado entre agosto de 2013 a janeiro de 2015 na UTIP do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Florianópolis, Santa Catarina, hospital terciário referência em pediatria do estado.

5.2 SUJEITOS

Trata-se de pacientes pediátricos de ambos os sexos admitidos na UTIP do HIJG por insuficiência respiratória de etiologia pulmonar de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A amostragem foi não probabilística consecutiva por saturação temporal.

Critérios de inclusão: pacientes admitidos na UTIP por doença pulmonar conforme diagnóstico médico relatado em prontuário com necessidade de VM invasiva na admissão, permanência na UTIP por no mínimo 48 horas, faixa etária superior ou igual a um mês e inferior a 15 anos de idade.

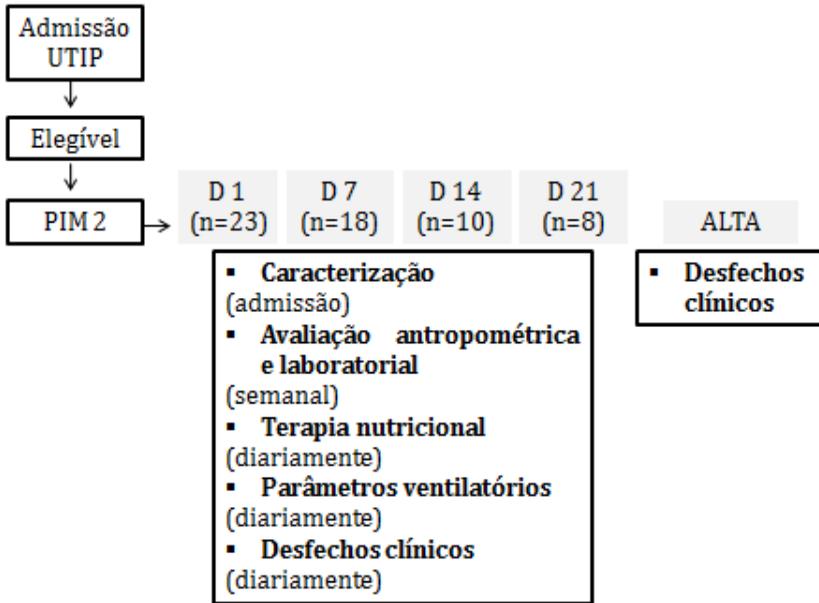
Critérios de exclusão: evolução a óbito em até 72 horas de internação na UTIP; pacientes com diagnóstico de doenças que alteram o sistema imunitário (inflamatórias, auto imune, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), insuficiência renal crônica, hepatopatias, diabetes mellitus, fibrose cística); síndrome de Down; queimados; politraumatizados; pós operatório; ventilação mecânica permanente; uso crônico/prévio de corticoides e/ou anti-inflamatórios não esteroidais.

A população do presente estudo representa uma subpopulação de estudo de coorte realizado no mesmo local e período. Estes pacientes compuseram o grupo de comparação, a fim de avaliar diferenças quanto à caracterização demográfica e clínica dos sujeitos avaliados. Os critérios de inclusão para a coorte original foram crianças de ambos os sexos com idade superior ou igual há um mês e inferior a 15 anos de idade, internados na UTIP por no mínimo 48 horas. Foram excluídos os pacientes em VM permanente e que evoluíram a óbito nas primeiras 72 horas de UTIP (GRIPPA, 2014).

5.3 PROTOCOLO DA PESQUISA

O recrutamento foi realizado nas primeiras 48 horas após a admissão na UTIP, selecionados conforme os critérios de inclusão/exclusão. Os participantes foram acompanhados semanalmente a partir da admissão até o 21º dia de internação ou até a alta da UTIP quando antes do 21º dia, conforme descrito na Figura 2.

Figura 2 - Descrição das variáveis avaliadas conforme protocolo do estudo



Onde: UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; PIM 2, índice prognóstico de mortalidade.

Os dados referentes à caracterização demográfica (registro hospitalar, data de nascimento, idade, sexo e data de admissão) e avaliação clínica (diagnóstico, dados do nascimento como peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer e idade gestacional) foram coletados no prontuário.

A coleta das amostras biológicas, para análises laboratoriais, foi realizada nos mesmos dias da avaliação antropométrica por profissionais treinados do laboratório Ciência Laboratório Médico Ltda[®],

Florianópolis, Santa Catarina (SC). As análises de albumina e PCR foram determinadas pelo laboratório prestador de serviços ao HIJG Ciência Laboratório Médico Ltda[®], Florianópolis, SC. As amostras foram armazenadas em soro, congelados em -80°C até a determinação das concentrações das citocinas, analisadas no Laboratório de Pesquisa em Imunologia do Programa de Pós Graduação em Farmácia/UFSC.

5.4 CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS

A caracterização demográfica e clínica foi realizada por meio da idade, sexo, diagnóstico da insuficiência respiratória, prematuridade (< 38 semanas) (ENGLE, 2004), coletados do prontuário.

O PIM 2 (SLATER; SHANN; PEARSON, 2003), presença ou não de SIRS e SARA e a razão PaO₂/FiO₂, foram considerados para caracterização clínica dos sujeitos estudados.

A SARA foi diagnosticada por hipoxemia conforme razão PaO₂/FiO₂ ≤ 200 (BERNARD et al., 1994). O volume-minuto respiratório (L/min/kg) foi obtido a partir do produto do primeiro volume corrente e frequência respiratória. Os dados foram coletados diretamente do prontuário no momento da admissão na UTIP.

5.5 ÍNDICE PROGNÓSTICO DE MORTALIDADE

O prognóstico de mortalidade foi avaliado por meio da pontuação do cálculo do PIM 2 proposto por SLATER; SHANN; PEARSON (2003). O cálculo do PIM 2 foi realizado no momento da admissão na UTIP (ANEXO C).

5.6 SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SIRS)

A SIRS foi diagnosticada conforme os critérios propostos por Goldstein et al., (2005) (ANEXO D), coletados diretamente do prontuário até as primeiras 48 horas de permanência na UTIP.

5.7 PARÂMETROS NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS

5.7.1 Antropometria

A avaliação antropométrica foi realizada nas primeiras 48h de admissão na UTIP e reavaliada semanalmente por até 21 dias.

O peso foi aferido, em gramas, por meio de uma balança pediátrica (Filizola® BP Baby, São Paulo, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,05 kg. O paciente foi posicionado deitado na balança portando o mínimo de roupas possíveis (WHO, 1995). Nas crianças maiores, no qual não é possível utilizar a balança pediátrica, a criança foi pesada no colo de um adulto, tirando o peso do mesmo do peso total obtido (ZAMBERLAN et al., 2011), na impossibilidade da aferição, foi utilizado o peso registrado no prontuário.

O comprimento foi aferido com antropômetro pediátrico (Caumaq®, Cachoeira do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil) com escala de precisão de 0,1 cm. A medida foi realizada com a criança deitada, em superfície plana e reta, com a cabeça e a planta do pé apoiadas no equipamento. O valor foi expresso em centímetros. Na impossibilidade de aferição do comprimento, para as crianças com idade superior a seis anos, o mesmo foi estimado por meio da altura do joelho conforme a fórmula proposta por Chumlea; Guo e Steinbaugh (1994) exposta no Quadro 3. A altura do joelho foi aferida com a criança em posição supina com o joelho o mais próximo possível do ângulo de 90° sendo medida a distância entre a patela e a planta do pé (CHUMLEA; GUO; STEINBAUGH, 1994).

Quadro 3- Fórmulas para cálculo da estimativa da estatura pela altura do joelho para crianças com idade superior a 6 anos

Meninos brancos: Estatura (cm) = 40,54 + (2,22 x altura do joelho em cm)

Meninas brancas: Estatura (cm) = 43,21 + (2,15 x altura do joelho em cm)

Meninos negros: Estatura (cm) = 39,60 + (2,18 x altura do joelho em cm)

Meninas negras: Estatura (cm) = 46,59 + (2,02 x altura do joelho em cm)

Fonte: Chumlea; Guo; Steinbaugh, 1994.

A partir do peso e comprimento/estatura foi calculado o IMC (kg/m^2). A CB e DCT foram aferidas de acordo com a metodologia proposta pela *World Health Organization* (WHO, 1995), considerando a população restrita ao leito. A CB (cm) foi aferida no ponto médio do braço, entre o olecrano e o acrômio, estando a criança deitada com os braços livres, sem que houvesse compressão dos tecidos moles, com auxílio de uma fita inelástica, flexível, graduada em cm, valores expressos em 0,1 cm (Cescorf, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil). A DCT (mm) foi mensurada na parte posterior do ponto médio do braço com o adipômetro Lange® (*Beta Technology Corporated* - Santa Cruz, Califórnia, EUA), com precisão de 0,5 mm. As aferições foram realizadas em triplicata, sendo adotado o valor mediano.

Os escores-z dos índices antropométricos foram calculados utilizando os gráficos de crescimento disponíveis nos programas propostos pela *WHO Anthro* (Genebra, Suíça) para as crianças com até 5 anos de idade. Para aquelas com idade superior a 5 anos utilizou-se os gráficos de crescimento do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2000) por meio do programa *Epi Info* (Georgia, EUA) (MEHTA et al., 2013). Para as crianças com idade inferior a 5 anos foram utilizados os índices antropométricos z-P/I, z-E/I e z-IMC/I (WHO, 2006). Para aquelas com idade entre 5 a 10 anos foram considerados os índices antropométricos z-P/I, z-E/I e z-IMC/I, enquanto nas crianças com idade superior a 10 anos utilizou-se apenas os índices z-E/I e z-IMC/I (CDC, 2000).

Para classificação do estado nutricional considerou-se o índice antropométrico z-IMC/I, no qual ≤ -1 indicativo de risco nutricional/desnutrição, $z\text{-IMC/I} > -1 < +2$ como eutrofia e $z\text{-IMC/I} \geq +2$ como sobrepeso/obesidade. Foi considerado déficit de crescimento $z\text{-E/I} \leq -2$ (BECKER et al., 2014).

Quanto à CB e DCT, nas crianças com idade inferior a cinco anos foi avaliado o z-CB para idade (z-CB/I) e z-DCT para idade (z-DCT/I), conforme dados de referência da WHO (2007). Naquelas com idade superior a cinco anos, considerou-se os valores de referência propostos por Frisancho (1981) para z-DCT/I e z-CB/I. A área muscular do braço (AMB) foi calculada de acordo com a equação proposta por Gurney (1969): $AMB \text{ (cm}^2\text{)} = (CB - \pi \text{ PCT})^2/4\pi$. Para análise foi considerado o valor absoluto da AMB. O escore-z da AMB não foi calculado devido a faixa etária predominante inferior a um ano de idade.

Nos pacientes prematuros, idade gestacional inferior a 38 semanas, para avaliação nutricional foi utilizada a idade corrigida, obtida considerando a idade necessária para atingir idade gestacional de 40 semanas, até os dois anos de idade (ENGLE, 2004).

5.7.2 Terapia nutricional

A TN foi avaliada quanto à via de administração enteral (NE), parenteral (NP), mista (NE+NP) ou jejum nas primeiras 48 horas de admissão na UTIP. Nutrição precoce foi definida como início da TN em até 48 horas após admissão, avaliada a partir da hora e data de admissão na UTIP (MEYER et al., 2009).

Os pesquisadores não interviram na TN proposta pela equipe da UTIP do HIJG. Conforme rotina local, a meta de energia foi estimada por meio da equação proposta por Schofield (1985) acrescido do fator

estresse (1,2 a 1,3), sendo considerada como meta para prescrição. Entretanto, no presente estudo, para estimar a taxa de metabolismo basal, foi utilizado a equação de Schofield (1985), baseada em peso e altura, sem acréscimo do fator estresse (MEHTA et al., 2011), apresentada em kcal/kg/dia.

O cálculo da adequação entre a meta de energia e a energia infundida foi realizado a partir da equação $\% \text{Adequação} = \text{total infundido} \times 100 / \text{requerimento}$. Adequação $< 80\%$ foi considerada hipoalimentação, entre 80 e 110% adequada e $> 110\%$ hiperalimentação (BRIASSOULIS et al., 2014).

A meta proteica mínima foi baseada no requerimento mínimo de 1,5 g/kg/dia para manter o balanço nitrogenado neutro (CHAPARRO et al., 2015). A mesma equação foi utilizada para calcular a adequação entre a meta de proteínas e a proteína infundida. Adequação $< 80\%$ foi considerada hipoproteica e $\geq 80\%$ adequada (BRIASSOULIS et al., 2014).

O balanço cumulativo energético e proteico foram calculados a partir da média da soma da diferença entre a meta e o infundido nos primeiros sete dias de UTIP (CHAPARRO et al., 2015). O tempo necessário para atingir a meta de energia foi avaliado a partir do dia da admissão na UTIP até o primeiro dia em que a adequação energética atingiu 80% da necessidade (BRIASSOULIS et al., 2014). O mesmo procedimento foi adotado para a meta de proteínas. Foram avaliados os dados dos primeiros sete dias de internação na UTIP, considerando a média dos valores obtidos.

O balanço hídrico (mL/kg/24horas) foi coletado diretamente do prontuário do paciente, considerando a média dos primeiros três dias de internação na UTIP. A sobrecarga de fluidos foi considerada como balanço hídrico positivo ≥ 20 mL/kg/24horas (FLORI et al., 2011). O requerimento hídrico foi calculado de acordo com o peso corporal (kg) (HOLLIDAY; SEGAR, 1957). O cálculo da adequação entre o requerimento hídrico, o volume prescrito e o infundido foi realizado a partir da equação $\% \text{Adequação} = \text{total infundido} \times 100 / \text{requerimento}$ ou prescrito. Adequação $< 80\%$ foi considerado insuficiente, 80-110% adequado e $> 110\%$ excessivo (BRIASSOULIS et al., 2014). Foram avaliados os dados dos primeiros sete dias de internação na UTIP, considerando a média dos valores obtidos.

5.7.3 Avaliação laboratorial

Foram coletados 8 mL de sangue periférico (fracionada em duas amostras de 4 mL), após 4 horas de jejum, coletadas com scalp 23G (BD[®], Franklin Lakes, New Jersey, EUA) por um profissional treinado do laboratório Ciência Laboratório Médico Ltda[®], Florianópolis, Santa Catarina (SC), responsável pelas análises bioquímicas no HIJG, Florianópolis, SC. Os 4 mL destinados para as análises de albumina e PCR foram coletados em tubos seco com gel separador, analisadas no laboratório Ciência Laboratório Médico Ltda[®] imediatamente após a coleta.

Os 4 mL restantes foram destinados à análise das citocinas, coletadas em tubo seco com heparina para posterior centrifugação à 2200 rotações por minuto (rpm) durante 10 minutos em temperatura ambiente para obtenção do soro. Após a centrifugação, as alíquotas de 100 µL foram transferidas para tubos de plásticos com tampa (tipo *ependorfs*), devidamente identificados com nome da pesquisa, código e iniciais do sujeito e mantidos sob -80°C para posterior análise no Laboratório de Pesquisa em Imunologia (LAPI) do PPGF/UFSC.

5.7.3.1 Albumina

A determinação da albumina sérica foi realizada pelo equipamento automatizado QUIMISAT 450 (EBRAM Produtos Laboratoriais Ltda[®], São Paulo, Brasil). A técnica consiste na utilização do verde de bromocresol através do Kit Quimialb – Albumina (EBRAM Produtos Laboratoriais Ltda[®]), caracterizada pelo método colorimétrico no qual a albumina sérica em pH ácido de 4 reage com o reagente verde de bromocresol causando alteração na coloração de verde-amarelado para azul-esverdeado. Este complexo colorido formado é mensurado por espectrofotômetro a 630 nm e comparada a curva padrão para o cálculo da albumina sérica (DOUMAS; WATSON; BIGGS, 1997). Os valores inferiores a 3,3 g/dL foram considerados abaixo do recomendado (DURWARD et al., 2003).

5.7.3.2 Proteína C-reativa

A PCR foi analisada no soro através do equipamento automatizado QUIMISAT 450 (EBRAM Produtos Laboratoriais Ltda[®], São Paulo, São Paulo, Brasil) pelo método Imunoturbidimétrico Látex por meio do Kit Turb – PCR (EBRAM Produtos Laboratoriais Ltda[®],

São Paulo, São Paulo, Brasil). Os valores foram expressos em mg/L, sendo considerado dentro da normalidade os valores iguais ou inferiores a 6,0 mg/L (WALLACH, 1999).

5.7.3.3 Razão PCR/albumina

A razão PCR/albumina foi calculada a partir do resultado das concentrações de PCR e albumina (RANZANI et al., 2013). Os valores foram descritos em mg/L:g/dL.

5.7.3.4 Citocinas

A concentração sérica das citocinas foi determinada por citometria de fluxo BD FACS Verse™ (BD Biosciences, San Jose, Califórnia, EUA). As concentrações de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- α foram avaliadas por *Cytometric Bead Array* (CBA, do inglês) (BD Biosciences, San Jose, Califórnia, EUA), por meio do *kit Human Inflammatory Cytokine* (BD Biosciences, San Jose, Califórnia, EUA) conforme protocolo indicado pelo fabricante.

As amostras foram descongeladas sob refrigeração, e em seguida, foi adicionado em cada amostra 25 μ L de uma mistura das seis *beads* testadas, previamente centrifugado por 5 minutos e em seguida ressuspenso em solução salina tamponada com fosfato contendo proteína e detergente fornecida pelo fabricante para obtenção de uma matriz semelhante ao plasma. Ainda foi adicionado às amostras 25 μ L de anticorpo secundário conjugado com o fluorocromo ficoeritrina (PE), e posteriormente, incubadas no escuro em temperatura ambiente por 3 horas. As amostras foram lavadas com o tampão de lavagem, em seguida homogeneizadas e centrifugadas. O sobrenadante foi desprezado e as amostras foram ressuspenso no mesmo tampão de lavagem.

A aquisição da amostra foi realizada no citômetro de fluxo BD FACS Verse™ (BD Biosciences, San Jose, Califórnia, EUA). O laser utilizado para excitar os fluorocromos foi o azul, o qual emite a luz em 488 nm. A determinação da concentração das citocinas foi realizada no software FCAP Array™ versão 3.1 (BD FACS Suite, San Jose, Califórnia, EUA). Os valores foram expressos em pg/mL.

5.8 VENTILAÇÃO MECÂNICA

Os parâmetros ventilatórios avaliados foram, VC (mL/kg), PEEP (cm/H₂O) e FiO₂ (%). Os dados foram obtidos a partir do registro no

prontuário do paciente pelo médico responsável. Considerou-se a média dos primeiros três dias de internação na UTIP (KHEMANI et al., 2009). A VM foi classificada de acordo com a estratégia ventilatória utilizada, considerado estratégia protetora volume corrente < 8 mL/kg e convencional volume corrente ≥ 8 mL/kg (SANTSCHI et al., 2010; JAGER et al., 2014). A média dos parâmetros ventilatórios nos primeiros sete dias de internação na UTIP foram avaliados a partir do registro no prontuário.

5.9 DESFECHOS

Os desfechos foram coletados diariamente no prontuário do paciente. O desfecho primário foi o tempo em VM, definido como o número de dias respirando com auxílio de ventilação mecânica invasiva (SCHOENFELD; BERNARD, 2002; RIZKALLA et al., 2014).

Os desfechos secundários foram os dias de internação na UTIP, infecção nosocomial e mortalidade. O tempo de permanência na UTIP vivo foi definido pelo número de dias da admissão na UTIP até a alta da unidade, sendo assim, os pacientes que evoluíram a óbito durante a permanência na UTIP não foram contabilizados (LEITE et al., 2013). Infecção nosocomial foi verificada na presença de pneumonia adquirida, infecção do trato urinário e infecções sanguíneas durante permanência na UTIP após 48 horas de admissão, coletadas diretamente do registro no prontuário do paciente pelo médico responsável (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008).

5.10 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HIJG e Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE: 15303913.9.0000.0121) (ANEXO E). Os participantes foram incluídos no estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APENDICE B) pelo responsável e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido pelas crianças (TALE), quando aplicável.

5.11 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2007[®]. A análise estatística dos dados foi realizada no programa

estatístico STATA[®] versão 11.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA). As variáveis categóricas foram descritas em medidas de frequência absoluta e relativa. As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil [IQR].

Inicialmente, o cálculo da amostra foi realizado com auxílio do programa STATA[®] versão 11.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA), por meio do comando *stpower cox*. No qual, adotou-se poder de 80% e valor α equivalente a 5%. Baseado em estudo prévio (GRIPPA, 2014) considerou-se uma razão de densidade de incidência de 2,73, isto é, os pacientes com comprometimento no índice P/I apresentaram aumento do risco em 173% para permanecer em VM. Prevalência de desnutrição de 27%, bem como presença de VM (desfecho primário) em 90% da amostra. O cálculo da amostra sugere N=80, com acréscimo de 25% para perdas e recusas, totalizando 100 pacientes.

As associações entre os parâmetros nutricionais, inflamatórios e desfechos clínicos foram realizados pelos testes de Mann-Whitney, Kruskal Wallis e Qui² Fisher conforme categorização das variáveis analisadas. A correlação entre a relação PCR/albumina e as citocinas foi avaliada por meio da correlação de Spearman. Para avaliar a diferença das concentrações das citocinas entre a admissão até o 14^o dia de UTIP foi realizado teste de Friedman.

Para avaliar a associação entre os parâmetros nutricionais, clínicos e o tempo em VM, foi realizada a regressão de Poisson bruta e ajustada para sexo, idade e índice PIM2, cujos valores expressos em razão da taxa de incidência, (IRR, do inglês *incidence rate ratios*) e IC95%. Para todas as análises, o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

6 RESULTADOS

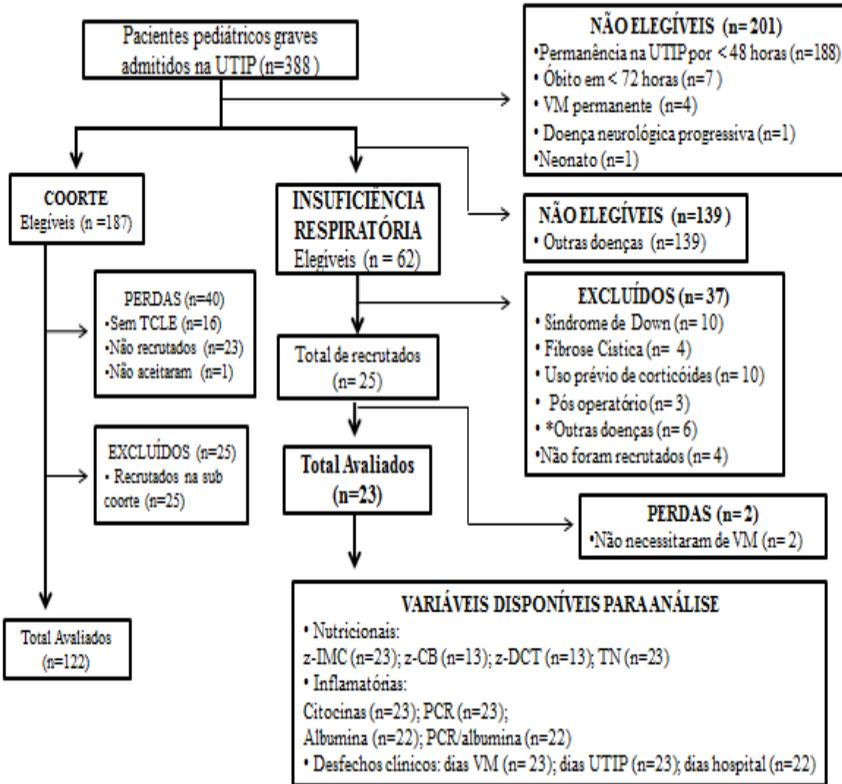
Características da população

Durante o período do estudo, 388 crianças e adolescentes foram admitidos na UTIP, dos quais 25 preencheram os critérios de elegibilidade e 23 foram incluídos no estudo. O detalhamento do recrutamento dos sujeitos estudados está descrito na Figura 1. Ressalta-se que as características dos pacientes com insuficiência respiratória que não necessitaram de VM invasiva, denominados como perdidas, não diferiram dos pacientes incluídos no estudo, exceto para o tempo de permanência hospitalar, o qual foi significativamente menor naqueles que não necessitaram de VM durante permanência na UTIP (29,5 [IQR 18; 47] dias vs. 10,5 [IQR 10; 11] dias; $p=0,03$).

A população apresentou idade mediana de 7,23 [IQR 3,0; 26,7] meses, sendo 15 pacientes (65,2%) do sexo masculino. A taxa de mortalidade mediana predita pelo PIM 2 foi de 1,7 [IQR 1,1; 11,7]%. O tempo mediano de VM foi 11 [IQR 6; 21] dias, a permanência vivo na UTIP foi 12,5 [IQR 7; 33] dias e a permanência hospitalar 29,5 [IQR 18; 47] dias. A incidência de mortalidade foi de 17,4% ($n=4$). Dezesete pacientes (74%) apresentaram SIRS no momento da admissão na UTIP. A SARA foi diagnosticada em 15 pacientes (65,2%), sendo que a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mediana foi 146 [IQR 111; 243]. As características clínicas e demográficas da população estudada estão descritas na Tabela 1.

Das admissões na UTIP por insuficiência respiratória aguda de etiologia pulmonar, 14 (60,9%) foram devido à pneumonia, 7 (30,4%) à bronquiolite e 2 (8,7%) devido à exacerbação de asma.

Figura 3 - Fluxograma de recrutamento de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), Florianópolis, Brasil entre agosto de 2013 a janeiro de 2015



Onde: *Outras doenças consideradas critérios de exclusão: cardiopatia (n= 2), hepatopatia (n= 2), lúpus eritematoso sistêmico (n= 1) e artrite juvenil (n= 1); TN: terapia nutricional; VM: ventilação mecânica; IMC: índice de massa corporal; CB: circunferência do braço; DCT: dobra cutânea tricipital; PCR: proteína C-reativa. N= 22, uma vez que até o momento do término da coleta de dados um paciente ainda internado.

Em relação aos parâmetros ventilatórios, foram observados valores medianos de VC 7,2 [IQR 6,4; 9,3] ml/kg, FiO₂ 63 [IQR 53; 78] % e PEEP 8 [IQR 5; 11] cm/H₂O. O volume-minuto respiratório mediano foi 0,05 [IQR 0,02; 0,07] L/min/kg.

Tabela 3 - Características demográficas e clínicas dos pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória admitidos na unidade de terapia intensiva pediátrica (N=23, exceto quando especificado)

| Parâmetros | Insuficiência respiratória | Grupo comparação (n=122) | P |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Idade (meses) | 7,23 [3,00; 26,7] | 46,47 [7,97; 118,07] | <0,001 ⁽¹⁾ |
| Meninos n (%) | 15 (65,2) | 74 (60,7) | 0,68 ⁽²⁾ |
| Prematuridade n (%) | 8 (44,4) | 13 (15,7) | 0,01 ⁽³⁾ |
| PIM 2 (%) | 1,7 [1,1; 11,7] | 5,15 [1,3; 18,2] | 0,22 ⁽¹⁾ |
| SIRS n (%) | 17 (74) | -- | -- |
| PaO ₂ /FiO ₂ [†] (n=21) | 145,9 [110,9; 243] | -- | -- |
| SARA n (%) | 15 (65,2) | -- | -- |
| Motivo internação n (%) | | -- | -- |
| Pneumonia | 14 (60,9) | | |
| Bronquiolite | 7 (30,4) | | |
| Exacerbação asma | 2 (8,7) | | |
| Estado nutricional ⁽⁵⁾ n (%) | | | 0,54 ⁽⁴⁾ |
| Risco/desnutrição | 10 (43,5) | 39 (35,1) | |
| Eutrofia | 10 (43,5) | 62 (55,9) | |
| Sobrepeso/obesidade | 3 (13) | 10 (9,0) | |
| Hipoalbuminemia n (%) | 20 (91) | 82 (71,3) | 0,14 ⁽²⁾ |
| PCR elevada n (%) | 19 (82,6) | 84 (75,7) | 0,47 ⁽²⁾ |
| Parâmetros ventilatórios | | | |
| VC (mL/kg) [†] (n=12) | 7,2 [6,4; 9,3] | -- | -- |
| FiO ₂ (%) | 63 [53; 78] | -- | -- |
| PEEP (cm/H ₂ O) | 8 [5; 11] | -- | -- |
| *Volume-minuto respiratório (L/min/kg) | 0,05 [0,02; 0,07] | -- | -- |
| Desfechos clínicos | | | |
| Dias VM [†] | 11 [6; 21] | 4 [2,0; 10,0] | <0,001 ⁽¹⁾ |
| Dias UTIP [†] vivo | 12,5 [7; 33] | 6 [3; 10] | <0,001 ⁽¹⁾ |
| Dias hospital [†] (n=22) | 29,5 [18; 47] | 22 [13; 39] | 0,08 ⁽¹⁾ |
| Infecção nosocomial n (%) [†] | 10 (43,5) | 28 (24,1) | 0,05 ⁽²⁾ |
| Mortalidade n (%) | 4 (17,4) | 22 (18,18) | 0,59 ⁽³⁾ |

Mediana [IQR]; ⁽¹⁾Mann Whitney; ⁽²⁾Qui²; ⁽³⁾Fisher; ⁽⁴⁾Kruskal-Wallis; ⁽⁵⁾z-IMC/I; PCR, proteína C-reativa; SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; VM, ventilação mecânica; IL, interleucina; SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; VC, volume corrente; PaO₂, pressão parcial de oxigênio; FiO₂, fração inspirada de oxigênio; PEEP, pressão expiratória positiva final; Infecção nosocomial, pneumonia associada a VM ou urinária ou sanguínea; *volume-minuto respiratório = VC x frequência respiratória; [†]dados ignorados.

A ocorrência de infecção nosocomial foi observada em 10 (43,5%) pacientes, dos quais 6 (60%) apresentaram pneumonia associada à VM, 2 (20%) infecção urinária e 2 pacientes (20%) infecção sanguínea.

Os sujeitos estudados apresentaram características específicas que os diferem dos demais pacientes admitidos na UTIP. Observa-se que os pacientes internados por insuficiência respiratória de etiologia pulmonar são mais novos ($p<0,001$), apresentam maior prevalência de prematuridade (44,4% vs. 15,7%; $p=0,01$), maior tempo em VM (11 [IQR 6; 21] dias vs. 4 [IQR 2,0; 10,0] dias; $p<0,001$) e maior permanência na UTIP (13 [IQR 7; 33] dias vs. 6 [IQR 3; 10] dias; $p<0,001$), em relação ao grupo comparação (Tabela 3).

A prevalência de prematuridade observada foi de 44,4% ($n=8$), no entanto, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros nutricionais e inflamatórios e desfechos clínicos avaliados entre os pacientes prematuros e não prematuros (Tabela 4).

Tabela 4 - Associação entre parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos e prematuridade ($n=23$)

| | Prematuridade ⁽¹⁾ ($n=9$) | A termo ($n=14$) | <i>p</i> |
|------------------------------|-------------------------------------------|------------------------|----------|
| z-IMC/I | -1,0 [-2,17; 0,86] | 0,3 [-1,11; 0,86] | 0,37 |
| z-CB/I [†] | -0,8 [-2,15; 1,24] | 0,6 [-1,43; 1,2] | 0,53 |
| z-DCT/I [†] | -1,8 [-3,67; 0,09] | -0,7 [-1,32; 0,76] | 0,35 |
| z-AMB/I [†] | 1,3 [1,27; 1,27] | -0,8 [-2,03; 0,13] | 0,31 |
| Dias em VM | 10 [6; 21] | 12 [8; 21] | 0,70 |
| Dias UTIP vivo | 11 [7; 39] | 13 [9; 33] | 0,92 |
| Dias hospital | 30 [18; 99] | 29 [18; 46] | 0,81 |
| Infecção nosocomial n (%) | 4 (44,4%) | 6 (42,9) | 0,63 |
| Mortalidade n (%) | 2 (22,2) | 2 (14,3) | 0,51 |
| Albumina (g/dL) | 2,9 [2,48; 3] | 2,7 [2,2; 3] | 0,52 |
| PCR (mg/L) | 51,4 [11,3; 56,6] | 24,5 [7,7; 48,7] | 0,52 |
| PCR/albumina (mg/L:g/dL) | 15,2 [3,9; 23,6] | 11,85 [2,6; 20,3] | 0,44 |
| IL-1 β (pg/mL) | 2 [0,51; 4,98] | 1,17 [0,27; 2,84] | 0,28 |
| IL-6 (pg/mL) | 93,97 [17,8; 176,2] | 68,88 [9,92; 323,9] | 0,72 |
| IL-8 (pg/mL) | 156,72 [82,28; 221,92] | 199,65 [71,35; 410,15] | 0,94 |
| IL-10 (pg/mL) | 8,28 [3,73; 32,19] | 11,74 [4,07; 26,49] | 0,94 |

Mediana [IQR]; ⁽¹⁾IG < 38 semanas; Mann-Whitney; [†]dados ignorados; PCR, proteína C-reativa; IL, interleucina; VM, ventilação mecânica; UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; CB, circunferência do braço; AMB, área muscular do braço; DCT, dobra cutânea tricipital; IMC, índice de massa corporal

Parâmetros Nutricionais

Na admissão, a mediana do índice z-IMC/I foi -0,02 [IQR -1,42; 1,08]. Dez pacientes (43,5%) apresentaram risco nutricional/desnutrição, 10 (43,5%) eutrofia e 3 (13%) sobrepeso/obesidade acordo com z-IMC/I. A mediana do índice antropométrico z-E/I foi -2,06 [IQR -3,96; 0], a partir do qual foi observado déficit de crescimento em 12 pacientes (52,2%).

Em relação aos demais parâmetros antropométricos, indicativos das reservas somáticas, observaram-se valores medianos de z-CB/I 0,55 [IQR -2,15; 1,30] e z-DCT/I -0,99 [IQR -2,27; 0,76]. O valor mediano da AMB foi 10,8 [IQR 6,8; 16,3] mm, sendo significativamente menor nos pacientes com insuficiência respiratória comparado aos demais pacientes (10,8 [IQR 6,8; 16,3] mm vs. 16,27 [IQR 10,45; 22,35] mm; $p=0,01$). Não foi possível aferir a CB, DCT e AMB em quatro pacientes devido à instabilidade hemodinâmica, presença de edema e acesso ou curativos no ponto anatômico.

Quanto ao parâmetro bioquímico, a concentração mediana de albumina foi 2,8 [IQR 2,4;3,0] g/dL, sendo que 20 pacientes (91%) apresentaram hipoalbuminemia na admissão na UTIP.

Terapia Nutricional (TN)

Em relação à TN, suas principais características podem ser observadas na Tabela 5. A TN foi precoce em 21 pacientes (91,3%), com predomínio da via enteral, em sua maioria pós-pilórica.

A necessidade energética mediana foi 49,18 [IQR 45; 52,32] kcal/kg/dia, a prescrição energética mediana foi 64,6 [IQR 52,25; 78,12] kcal/kg/dia e a infusão energética de 59,08 [IQR 36,72; 75,15] kcal/kg/dia, totalizando balanço energético cumulativo mediano de 182,6 [IQR -347,9; 417,05] kcal.

Considerando a necessidade proteica mínima de 1,5 g/kg de peso corporal, a necessidade proteica mediana foi 9 [IQR 5,37; 18] g/dia, a prescrição proteica mediana foi 1,49 [IQR 1,23; 1,97] g/kg/dia e a infusão proteica foi 1,31 [IQR 0,97; 1,71] g/kg/dia. O balanço proteico cumulativo mediano foi -1,9 [IQR -4,18; 1,2] g/kg.

Tabela 5 - Parâmetros da terapia nutricional nos primeiros sete dias e balanço hídrico nos primeiros três dias de UTIP de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória (N=23, exceto quando especificado)

| Parâmetros | Valores observados |
|-----------------------------------------------------|------------------------|
| TN precoce n (%) | 21 (91,3) |
| Via TN n (%) | |
| Enteral | 20 (86,8) |
| Parenteral | 1 (4,4) |
| Enteral + Parenteral | 1 (4,4) |
| Jejum | 1 (4,4) |
| Balanço hídrico (mL/kg/24h) | 35 [22,5; 49,3] |
| Requerimento hídrico (mL/dia) | 600 [358; 1100] |
| Volume prescrito (mL/dia) | 521 [282,9; 637,1] |
| Volume infundido (mL/dia) | 395,6 [250; 613,6] |
| Adequação requerimento/prescrito (%) | 69,5 [60,2; 82,3] |
| Adequação requerimento/infundido (%) | 63,2 [57,5; 72,6] |
| Adequação volume prescrito/infundido (%) | 86,1 [78,9; 96,4] |
| Necessidade energética (kcal/kg/dia) ⁽¹⁾ | 49,18 [45; 52,32] |
| Energia prescrita (kcal/kg/dia) | 64,6 [52,25; 78,12] |
| Energia infundida (kcal/kg/dia) | 59,08 [36,72; 75,15] |
| Balanço energético cumulativo (kcal) | 182,6 [-347,9; 417,05] |
| Adequação necessidade/infusão energia (%) | 105,3 [80,8; 130,71] |
| Necessidade proteica (g/dia) ⁽²⁾ | 9 [5,37; 18] |
| Prescrição proteica (g/kg/dia) | 1,49 [1,23; 1,97] |
| Infusão proteica (g/kg/dia) | 1,31 [0,97; 1,71] |
| Balanço proteico cumulativo (g/kg) | -1,9 [-4,18; 1,2] |
| Adequação necessidade/infusão proteica (%) | 79,03 [60,13; 103,61] |
| Distribuição percentual dos macronutrientes | |
| Carboidratos | 44 [40; 47] |
| Proteínas | 10 [7,3; 11,8] |
| Lipídeos | 42 [40; 48] |

Mediana [IQR]; TN, terapia nutricional; ⁽¹⁾Schofield (1985); ⁽²⁾1,5 g/kg/dia (Chaparro et al., 2015)

O requerimento hídrico mediano foi 600 [IQR 358; 1100] mL/dia, o volume prescrito pela TN (NE +NP) foi 521 [IQR 282,9; 637,1] mL/dia e o volume infundido 395,6 [IQR 250; 613,6] mL/dia, sem diferença significativa ($p>0,05$).

O volume mediano infundido pela TN contemplou 66% do requerimento hídrico, sendo que em quatro pacientes (17,4%) o volume infundido foi suficiente para suprir o requerimento hídrico. A adequação do volume prescrito e infundido pela TN foi 69,9% e 82,6%, respectivamente, inferior ao requerimento hídrico, sendo que não foi observada infusão superior ao volume prescrito.

O balanço hídrico mediano foi 35 [IQR 22,5; 49,3] mL/kg/dia, indicando sobrecarga de fluidos (> 20 mL/kg/24 horas) em 18 pacientes (78,3%).

Em relação à mediana da distribuição percentual dos macronutrientes provenientes da TN, 44 [IQR 47; 40] % das calorias foram provenientes de carboidratos, 10 [IQR 7,3; 11,8] % de proteínas e 42 [IQR 40; 48] % de lipídeos.

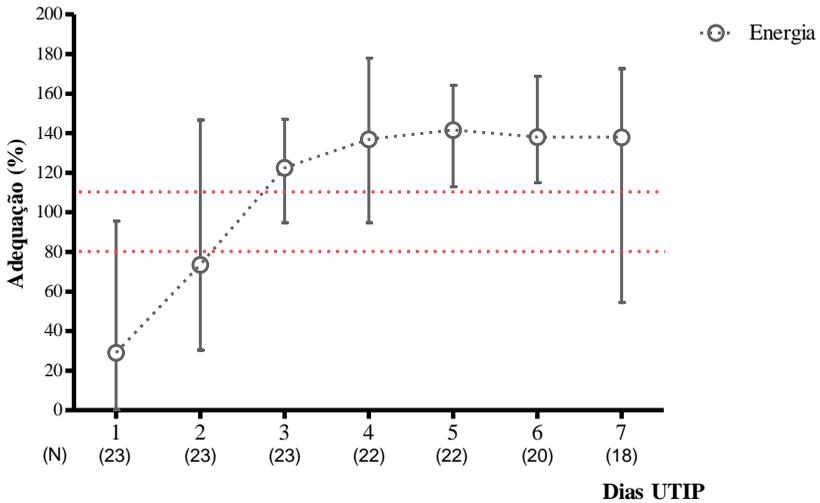
Não foi observada diferença significativa na distribuição percentual dos macronutrientes entre os pacientes hiperalimentados e aqueles não hiperalimentados. A infusão mediana de carboidratos foi (46,3 [IQR 38,5; 50,0] % vs. 48,0 [IQR 44,0; 48,5]%; $p=0,80$), de lipídeos (44,3 [IQR 40,0; 49,9] % vs. 42,0 [IQR 41,2; 47,8]%; $p=0,80$) e de proteínas (9,2 [7,3; 11,0] % vs. 10,0 [IQR 7,9; 11,8]%; $p=0,85$), respectivamente.

O tempo mediano necessário para atingir a meta de energia e proteína foi 3 dias, conforme observado na Figura 4.

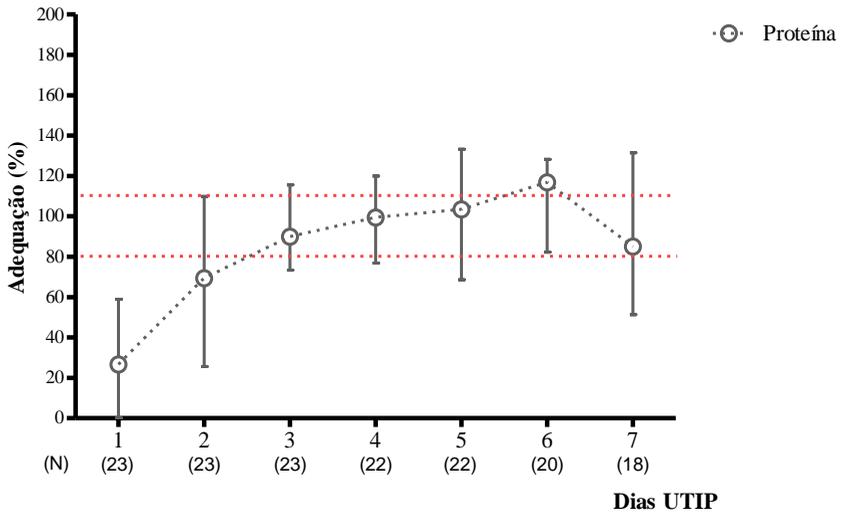
A oferta energética foi adequada em 8 (34,8%) pacientes, a hiperalimentação foi observada em 10 pacientes (43,5%) e a hipoalimentação em 5 pacientes (21,7%).

Em relação à necessidade proteica, 12 pacientes (52,2%) receberam aporte hipoproteico e 11 pacientes (47,8%) aporte adequado em proteínas, considerando o requerimento mínimo de 1,5 g/kg/dia necessário para a manutenção do balanço nitrogenado neutro.

Figura 4 - (4a) Adequação da meta de energia (4b) adequação da meta de proteína de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória durante os 7 primeiros dias de internação na UTIP (N=23)



(4a) Mediana [IQR]. %Adequação = total infundido x 100/requerimento.



(4b) Mediana [IQR]. %Adequação = total infundido x 100/requerimento.

Parâmetros Inflamatórios

A concentração sérica mediana da PCR foi 24,9 [IQR 9; 56,6] mg/L, sendo que em 19 pacientes (82,6%) a concentração de PCR estava elevada, indicando o processo inflamatório. A mediana da razão PCR/albumina foi 11,9 [IQR 3,75; 22] mg/L:g/dL.

As concentrações das citocinas séricas, na admissão, 7º dia e 14º dia de UTIP podem ser observadas na Tabela 4. As concentrações de TNF- α e IL-12p70 foram indetectáveis nas amostras dos pacientes.

Quanto à alteração das concentrações das citocinas ao longo da permanência na UTIP, foi observada redução das concentrações de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 no 7º dia de UTIP comparado a admissão, entretanto, foi observada elevação das mesmas no 14º dia comparado ao 7º dia de UTIP, conforme observado na Tabela 6.

Apesar da variabilidade da idade dos pacientes, o que poderia interferir na maturação do sistema imunitário e nas concentrações das citocinas, não foi observada diferença significativa nas concentrações de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 entre os pacientes com faixa etária < 2 anos e \geq 2 anos de idade.

Tabela 6 - Diferença da concentração sérica de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória entre a admissão, 7 dias e 14 dias de UTIP

| Citocinas | Admissão | 7º dia | 14º dia | <i>p</i> ⁽¹⁾ |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| IL-1β (pg/mL) | 1,39 [0,27; 3,14] | 1,01 [0; 2,2] | 0,57 [0; 2,07] | 0,07 |
| IL-6 (pg/mL) | 93,97 [9,92; 323,89] | 105,71 [8,52; 170,55] | 107,65 [37,09; 198,2] | 0,65 |
| IL-8 (pg/mL) | 156,72 [71,3; 410,1] | 90,96 [53,47; 278,77] | 178,97 [130,3; 885,78] | 0,06 |
| IL-10 (pg/mL) | 10,81 [3,73; 32,19] | 7,39 [3,09; 9,61] | 13,4 [2,14; 270,19] | 0,06 |

Mediana [IQR]; IL, interleucina; ⁽¹⁾Friedman.

Foi observada correlação positiva moderada entre a razão PCR/albumina e as concentrações de IL-6 ($r=0,41$; $p=0,05$), IL-8 ($r=0,42$; $p=0,05$) e IL-10 ($r=0,56$; $p=0,01$).

Associação entre parâmetros nutricionais e inflamatórios

Foram observadas diferenças significativas nos parâmetros inflamatórios sistêmicos de acordo com o estado nutricional. As

concentrações medianas de IL-1 β nos pacientes em risco nutricional/desnutrição foram 2,95 [IQR 1,33; 4,43] pg/mL e 0,45 [IQR 0; 1,39] pg/mL nos pacientes eutróficos ($p=0,01$). O mesmo foi observado em relação a IL-6, com concentração mediana de 129,67 [IQR 93,97; 286,15] pg/mL nos pacientes em risco nutricional/desnutrição e 9,92 [IQR 7,52; 19,03] pg/mL nos pacientes eutróficos ($p=0,001$) (Figura 5).

Figura 5 - Concentração sérica de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 (n=23) de acordo com o estado nutricional de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória (continua)

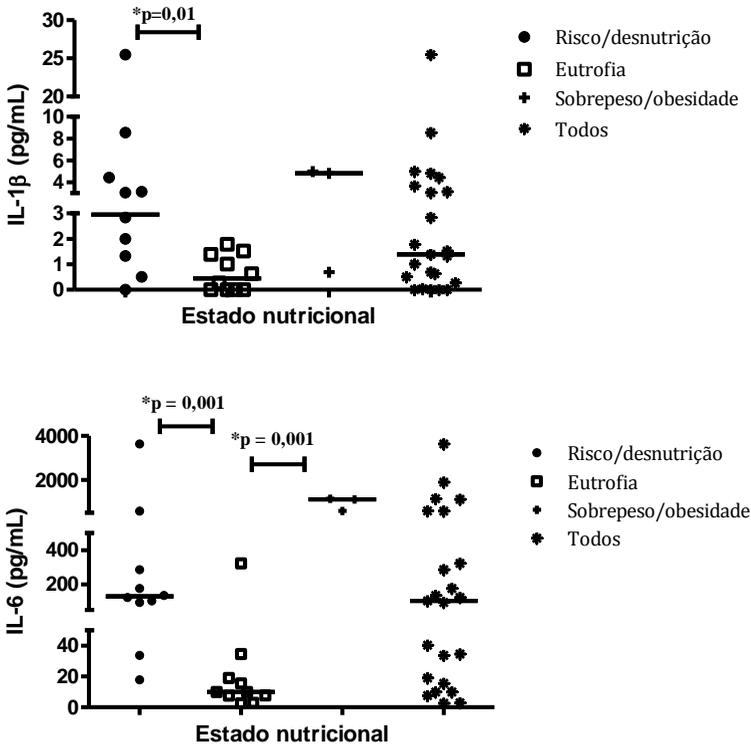
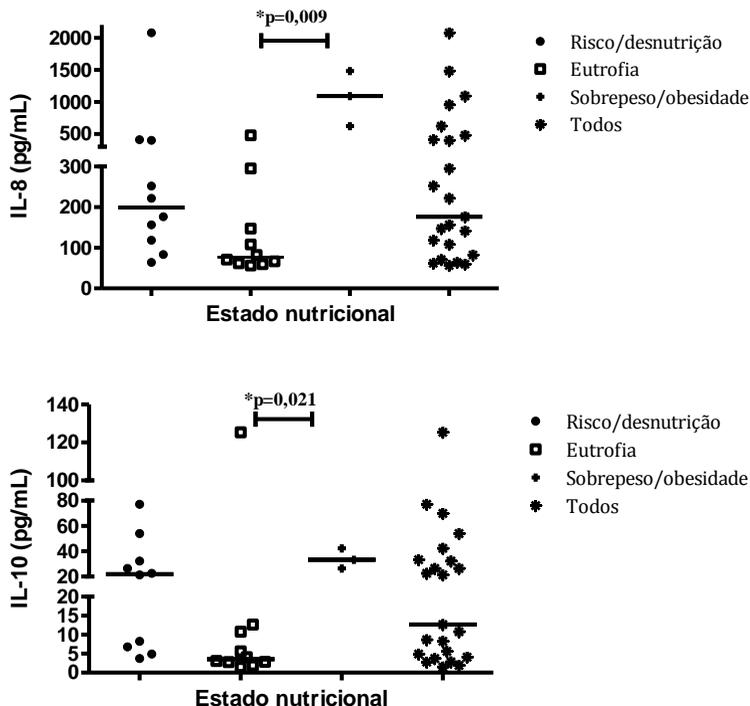


Figura 5 – (continuação) Concentração sérica de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 (n=23) de acordo com o estado nutricional de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória



Onde: IL, interleucina.

Da mesma maneira, as concentrações das citocinas foram maiores nos pacientes com sobrepeso/obesidade quando comparado aos eutróficos. A concentração mediana de IL-6 nos pacientes com sobrepeso/obesidade foi 1112,9 [IQR 588,5; 1141,9] pg/mL e 9,92 [IQR 7,52; 19,03] pg/mL nos eutróficos ($p=0,001$).

A concentração mediana da IL-8 nos pacientes com sobrepeso/obesidade foi 1091,5 [IQR 622,7; 1482,6] pg/mL nos eutróficos foi 76,81 [IQR 61,73; 147,2] pg/mL ($p=0,009$), enquanto a concentração mediana da IL-10 nos com sobrepeso/obesidade foi 33,26 [IQR 26,39; 42,3] pg/mL e nos pacientes eutróficos foi 3,58 [IQR 2,77; 10,81] pg/mL ($p=0,021$) (Figura 5).

Embora não significativo, a razão PCR/albumina apresentou comportamento semelhante ao das citocinas, variando de acordo com o estado nutricional. Os pacientes em risco/desnutrição apresentaram mediana de 13,7 [IQR 3,9; 23,6] mg/L/g/dL, os eutróficos de 11 [IQR 1,16; 13,6] mg/L/g/dL e os pacientes com sobrepeso/obesidade de 20,2 [IQR 10,3; 31,4] mg/L:g/dL ($p=0,244$).

Associação parâmetros nutricionais e inflamatórios com desfechos clínicos

Quando categorizados pelo estado nutricional, observa-se que os pacientes em risco/desnutrição apresentaram menores valores da AMB (mm), sugerindo maior comprometimento da massa muscular, em comparação aos eutróficos e aos com sobrepeso/obesidade.

O valor mediano da AMB nos pacientes em risco/desnutrição foi 6,7 [IQR 5,3; 7,2] mm e nos eutróficos 13 [IQR 10,4; 16,5] mm ($p=0,001$), enquanto nos pacientes com sobrepeso/obesidade foi 20,7 [IQR 16,3; 25,1] mm ($p=0,002$) (Tabela 7).

Importante considerar que houve diferença significativa na idade dos pacientes conforme o estado nutricional, sendo a idade mediana dos pacientes em risco/desnutrição de 3,47 [IQR 2,97; 3,73] meses, eutróficos 12,11 [IQR 7,23; 54,54] meses e sobrepeso/obesidade de 28,03 [IQR 26,74; 41,02] meses ($p=0,01$).

Embora não significativo, os pacientes eutróficos apresentaram maiores concentrações de albumina ($p=0,12$) e menores de PCR ($p=0,45$) em relação aos com risco/desnutrição e sobrepeso/obesidade. A SARA foi diagnosticada em 60% dos pacientes com risco/desnutrição, 60% dos eutróficos e em 100% dos pacientes com sobrepeso/obesidade. A SIRS foi observada em 70% dos pacientes em risco/desnutrição, 70% dos eutróficos e 100% dos pacientes com sobrepeso/obesidade (Tabela 7).

Tabela 7 - Parâmetros antropométricos e bioquímicos avaliados na admissão em UTIP e desfechos clínicos de acordo com o estado nutricional de pacientes pediátricos com doença pulmonar grave

| Parâmetros antropométricos | Risco/desnutrição⁽¹⁾ (n=10) | Eutrofia⁽²⁾ (n=10) | Sobrepeso/obesidade⁽³⁾ (n=3) | p |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------|
| AMB (mm) [†] | 6,7 [5,3; 7,2] ^{ab} | 13 [10,4; 16,5] | 20,7 [16,3; 25,1] | 0,01 |
| Parâmetros inflamatórios | | | | |
| Albumina (g/dL) [†] | 2,8 [2,4; 3,0] | 3,0 [2,7; 3,1] | 2,4 [1,7; 2,48] | 0,12 |
| Proteína C-reativa (mg/L) | 38,15 [11,3; 57,2] | 22,95 [3,5; 41] | 48,7 [17,5; 77,9] | 0,45 |
| SARA n (%) | 6 (60) | 6 (60) | 3 (100) | -- |
| SRIS n (%) | 7 (70) | 7 (70) | 3 (100) | -- |
| Parâmetros ventilatórios | | | | |
| PaO ₂ /FiO ₂ [†] | 158,3 [142,9; 309,7] | 164,3 [112,7; 239,4] | 59,9 [47,6; 140,2] | 0,10 |
| *Volume-minuto respiratório (L/min/kg) | 0,08 [0,06; 0,11] ^b | 0,03 [0,02; 0,04] | 0,01 [0,01; 0,014] | 0,03 |
| VC (mL/kg) [†] | 9,25 [7,9; 9,75] | 7,15 [6,6; 7,5] | 5,73 [5,7; 7,5] | 0,05 |
| FiO ₂ (%) | 72 [55; 83] | 56,5 [50; 63] | 78 [72; 87] | 0,05 |
| PEEP (cm/H ₂ O) | 8,5 [6; 10] | 6,5 [5; 12] | 13 [9; 13] | 0,17 |
| Desfechos clínicos | | | | |
| Dias VM | 13,5 [8; 21] | 8 [3; 13] | 17 [10; 23] | 0,27 |
| Dias UTIP vivo | 21 [9; 39] | 6 [5; 13] | 20 [11; 33] | 0,09 |
| Dias hospital [†] | 43 [18; 99] | 20,5 [14; 40] | 47 [30; 81] | 0,28 |
| Infecção nosocomial n (%) | 5 (50) | 4 (40) | 1 (33,3) | -- |
| Mortalidade n (%) | 3 (30) | 1 (10) | 0 | -- |

Mediana [IQR]; Kruskal-Wallis; Mann-Whitney: ^adiferença entre desnutrição/risco e eutrofia (p=0,001); ^bdiferença entre risco/desnutrição e sobrepeso/obesidade (p=0,002); ⁽¹⁾ z-IMC/I ≤ -1, ⁽²⁾ z-IMC/I > -1 < +2, ⁽³⁾ z-IMC/I ≥ +2; CB, circunferência braquial; DCT, dobra cutânea tricípital; AMB, área muscular do braço; PCR, proteína-C reativa; VM, ventilação mecânica; VC, volume corrente; *volume-minuto respiratório = VC x frequência respiratória; [†]dados ignorados.

Os pacientes com hipoalbuminemia apresentaram maior tempo em VM (13 [IQR 9;22] dias vs. 4 [IQR 3;5] dias; p=0,04), maior permanência hospitalar (40 [IQR 18; 81] dias vs. 13,5 [IQR 13;14] dias; p=0,04) e, embora não significativo, maior permanência na UTIP (14,5

[IQR 9,5; 36] dias vs. 5,5 [IQR 5; 6] dias; $p=0,05$) comparado aos pacientes pediátricos graves com concentrações adequadas de albumina.

A duração mediana da VM e da permanência na UTIP foi menor nos pacientes eutróficos, quando comparado aos pacientes com risco/desnutrição e com sobrepeso/obesidade, apesar de não significativo (Tabela 7).

Em relação aos parâmetros ventilatórios, embora não significativo, foi observado menor VC nos pacientes com sobrepeso/obesidade comparado aos eutróficos e em risco/desnutrição, embora não significativo. O volume corrente mediano nos pacientes com sobrepeso/obesidade foi 5,73 [IQR 5,7; 7,5] mL/kg, nos eutróficos 7,15 [IQR 6,6; 7,5] mL/kg e nos com risco/desnutrição 9,25 [IQR 7,9; 9,75] mL/kg ($p=0,05$). Em contrapartida, foi observado maiores valores de FiO_2 e PEEP nos pacientes com sobrepeso/obesidade em comparação aos com risco/desnutrição e eutróficos (Tabela 7).

O valor mediano de FiO_2 nos pacientes com sobrepeso/obesidade foi 78 [IQR 72; 87]%, nos eutróficos 56,5 [IQR 50; 63]% e nos em risco/desnutrição foi 72 [IQR 55; 83]% ($p=0,05$). Enquanto o nível mediano da PEEP nos pacientes com sobrepeso/obesidade foi 13 [IQR 9; 13] cm/ H_2O , nos eutróficos 6,5 [IQR 5; 12] cm/ H_2O e nos com risco/desnutrição 8,5 [IQR 6; 10] cm/ H_2O ($p=0,17$) (Tabela 7).

O volume-minuto respiratório foi significativamente maior nos pacientes com risco/desnutrição 0,08 [IQR 0,06; 0,11] L/min/kg comparado aos pacientes com sobrepeso/obesidade 0,01 [IQR 0,01; 0,014] L/min/kg ($p=0,03$). Embora não significativo, foi observado maior grau de hipoxemia nos pacientes com sobrepeso/obesidade, sendo que o valor mediano da razão PaO_2/FiO_2 nos pacientes com sobrepeso/obesidade foi 59,9 [IQR 47,6; 140,2], nos em risco/desnutrição 158,3 [IQR 142,9; 309,7], enquanto nos eutróficos a razão foi de 164,3 [IQR 112,7; 239,7] ($p=0,10$) (Tabela 7).

Apesar de 15 pacientes apresentarem comprometimento do estado nutricional ao longo da internação, caracterizado por redução do z-IMC/I durante a permanência na UTIP, não foi observado diferenças nos desfechos clínicos quando comparados aos que não apresentaram comprometimento do estado nutricional (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação entre parâmetros nutricionais, inflamatórios na admissão e desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de acordo com o comprometimento do estado nutricional durante permanência na UTIP (n=18)[†]

| | Comprometimento nutricional⁽¹⁾ (n=15) | Sem comprometimento (n=3) | p |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| z-IMC/I | -1,01 [-2,24 0,91] | -0,02 [-1,42; 3,07] | 0,37 |
| z-CB/I [†] | -0,19 [-2,76; 1,36] | 1,28 [0,64; 1,93] | 0,43 |
| z-DCT/I [†] | -0,83 [-2,29; 1,48] | 1,29 [1,1; 1,48] | 0,11 |
| z-AMB/I [†] | -1,23 [-2,65; 3,72] | 0,36 [-0,54; 1,27] | 0,56 |
| Dias em VM | 17 [10; 39] | 11 [10; 14] | 0,37 |
| Dias em UTIP | 26 [10; 40] | 13 [11; 16] | 0,40 |
| Dias hospital | 41,5 [18; 99] | 43 [30; 46] | 0,94 |
| Infecção nosocomial (%) | 7 (46,7) | 2 (66,7) | 0,50 ⁽²⁾ |
| Mortalidade n (%) | 4 (26,7) | 0 | 0,58 ⁽²⁾ |
| Albumina (g/dL) | 2,6 [2,2; 2,9] | 3 [2,48; 3] | 0,31 |
| PCR (mg/L) | 25,1 [17,5; 57,2] | 7,7 [2,8; 77,9] | 0,31 |
| PCR/albumina (mg/L:g/dL) | 11,95 [7,41; 23,58] | 2,56 [0,93; 31,41] | 0,51 |
| IL-1 β (pg/mL) | 1,52 [0,51; 4,43] | 2,84 [1,01; 4,98] | 0,59 |
| IL-6 (pg/mL) | 123,84 [33,7; 575,6] | 286,15 [2,58; 1112,92] | 0,95 |
| IL-8 (pg/mL) | 176,62 [83,42; 479] | 401,69 [295,47; 1091,56] | 0,21 |
| IL-10 (pg/mL) | 22,56 [6,77; 42,3] | 4,9 [2,84; 33,26] | 0,37 |

Mediana [IQR]; ⁽¹⁾redução z-IMC/I durante permanência na UTIP; Mann-Whitney; [†]dados ignorados; ⁽²⁾adicionado um aos valores observados para possibilitar Qui² Fisher; PCR, proteína C-reativa; IL, interleucina; VM, ventilação mecânica; UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; CB, circunferência do braço; AMB, área muscular do braço; DCT, dobra cutânea tricipital; IMC, índice de massa corporal

Em relação à TN, a hiperalimentação foi observada em 10 pacientes (43,5%). Dentre os pacientes hiperalimentados, 50% apresentaram risco/desnutrição, 40% eutrofia e 10% sobrepeso/obesidade. Não foi observada diferença significativa no estado nutricional entre os pacientes que foram ou não hiperalimentados (p=0,84).

Os pacientes hiperalimentados apresentaram maiores concentrações de IL-10 no sétimo dia de internação na UTIP em relação à admissão comparado aos hipoalimentados ou com oferta energética adequada (-4,23 [IQR -15,59; 0,7] pg/mL vs. -34,9 [IQR -67,4; -16,46] pg/mL) (p=0,01). Não foram observadas diferenças nas concentrações

das demais citocinas avaliadas ao longo do tempo de acordo com a TN (Tabela 9).

Embora não significativo, os pacientes hiperalimentados apresentaram maior volume-minuto respiratório mediano (0,07 [IQR 0,02; 0,09] L/min/kg) comparado aos pacientes não hiperalimentados (0,02 [IQR 0,01; 0,04] L/min/kg) ($p=0,08$).

Tabela 9 - Associação entre parâmetros nutricionais, inflamatórios na admissão e desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de acordo com terapia nutricional (N=23)

| Parâmetros nutricionais e inflamatórios | Hipo/Adequada (n=13) | Hiperalimentação (n=10) | p |
|------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------|
| z-IMC/I | 0,37 [-1,11; 1,4] | -0,51 [-1,42; 0,72] | 0,49 |
| Albumina (g/dL) | 2,5 [2,15; 3,05] | 2,95 [2,7; 3,0] | 0,12 |
| PCR (mg/L) | 25,1 [21,7; 57,2] | 16,4 [7,7; 51,4] | 0,19 |
| PCR/albumina (mg/L:g/dL) | 16,12 [10,64; 25,64] | 5,65 [2,56; 15,19] | 0,18 |
| Δ IL-1 β (pg/mL) | -0,94 [-1,73; -0,39] | -1,05 [-3,53; 0] | 1,00 |
| Δ IL-6 (pg/mL) | -464,9 [-971,4; 17,6] | -6,65 [-224; 49,4] | 0,35 |
| Δ IL-8 (pg/mL) | -338,2 [-847,6; -69,7] | -144,4 [-270,4; 39,7] | 0,35 |
| Δ IL-10 (pg/mL) | -34,9 [-67,4; -16,46] | -4,23 [-15,59; 0,7] | 0,01 |
| Desfechos clínicos | | | |
| Dias em VM | 10 [5; 17] | 30 [17,5; 56] | 0,26 |
| Dias UTIP | 11 [6; 26] | 52,5 [27,5; 69,5] | 0,16 |
| Dias hospital | 20,5 [14; 43] | 113,5 [72,5; 128,5] | 0,05 |
| Infecção nosocomial n (%) | 4 (30,8) | 6 (60) | 0,16 |
| Mortalidade n (%) | 1 (7,7) | 3 (30) | 0,20 |

Mediana [IQR]; Hipo/normocalórica < 110%; Hipercalórica \geq 110%; IMC, índice de massa corporal; UTIP, unidade de terapia intensiva pediátrica; PCR, proteína C-reativa; IL, interleucina; VM, ventilação mecânica; Δ = t2 - t1

Em análise ajustada para sexo, idade e PIM 2, foi verificada associação significativa entre o estado nutricional na admissão e o tempo em VM, onde os pacientes em risco/desnutrição apresentaram IRR de 1,50 (IC95% 1,13; 1,99) ($p=0,01$), enquanto os com sobrepeso/obesidade IRR de 1,40 (IC95% 1,00; 1,96) ($p=0,04$).

A sobrecarga de fluidos apresentou IRR de 2,36 (IC95% 1,65; 3,37) ($p<0,001$). A SIRS também esteve associada ao tempo em VM e apresentou IRR de 1,34 (IC95% 1,03; 1,75) ($p=0,02$), assim como a presença de infecção nosocomial com IRR de 1,97 (IC95% 1,56; 2,50) ($p<0,001$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Associação entre tempo em ventilação mecânica, parâmetros nutricionais e clínicos em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória na admissão

| | IRR bruto (IC 95%) | <i>p</i> bruto | IRR ajustado (IC 95%) | <i>p</i> ajustado |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Estado Nutricional⁽¹⁾ | | | | |
| Eutrofia | Referência | | Referência | |
| Risco/desnutrição | 1,61 (1,30; 2,00) | <0,001 | 1,50 (1,13; 1,99) | 0,01* |
| Sobrepeso/obeso | 1,26 (0,91; 1,75) | 0,16 | 1,40 (1,00; 1,96) | 0,04* |
| Terapia Nutricional | | | | |
| Hipo/Adequada | Referência | | Referência | |
| Hiperalimentação | 1,77 (1,45; 2,16) | <0,001 | 1,14 (0,88; 1,49) | 0,31 |
| Sobrecarga de fluidos | 2,85 (2,01; 4,04) | <0,001 | 2,36 (1,65; 3,37) | <0,001* |
| Estratégia VM⁽²⁾ | | | | |
| Convencional | Referência | | Referência | |
| Protetora | 0,82 (0,62; 1,08) | 0,15 | 1,12 (0,75; 1,67) | 0,57 |
| SIRS | 0,77 (0,62; 0,95) | 0,01 | 1,34 (1,03; 1,75) | 0,02* |
| Infecção nosocomial | 1,72 (1,41; 2,10) | <0,001 | 1,97 (1,56; 2,50) | <0,001* |

Regressão Poisson ajustada para sexo, idade e PIM2; ⁽¹⁾z-IMC/I; ⁽²⁾volume corrente < 8 mL/kg; VM, ventilação mecânica; SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica; *p<0,05

Em relação ao tempo em VM, a hiperalimentação apresentou IRR bruto de 1,77 (IC95% 1,45; 2,16) (p<0,001), porém perdeu a significância após ajustes com IRR de 1,14 (IC95% 0,88; 1,49) (p=0,31), enquanto a estratégia ventilatória protetora (VC <8 mL/kg) apresentou IRR de 1,12 (IC95% 0,75; 1,67) (p=0,57) (Tabela 10).

7 DISCUSSÃO

7.1 Caracterização dos sujeitos

No presente estudo observou-se que o principal motivo para admissão na UTIP por insuficiência respiratória de etiologia pulmonar foi a pneumonia. A SARA e a SIRS foram observadas na maioria dos pacientes pediátricos.

Na admissão à UTIP, a prevalência de risco nutricional/desnutrição foi elevada, observada em 43,5% dos pacientes e, o sobrepeso/obesidade também foi observado em 13% dos pacientes. Ainda, foi observado que o estado nutricional na admissão está associado à duração da VM e, que a, hiperalimentação parece estar associada ao tempo em VM.

Outros fatores clínicos como a sobrecarga de fluidos, a intensidade da resposta inflamatória, intimamente associada ao PIM 2, assim como a incidência de infecção nosocomial também apresentaram associação com o tempo em VM de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar. Acredita-se que este é um dos poucos estudos que avaliou a associação dos parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos com o tempo em VM de pacientes pediátricos graves admitidos em UTIP com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar.

No presente estudo, houve predominância do sexo masculino e da faixa etária inferior a 1 ano de idade, características similares ao observado em outros estudos com insuficiência respiratória aguda pediátrica (SCHENE et al., 2014; FLORI et al., 2011; BARREIRA et al., 2015; HENNUS et al., 2013).

Em relação às causas de internação por insuficiência respiratória, foi observado que a pneumonia foi o principal motivo de admissão na UTIP, sendo que 15 pacientes (65,2%) desenvolveram SARA.

Estudos epidemiológicos demonstram que a pneumonia é a principal causa de admissão em UTIP por insuficiência respiratória aguda, considerada foco primário na ocorrência de sepse nestes pacientes (BAGRI et al., 2015; LEUNG et al., 2013; ZHANG et al., 2013; ZIMMERMAN et al., 2009), sendo que a necessidade de admissão na UTIP devido a pneumonia é maior entre os pacientes com idade inferior a 2 anos (HSU et al., 2013).

No presente estudo, a SARA foi observada em 65,2% dos pacientes, prevalência superior a de 10% observada em estudo multicêntrico com insuficiência respiratória aguda pediátrica em oito

UTIP do estado de São Paulo, Brasil. Os autores observaram maior valor mediano do índice PIM 2, maior tempo em VM, na UTIP e hospitalar, assim como maior taxa de mortalidade nos pacientes com SARA comparado aos que não desenvolveram SARA (BARREIRA et al., 2005).

A SIRS se refere ao intenso processo inflamatório inespecífico que pode acometer pacientes pediátricos graves. São considerados no diagnóstico da SIRS a presença de taquicardia, taquipneia, distermias e contagem de leucócitos. A associação da SIRS à infecção caracteriza a sepsé (GOLDSTEIN et al., 2005).

No presente estudo, a SIRS foi observada em 74% dos pacientes, superior à prevalência de 50% observada em estudo com pacientes pediátricos com insuficiência respiratória aguda, no qual a SIRS esteve associada à gravidade da condição clínica destes pacientes. Ainda, os autores observaram que os pacientes com SIRS apresentaram maiores concentrações séricas de IL-6, IL-8, IL-10 e PCR (IGONIN et al. 2004) em comparação aos pacientes sem SIRS.

Em pacientes pediátricos com apendicite foi observado que aqueles com SIRS apresentaram maior tempo médio de permanência hospitalar ($4 \pm 2,7$ dias vs. $2,5 \pm 2,3$ dias; $p < 0,001$) (RAINES et al., 2013). No presente estudo, a SIRS esteve associada ao aumento do tempo em VM em 34%.

Apesar de ser a terapia de escolha na insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada, a VM, por ser uma técnica invasiva, está associada a efeitos adversos que podem comprometer o prognóstico do paciente (MUKHTAR; SIDDIQUI, HAQUE, 2014).

Em pacientes pediátricos com bronquiolite, a VM com VC médio de $7,6 \pm 2$ mL/kg pode acentuar o processo inflamatório vigente, observado pelo aumento das concentrações séricas de IL-1 β e IL-6, 24 horas após intubação, quando comparados aqueles que não necessitaram de VM (HENNUS et al., 2013). A aplicação de baixo VC em adultos com SARA parece reduzir as concentrações séricas de IL-6, sugerindo correlação inversa à lesão pulmonar induzida pela VM (BINNIE et al., 2014).

Recomenda-se o uso de VC entre 5-8 mL/kg e PEEP entre 10-15 cm/H₂O em pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória, a fim de reduzir a lesão ao parênquima pulmonar induzida pela VM (JENSEN et al., 2015; THE PEDIATRIC ACUTE LUNG INJURY CONSENSUS CONFERENCE GROUP, 2015). No presente estudo, o valor mediano utilizado do VC estava de acordo com a recomendação, enquanto, os níveis de PEEP foram inferiores ao recomendado, sendo

que a utilização fisiológica de PEEP mais elevada ocorre a fim de evitar a abertura e fechamento repetitivo dos alvéolos durante o ciclo respiratório, o que poderia auxiliar na redução da lesão pulmonar induzida pelo ventilador (GIRARD; BERNARD, 2007).

O tempo mediano em VM de 11 dias do presente estudo, e o tempo de permanência na UTIP de 12,5 dias foram superiores ao observado em outros estudos com insuficiência respiratória pediátrica de 6 e 10 dias em VM e 7,5 e 12 dias de UTIP (BARREIRA et al., 2015; SCHENE et al., 2014).

A taxa de mortalidade de 17,4% do presente estudo foi inferior ao observado em outros estudos com pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória aguda ou SARA que variaram entre 22 a 27,3% (DAHLEM et al., 2003; FLORI et al., 2005; BARREIRA et al., 2015).

No presente estudo, a SARA foi mais prevalente entre os pacientes com risco nutricional/desnutrição e sobrepeso/obesidade, achado similar ao observado em estudo com pacientes pediátricos com insuficiência respiratória aguda (BARREIRA et al., 2015).

Também foi observado maior volume-minuto respiratório nos pacientes com risco nutricional/desnutrição comparado aos com sobrepeso/obesidade, sugerindo maior comprometimento da função pulmonar. Embora não significativo, os pacientes com risco/desnutrição e sobrepeso/obesidade apresentaram maior grau de hipoxemia, conforme razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, indicando exacerbação pulmonar nestes pacientes.

Na desnutrição, a hipoxemia pode ocorrer devido à perda de massa muscular diafragmática e comprometimento funcional da musculatura respiratória, o que resulta na redução da ventilação pulmonar, aumento do tempo em VM e predispõe à infecção por atelectasia e sepse devido ao comprometimento da função imunológica (LEITE, 2005; MOTA et al., 2002; BAGRI et al., 2015).

Enquanto que o excesso de adiposidade resulta em padrão pulmonar restritivo devido ao acúmulo de tecido adiposo na parede torácica, posição anormal do diafragma e resistência das vias aéreas superiores (DICKERSON; DROVER, 2011).

7.2 Inflamação, insuficiência respiratória e estado nutricional

A intensidade da resposta inflamatória está associada ao prognóstico da pneumonia, sendo que as citocinas são mediadores envolvidos na infecção das vias aéreas (LEE et al, 2010), além de

desempenharem papel importante na distinção da gravidade da pneumonia e necessidade de admissão em UTI (RAMÍREZ et al, 2011).

A SARA é caracterizada por intenso processo inflamatório com aumento das concentrações de IL-6, IL-8, IL-10 e PCR (LEE et al., 2010; TUMGOR et al., 2006; IGONIN et al., 2004; WARE; MATTHAY, 2000). No presente estudo, embora não significativo, foi observado redução das concentrações séricas de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 no sétimo dia de UTIP em relação à admissão. Entretanto, a concentração de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 no 14º dia elevaram-se em relação ao sétimo dia de UTIP.

A IL-1 β atua como mediador inflamatório, com objetivo de regular a resposta imunitária precoce, e possui função vital na defesa contra infecções (LEE et al., 2010), além de estimular a expressão de citocinas quimiotáticas, conferindo-lhe papel chave na cascata inflamatória, bem como possível ação na fibroproliferação e processos de reparo epitelial (GOODMAN et al., 2003).

As concentrações séricas de IL-1 β parecem estar mais elevadas nos pacientes pediátricos graves com bronquiolite 24 horas após intubação (HENNUS et al., 2013). Maiores concentrações de IL-1 β e TNF- α foram encontradas no lavado bronco alveolar de pacientes com SARA. Embora não estejam correlacionadas com o desenvolvimento da mesma, suas concentrações séricas parecem estar correlacionadas com a mortalidade na SARA (BINNIE et al., 2014).

A IL-8 é um fator ativador de neutrófilos, envolvida no recrutamento de células inflamatórias ao espaço alveolar e está relacionada à carga bacteriana local (LEE et al., 2010). Sua concentração plasmática está correlacionada ao desenvolvimento de SARA em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva por motivos clínicos ou cirúrgicos (BINNIE et al., 2014).

No presente estudo, foi observado maiores concentrações de IL-1 β e IL-6 nos pacientes em risco/desnutrição comparado aos eutróficos, bem como maiores concentrações de IL-6, IL-8 e IL-10 nos pacientes com sobrepeso/obesidade comparado aos eutróficos.

As concentrações de IL-8 foram mais elevadas nos pacientes com sobrepeso/obesidade em comparação aos eutróficos, similar a maior concentração sérica observada em crianças e adolescentes com excesso de peso aparentemente saudáveis (UTSAL et al., 2012). Em indivíduos adultos aparentemente saudáveis com sobrepeso/obesidade a concentração de IL-8 apresentou correlação com o IMC ($r=0,49$; $p<0,01$) (BRUUN et al., 2002).

Embora não significativo, no presente estudo, as concentrações de IL-8 foram menores nos pacientes em risco/desnutrição comparado aos eutróficos, similar ao observado em estudo com pacientes pediátricos hospitalizados, no qual as concentrações de IL-8 foram superiores nos pacientes eutróficos comparado aos desnutridos (MARGINEAN et al., 2013).

Em relação à concentração de IL-6, no presente estudo, os pacientes eutróficos apresentaram as menores concentrações comparado aos com risco/desnutrição e sobrepeso/obesidade. Oposto ao observado em pacientes pediátricos hospitalizados, nos quais a concentração de IL-6 foi maior entre os eutróficos comparado aos desnutridos (MARGINEAN et al., 2013). Entretanto, estudo com pacientes pediátricos graves não observou diferenças nas concentrações séricas de IL-6 entre os desnutridos e eutróficos, porém, ao longo do tempo as concentrações de IL-6 foram mais elevadas nos pacientes desnutridos (DELGADO et al., 2008). Sugere-se que a concentração de IL-6 possa ser útil para identificar pacientes em risco nutricional (MEHTA; DUGGAN, 2009).

O excesso de adiposidade está associado ao aumento das concentrações de IL-6 (UTSAL et al., 2012), conforme observado no presente estudo, onde os pacientes com sobrepeso/obesidade apresentaram maiores concentrações de IL-6 comparado aos eutróficos. A IL-6 também se correlaciona ao desenvolvimento da SARA em unidade de terapia intensiva, assim como a lesão pulmonar induzida pela VM (BENNIE et al., 2014).

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, atuando na regulação da resposta inflamatória por inibição da produção de citocinas e funções acessórias de macrófagos durante ativação dos linfócitos T (LEE et al., 2010), encontrada em concentração elevada em pacientes pediátricos com pneumonia associada a Influenza subtipo H1N1 (MATSUMOTO et al., 2012).

No presente estudo, as concentrações de IL-10 foram mais elevadas nos pacientes com sobrepeso/obesidade em comparação aos eutróficos. Crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade aparentemente saudáveis apresentam menores concentrações de IL-10 em comparação aos eutróficos (CHANG et al., 2013; CHANG et al., 2014).

Biópsia do tecido adiposo durante o estresse agudo demonstrou que o fator de transcrição nuclear proliferadores do peroxissoma δ (PPAR- δ) é altamente expresso, o que estimula a adipogênese de pequenos adipócitos no tecido subcutâneo e visceral, além de favorecer

a diferenciação dos macrófagos ao fenótipo alternativo M2. Macrófagos tipo M2 são caracterizados por resposta Th tipo 2 com predomínio de citocinas anti-inflamatórias. Foi observada infiltração predominante de macrófagos tipo M2 no tecido adiposo de pacientes graves, os quais são ativados por IL-4 e IL-13, que estimulam a secreção de IL-10 e arginase (MARQUES; LANGOUCHE, 2013). Fatores esses, que podem justificar a elevada concentração de IL-10 encontrada no tecido adiposo de pacientes graves obtido por biópsia (LANGOUCHE et al., 2011), reforçando os resultados encontrados no presente estudo.

Foram observadas concentrações elevadas de PCR em 82,6% dos pacientes. A PCR é uma proteína de fase aguda positiva inespecífica, e suas concentrações estão elevadas na presença de doenças inflamatórias crônicas e processos infecciosos, sendo indicada para detecção precoce de infecções bacterianas, reações inflamatórias e para acompanhar a atividade e o tratamento da doença (UNIVERSITY OF WASHINGTON MEDICAL CENTER, 2013).

Embora não significativo, foi observado que as concentrações de PCR foram maiores nos pacientes com sobrepeso/obesidade e risco/desnutrição em comparação aos eutróficos, acréscimo que pode refletir a maiores concentrações de IL-6 observada nestes pacientes, uma vez que estimula a síntese hepática de PCR (FAIX, 2013). A elevação da PCR está associada ao aumento do tempo em VM (BRUIJN et al., 2013).

As alterações na fisiologia respiratória decorrentes do excesso de peso e obesidade incluem aumento do consumo de oxigênio, taquipneia, redução do volume pulmonar (redução da capacidade residual), aumento significativo do volume-minuto respiratório, redução da complacência pulmonar e maior resistência das vias aéreas (MURPHY; WONG, 2013). No presente estudo, o sobrepeso/obesidade esteve associado ao aumento do tempo em VM em 40% ($p=0,04$).

No presente estudo, as concentrações de albumina foram menores nos pacientes com sobrepeso/obesidade, seguido daqueles com risco/desnutrição em comparação aos pacientes eutróficos. O que sugere que a redução das concentrações de albumina pode refletir a intensidade do processo inflamatório, devido às maiores concentrações de IL-6, IL-8, IL-10 e PCR nos pacientes com sobrepeso/obesidade e risco/desnutrição. Condições inflamatórias podem acelerar o catabolismo da albumina, concomitante a redução da síntese hepática por priorizar a síntese de proteínas de fase aguda, como a PCR (TIWARI et al., 2014).

Foi observado que os pacientes pediátricos graves com hipoalbuminemia permaneceram 13 [9; 22] dias em VM, tempo superior ao observado em estudo com pacientes pediátricos graves de $10,6 \pm 13,2$ dias, os quais foram significativamente maiores comparado aos pacientes com concentrações adequadas de albumina. Sugere-se que a hipoalbuminemia seja um indicador de mortalidade e morbidade em pacientes pediátricos graves, nos quais esteve associada ao maior PRISM (12,9 vs. 7,5; $p < 0,001$), maior permanência na UTIP (13,8 dias vs. 6,7 dias; $p < 0,001$), maior probabilidade de insuficiência respiratória com necessidade de VM (84,8% vs. 28,8%; $p = 0,01$), progressão para síndrome da disfunção múltipla de órgãos (87,8% vs. 16,2%; $p < 0,001$) e maior risco de mortalidade (25,6% vs. 17,7%) comparado aos pacientes com concentrações adequadas de albumina (TIWARI et al., 2014).

A correlação positiva moderada entre a razão PCR/albumina e as concentrações de IL-6, IL-8 e IL-10 sugere a possibilidade do uso desse parâmetro concomitante a albumina isolada, no monitoramento do estado proteico visceral em pacientes pediátricos graves por considerar a inflamação vigente, ressaltando a sua viabilidade clínica.

Em adultos com sepse, a razão PCR/albumina foi capaz de prever a mortalidade em 90 dias e demonstrou ser um marcador prognóstico mais consistente em relação ao uso isolado da PCR (RANZANI et al., 2013) ou da albumina, proteína de fase aguda negativa, que em condições inflamatórias pode subestimar o estado nutricional (DELGADO et al., 2008).

O aumento das concentrações de IL-6 e PCR nos pacientes pediátricos graves em risco nutricional/desnutrição poderia sugerir manutenção da capacidade de montar uma resposta de fase aguda positiva durante a infecção, o que contribui para o catabolismo muscular e gravidade do prognóstico subsequente (DELGADO et al., 2008).

Perfil similar ao observado no presente estudo, no qual os pacientes em risco/desnutrição, caracterizados por menor AMB, indicando a depleção muscular, mantiveram a capacidade de produzir os mediadores inflamatórios, e embora não significativo, apresentaram maior permanência na UTIP, maior incidência de infecção nosocomial e maior taxa de mortalidade em comparação aos pacientes eutróficos e com sobrepeso/obesidade, sugerindo maior gravidade do prognóstico.

Em geral, os pacientes graves são caracterizados por catabolismo, resultando em perda de nitrogênio a partir da proteólise somática, devido ao predomínio da via gliconeogênica e ao aumento da secreção de citocinas como TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 e INF, as quais medeiam uma cascata de reações metabólicas sistêmicas com impacto

imunológico, assim como induzem a proteólise muscular esquelética (COSS-BU et al., 1998).

A desnutrição acarreta em atrofia e aumento da permeabilidade do epitélio intestinal, o que facilita infecção e translocação bacteriana, inclusive aumento da incidência de pneumonia devido ao comprometimento da excursão respiratória e alteração da função imunitária (NORMAN et al., 2008).

No presente estudo, o risco nutricional/desnutrição esteve associado ao aumento do tempo em VM em 50% ($p=0,01$) comparado aos pacientes eutróficos. Resultados similares ao observado em UTIP na Índia, onde a desnutrição aumentou a necessidade e o tempo em VM, bem como a permanência na UTIP (BAGRI et al., 2015). Assim como observado em UTIP da cidade de São Paulo, Brasil, na qual a desnutrição esteve associada ao tempo em VM (MENEZES; LEITE; NOGUEIRA, 2012).

A desnutrição pode comprometer a função da musculatura respiratória, a reparação do parênquima pulmonar e a função imunitária com redução da eficiência fagocítica, o que prejudica a função pulmonar, culminando na necessidade e maior tempo em VM, bem como no aumento do risco de infecções (LEITE, 2005). Embora sem diferença significativa, no presente estudo, os pacientes pediátricos com risco nutricional/desnutrição apresentaram maior ocorrência de infecção nosocomial, a qual esteve associada ao aumento do tempo em VM em 87%.

No presente estudo a maioria dos pacientes apresentou sobrecarga de fluidos, a qual esteve associada ao aumento do tempo em VM em 179%. A sobrecarga de fluidos pode limitar o aporte energético e proteico por restrição de volume e está associada ao pior prognóstico do paciente pediátrico grave com insuficiência respiratória aguda, resultando no aumento do tempo em VM, bem como maior permanência na UTIP e hospitalar (VALENTINE et al., 2012; ARIKAN et al., 2012; FLORI et al., 2011).

7.3 Terapia nutricional

O volume infundido da TN forneceu, em geral, adequado aporte proteico e excessivo aporte energético. Sugere-se que as possíveis reduções de volume devido às restrições de fluidos não comprometeram a oferta nutricional e outros fatores externos a TN contribuíram para a sobrecarga de fluidos, como diluição da medicação, glicocorticoides, inadequação dos diuréticos, hipoalbuminemia, entre outros. O

monitoramento adequado do balanço hídrico demonstrou ser fator importante no prognóstico e na evolução favorável do paciente pediátrico grave com insuficiência respiratória.

Em relação à TN fornecida na UTIP, foi observado início precoce da TN em 91,3% dos pacientes, superior a prevalência de 37% observada em estudo com a mesma população (DE OLIVEIRA IGLESIAS et al., 2007). O início precoce da TN está associado à redução da mortalidade em pacientes pediátricos graves com permanência na UTIP igual ou superior a 96 horas (MIKHAILOV et., 2014).

A via enteral foi predominante, a qual deve ser priorizada, desde que as funções intestinais estejam preservadas, por auxiliar na manutenção da barreira intestinal e reduzir o risco de infecções, inclusive pneumonia (SAHARAN; LODHA; KABRA, 2011), assim como reduz o risco de hiperalimentação, a qual parece ser mais prevalente na TN mista (DE BETUE et al., 2015).

Estudo retrospectivo em UTIP observou duração mediana necessária de 8,5 dias para a TN atingir a necessidade energética (LEE et al., 2013), tempo superior ao observado no presente estudo de 3 dias para atingir 80% da meta energética e proteica, o que auxilia na prevenção do comprometimento do estado nutricional.

Apesar do catabolismo predominante, pacientes pediátricos graves podem apresentar redução na demanda energética devido ao uso de sedação e agentes analgésicos, o que contribui para diminuição da taxa metabólica basal, especialmente se o paciente estiver em VM (SILVA et al., 2013). A taxa metabólica basal tende a permanecer estável durante o período de VM, sendo a sedação, analgesia, a própria VM, cessação do crescimento e inatividade física fatores envolvidos na redução da necessidade energética (TAYLOR et al., 2003).

No presente estudo a oferta de energia foi, em geral, inferior a prescrita. Entretanto, ambas foram superiores à necessidade energética estimada. A hiperalimentação pode ser definida por oferta energética > 110% da necessidade energética medida ou estimada, observada em 43,5% dos pacientes. Prevalência inferior ao observado em UTIP norte americana, na qual a hiperalimentação ocorreu em 69% dos pacientes pediátricos graves, tendo como meta a necessidade energética medida por calorimetria indireta acrescida de 10% (HULST et al., 2005), superior a meta do presente estudo. Outro estudo com pacientes pediátricos graves observou hiperalimentação em 83% dos pacientes, especialmente em crianças com idade inferior a 1 ano, devido ao uso de

equação preditivas que superestimam a necessidade energética (MEHTA et al., 2011).

Em pacientes pediátricos graves, a hiperalimentação pode aumentar as demandas metabólicas e sobrecarregar a função pulmonar e hepática, além de aumentar o risco de lipogênese, especialmente quando derivada do excesso de carboidratos, caracterizado por aumento VCO_2 em relação ao consumo de oxigênio. Condição que pode causar taquipneia e aumento da demanda ventilatória, assim como aumentar o tempo em VM, especialmente em pacientes com reserva pulmonar limitada, devido à incapacidade de eliminação adequada do CO_2 excedente (HULST et al., 2006).

Nos últimos anos, houve um aumento no reconhecimento da hiperalimentação, resultante da superestimativa das necessidades energéticas devido à imprecisão das equações preditoras ou da aplicação de fatores de estresse baseados em hipermetabolismo presumido (MEHTA, 2015). Conforme observado em crianças admitidas em UTIP, nas quais a necessidade energética, medida por CI, foi inferior à estimada por meio de quatro diferentes equações preditivas (CUTILLO et al., 2014). Em outro estudo, a necessidade energética estimada por meio da equação proposta por Schofield, em comparação à CI, superestimou a necessidade energética nos pacientes pediátricos graves desnutridos e não desnutridos em VM ($p < 0,0001$). Enquanto, as equações propostas por White e Meyer superestimaram as necessidades energéticas apenas nos pacientes desnutridos ($p = 0,02$ e $p = 0,04$, respectivamente) (BRIASSOULIS et al., 2014).

Do mesmo modo, a necessidade energética medida por CI apresentou fraca concordância com a necessidade energética estimada pela equação baseada no peso de Schofield, com um viés médio de -1,31% com limites -74,3 a 72%. Sugere-se que o uso dos valores obtidos da necessidade energética estimada teria colocado estes pacientes pediátricos graves em risco vulnerável de balanço energético cumulativo positivo ou negativo (MEHTA, 2015).

No presente estudo, a equação proposta por Schofield baseada em peso e altura sem adição do fator estresse foi utilizada para estimar a meta de energia, a qual em análise bruta esteve associada ao aumento do tempo em VM em 77% comparado aos pacientes não hiperalimentados. No entanto, ao ajustar para sexo, idade e PIM 2, esta associação perdeu a significância.

Embora não significativo, foi observado maior volume-minuto respiratório nos pacientes hiperalimentados em comparação aos não hiperalimentados, o que pode sugerir maior esforço respiratório.

Importante considerar que o protocolo do serviço na UTIP do presente estudo utiliza o acréscimo do fator estresse, o que aumentou a energia prescrita e ofertada em relação à necessidade energética estimada e favoreceu a hiperalimentação.

A necessidade energética de pacientes pediátricos graves em VM medida por CI demonstrou que estes pacientes requerem menos energia em relação às recomendações da DRIs (CHAPARRO et al., 2015). Tal achado pode ser dar pelo fato da DRI ter sido desenvolvida para crianças aparentemente saudáveis, considerando fatores de crescimento e atividade, o que aumenta o risco de hiperalimentação.

Estudos com pacientes pediátricos graves sugerem que a oferta proteica $>1,5$ g/kg/dia e energética >57 kcal/kg/dia está associado ao balanço proteico positivo (BECHARD et al., 2012). Em pacientes pediátricos graves com balanço nitrogenado positivo a ingestão proteica foi significativamente maior ($2,8 \pm 0,9$ g/kg/dia) comparado aos pacientes com balanço nitrogenado negativo ($1,7 \pm 0,7$ g/kg/dia) ($p < 0,0001$) (COSS-BU et al., 2001). No presente estudo adotou-se meta proteica mínima de $1,5$ g/kg/dia, requerimento mínimo necessário para manter o balanço nitrogenado neutro de pacientes pediátricos em VM (CHAPARRO et al., 2015), a fim de evitar o comprometimento do estado nutricional.

No estudo citado anteriormente, o requerimento proteico de pacientes pediátricos graves em VM foi avaliado por balanço nitrogenado urinário e demonstrou que estes pacientes requerem mais proteínas em relação às recomendações da DRIs (CHAPARRO et al., 2015), devido ao predomínio do catabolismo proteico em pacientes pediátricos graves, sugerindo que a recomendação da DRI favorece o aporte hipoproteico e aumenta o risco do comprometimento do estado nutricional.

No presente estudo, foi observada adequação entre o requerimento proteico mínimo e o prescrito, entretanto, a infusão proteica mediana foi $1,3$ g/kg/dia, inferior à necessidade, acarretando em balanço proteico cumulativo negativo de $-1,9$ g/kg. As diferenças entre a prescrição e a infusão podem ocorrer devido à instabilidade clínica, sobrecarga de fluidos, jejuns para procedimentos, remoção acidental da sonda, bem como intolerâncias à fórmula utilizada (DE OLIVEIRA IGLESIAS et al., 2007).

No presente estudo, foi observado adequação mediana entre a meta proteica e a infundida de 79%, ou seja, hipoproteica. Entretanto, em comparação a infusão proteica $< 20\%$ de pacientes pediátricos graves em VM, quando $\geq 60\%$ do prescrito foi associada com OR 0,14

(IC 95%, 0,04; 0,52) ($p=0,003$), fator de proteção para mortalidade em 60 dias (MEHTA et al., 2015). Estudos com pacientes pediátricos graves observaram déficit proteico cumulativo médio de -2 g/kg durante a permanência na UTIP, sendo que nas crianças mais velhas este déficit foi maior. O balanço proteico negativo está associado à perda de peso, balanço nitrogenado negativo e depleção da massa muscular. Os autores sugerem que a adequação da oferta proteica é intervenção essencial no paciente pediátrico grave (HULST et al., 2006).

O balanço proteico cumulativo negativo acentua o catabolismo muscular, principalmente em pacientes pediátricos graves, nos quais o processo inflamatório mediado pela citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α , favorecem a proteólise, lipólise e perda de peso (PREISER et al., 2014).

No presente estudo, os pacientes hiperalimentados não apresentaram redução significativa das concentrações de IL-10 no sétimo dia de UTIP em comparação à admissão. Em pacientes adultos graves as concentrações elevadas de IL-10 parecem predizer mortalidade na presença de sepse (FAIX, 2013).

A hiperalimentação está associada com o aumento da produção de dióxido de carbono (VCO_2), insuficiência respiratória e acúmulo hepático de triglicérides (SION-SARID et al., 2013). Pode comprometer a autofagia e a biogênese mitocondrial, e durante o estresse agudo pode induzir um fenótipo de deficiência autofágica e acentuar a insuficiente mitofagia contribuindo para a gravidade da condição clínica (SINGER, 2007).

A oferta inadequada dos macronutrientes está associada ao aumento do catabolismo muscular, enquanto a hiperalimentação está associada ao aumento da VCO_2 e deposição de gordura, o que pode comprometer a mecânica respiratória, enquanto a redução do percentual de carboidratos ofertado está associada à redução do volume-minuto respiratório e tende a reduzir a VCO_2 (MARTINEZ et al., 2015).

Quanto à distribuição dos macronutrientes da TN, no presente estudo, não foi observado diferença significativa entre os pacientes hiperalimentados ou aqueles com oferta energética adequada ou hipoalimentados.

Em crianças com doenças pulmonares o uso de fórmulas hiperlipídicas deve ser priorizada, pois elevadas concentrações de carboidratos, bem como o uso de aminoácidos de cadeia ramificada, estão associados com aumento da VCO_2 na SARA (SAHARAN; LODHA; KABRA, 2011). O uso de fórmulas enterais enriquecidas com ácidos graxos ômega-3 em pacientes pediátricos com SARA pode ser recomendado (SKILLMAN; WISCHMEYER, 2008), no entanto, a

Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN) sugere que as fórmulas imunomoduladoras não devem ser recomendadas para uso de rotina em pacientes pediátricos graves (MEHTA; COMPHER; ASPEN, 2009).

Em pacientes adultos com SARA, a suplementação enteral de ácidos graxos ômega-3, ácido γ -linolênico e antioxidantes resultou em aumento do tempo em VM e na UTI, e embora sem diferença significativa, foi observado maior taxa de mortalidade comparado aos pacientes que receberam fórmula enteral convencional. Assim como não foram observadas diferenças entre as concentrações plasmáticas de IL-6 e IL-8 entre os pacientes suplementados ou não com nutrientes imunomoduladores. Os parâmetros respiratórios e ventilatórios também não diferiram entre os grupos (RICE et al., 2011). A permanência na UTI foi menor em adultos com SARA submetidos à TN enriquecida com ácidos graxos ômega-3, no entanto, a mortalidade foi inferior apenas quando comparado à fórmulas convencionais hiperlipídicas (SANTACRUZ et al., 2015).

Embora a redução do percentual de carboidratos contribua para melhora dos parâmetros respiratórios com redução significativa da VCO_2 (MARTINEZ et al., 2015), independente da distribuição dos macronutrientes, a hiperalimentação de pacientes em VM deve ser evitada por provocar aumento VCO_2 e resultar em hipercapnia (DICKERSON; DROVER, 2011).

O excesso de energia proveniente dos carboidratos aumenta a VCO_2 e pode exacerbar a insuficiência respiratória em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Em adultos ventilados, foi observado associação entre hiperalimentação e aumento VCO_2 , sendo que na oferta energética moderada o percentual de carboidratos da dieta não aumentou VCO_2 . A hiperalimentação ainda tem sido associada ao maior risco de infecções, hiperglicemia, esteatose hepática e aumento da demanda metabólica para lipogênese (MEHTA, 2015).

Na maioria dos pacientes pediátricos graves admitidos na UTIP as inadequações nutricionais ocorrem devido à imprecisão na estimativa das necessidades nutricionais, prescrição inadequada ou problemas na oferta da TN. As vantagens de uma TN adequada e os efeitos negativos derivados de uma TN inadequada indicam que a avaliação do estado nutricional e o monitoramento da oferta nutricional deve ser prática clínica diária (HUSLT et al., 2006).

Tanto a hiperalimentação como a hipoalimentação podem aumentar o VCO_2 e causar efeitos deletérios na mecânica respiratória de pacientes pediátricos em VM (MARTINEZ et al., 2015). Sugere-se que

o aumento do VCO_2 na hiperalimentação é decorrente do excesso de nutrientes ofertados, enquanto na hipoalimentação deriva de um estado catabólico, sendo o diferencial o substrato energético utilizado.

7.4 Limitações e potencialidades

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, como a heterogeneidade dos fatores aos quais os pacientes estão expostos, entretanto, representativos da realidade de pacientes pediátricos graves. Ainda, as metas de energia foram baseadas em equações preditivas ao invés de dados obtidos por CI.

Casuística pequena devido ao tamanho amostral, o que pode ter comprometido possíveis associações significativas, no entanto, trata-se de uma população específica exposta a uma heterogeneidade de fatores passíveis de viés, com relevância clínica. O uso de corticoides foi um dos principais critérios de exclusão que contribuíram para a redução do tamanho amostral. Considerado um tratamento coadjuvante na SARA, a corticoterapia é prevalente, aproximadamente 57% dos pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória admitidos em UTIP estavam em uso prévio de corticoides (BARREIRA et al., 2015).

O volume infundido considerou apenas o proveniente da TN, os demais líquidos não foram contemplados.

Salienta-se que os estudos sobre insuficiência respiratória pediátrica tendem a apresentar variações metodológicas e população heterogênea, além de serem escassos os estudos que associam parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos nesta em pacientes pediátricos graves, o que comprometeu a comparação dos dados.

Por outro lado, o presente estudo é um dos poucos estudos longitudinais que caracterizou pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar e associou parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos com o tempo em VM. Importante ressaltar que estudos de coorte são mais apropriados para pacientes graves, pois podem fornecer dados importantes em populações heterogêneas, e muitas vezes sem necessidade de consentimento, tornando-o mais representativo e aplicável na prática clínica, assim como, fornecer orientações para a prática clínica e gerar hipóteses que poderão ser testadas em estudos randomizados (VINCENT; PREISER, 2013).

Os pacientes pediátricos em risco nutricional também foram avaliados, o que destaca a importância do diagnóstico precoce de desnutrição e o monitoramento do estado nutricional para favorecer o

prognóstico destes pacientes. A avaliação da influência do estado nutricional, inflamatório e TN, permitiu destacar pontos-chaves na avaliação e monitoramento clínico desta população com relevância e implicação clínica dos resultados encontrados com o objetivo de melhorar o prognóstico de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo objetivou avaliar a associação de parâmetros nutricionais, inflamatórios e clínicos com o tempo em VM de pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar admitidos em UTIP. Pode-se concluir que:

- No presente estudo, pacientes pediátricos graves com insuficiência respiratória, em geral, foram admitidos na UTIP devido a infecções das vias respiratórias inferiores. Ainda, é uma população mais nova e que requer maior tempo em VM e de permanência na UTIP, comparado aos demais pacientes pediátricos admitidos na UTIP.
- Foi observada elevada prevalência de risco nutricional/desnutrição na admissão na UTIP, avaliado pelos indicadores antropométricos, assim como, a ocorrência de obesidade.
- Os pacientes eutróficos apresentaram menores concentrações séricas de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10, sendo que o risco nutricional/desnutrição e o excesso de adiposidade influenciaram nas concentrações destas citocinas.
- Embora não significativo, os pacientes em risco/desnutrição apresentaram maior permanência na UTIP, maior incidência de infecção nosocomial e mortalidade.
- Os pacientes com sobrepeso/obesidade apresentaram maior permanência hospitalar e maior grau de hipoxemia com VM caracterizada por menor VC e maiores níveis de FiO₂ e PEEP.
- O início precoce da TN ocorreu na maioria dos pacientes, sendo a via enteral foi predominante, em sua maioria, pós-pilórica. O tempo mediano para atingir 80% da necessidade energética e proteica foi 3 dias. Em geral, o volume infundido da TN foi inferior ao requerimento hídrico, entretanto, os pacientes foram hiperalimentados com oferta proteica abaixo do recomendado e predomínio da sobrecarga de fluidos.
- O estado nutricional adequado reduz o tempo em VM, enquanto a sobrecarga de fluidos, SIRS e a incidência de infecção nosocomial contribuíram para o aumento do tempo em VM. A hiperalimentação parece prolongar o tempo em VM.

Sendo assim, destaca-se que o monitoramento do estado nutricional e da TN deve priorizar a adequação do estado nutricional e da oferta proteica e prevenir a hiperalimentação, assim como a

profilaxia da sobrecarga de fluidos e da incidência de infecção nosocomial, além de priorizar estratégias ventilatórias protetoras, a fim de contribuir para evolução favorável do prognóstico do paciente pediátrico grave com insuficiência respiratória de etiologia pulmonar, destacando a importância da equipe multidisciplinar no cuidado clínico destes pacientes.

9 REFERÊNCIAS

ABDUL-MANAF, Z; KASSIM, N; HAMZAID, N. H; RAZALI, N. H. Delivery of enteral nutrition for critically ill children. **Nutrition & Dietetics**, v.70, p.120-125, 2013.

AMBALAVANAN, N; CARLO, W. A; D'ANGIO, C.T; McDONALD, S. A; DAS, A; SCHENDEL, D; THORSEN, P; HIGGINS, R. D. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v.123, p.1132-1141, 2009.

AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION (ASPEN). Clinical Guidelines: Nutrition Support of the Critically ill Child. **JPEN Journal of Parenteral Enteral Nutrition**, v.33, n.3, p.260-276, 2009.

ARIKAN, A. A; ZAPPITELLI, M; GOLDSTEIN, S. L; NAIPAUL, A; JEFFERSON, L. S; LOFTIS, L. L. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.13, n.3, p. 253-258, 2012.

AWASTHI, S; TAHAZZUL, M; AMBAST, A; GOVIL, Y. C; JAIN, A. Longer duration of mechanical ventilation was found to be associated with ventilator-associated pneumonia in children aged 1 month to 12 years in India. **Journal Clinical Epidemiology**, v.66, p.62-66, 2013.

BAGRI, N. K; JOSE, B; SHAH, S. K; BHUTIA, T. D; KABRA, S. K; LODHA, R. Impact of malnutrition on the outcome of critically ill children. **Indian Journal of Pediatric**, p.1-5, 2015.

BARREIRA, E. R; MUNOZ, G. O. C; CAVALHEIRO, P. O; SUZUKI, A. S; DEGASPARE, N. V; SHIEH, H. H; MATINES, J. A. D. S; FERREIRA, J. C; LANE, C; CARVALHO, W. B; GILIO, A. E; PRECIOSO, A. R. Epidemiology and outcomes of acute respiratory distress syndrome in children according to the Berlin definition: A multicenter prospective study. **Critical Care Medicine**, v.XX, n.XX, 2015.

BECHARD, L. J; PARROTT, J. S; MEHTA, N. M. Systematic review of the influence of energy and protein intake on protein balance in critically ill children. **Journal of Pediatrics**, v.161, p.333-339, 2012.

BECKER, P; CARNEY, L. N; CORKINS, M. R; MONCZKA, J; SMITH, E; SMITH, S. E; SPEAR, B. A; WHITE, J. V; Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. CONSENSUS STATEMENT OF THE ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS/AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION (ASPEN). Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition). **Nutrition in Clinical Practice**, XX(X), 2014.

BERNARD, G. R; ARTIGAS, A; BRIGHAM, K. L; CARLET, J; FALKE, K; HUDSON, L; LAMY, M; LEGALL, J. R; MORRIS, A; SPRAGG, R and the Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. **Journal of Critical Care**, v.9, n.1, p.72-81, 1994.

BILAN, N; DASTRANJI, A; BEHBAHANI, A. G. Comparison of the SpO_2/FiO_2 and the Pao_2/FiO_2 ratio in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. **Journal Cardiovascular Thoracic Respiratory**, v.7, n.1, p.28-31, 2015.

BINNIE, A; TSANG, J. L. Y; DOS SANTOS, C. C. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome. **Current Opinion Critical Care**, v.20, p.47-55, 2014.

BOHRER, B; SILVEIRA, R. C; NETO, E. C; PROCIANOY, R. S. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro and anti-inflammatory cytokines. **Journal of Pediatrics**, v.156, p.16-19, 2010.

BOSE, C. L; LAUGHON, M. M; ALLRED, E. N; O'SHEA, M; van MARTER, L. J; EHRENKRANZ, R. A; FICHOROVA, R. N; LEVITON, A. Systemic inflammation associated with mechanical ventilation among extremely preterm infants. **Cytokine**, v.61, p.315-322, 2013.

BRIASSOULIS, G; BRIASSOULIS, E; TAVLADAKI, T; FITROLAKI, D. M; SPANAKI, A. M. Unpredictable combination of metabolic and feeding patterns in malnourished critically ill children: the malnutrition-energy assessment question. *Intensive Care Med*, v.40, p.120-122, 2014.

BRIASSOULIS, G; VENKATARAMAN, S; THOMPSON, A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness. *Clin Develop Immun*, 2010, 11p.

BRUIJN, M; JANSEN, E.M; KLAPWIJK, T; van der LEE, J. H; van RIJN, R. R; van WOENSEL, J. B. M; BOS, A. P. Association between c-reactive protein levels and outcome in acute lung injury in children. *Eur J Pediatr*, v.172, p.1105-1110, 2013.

BRUNN, J. M; PEDERSEN, S. B; KRISTENSEN, K; RICHELSEN, B. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor- α by weight loss. *Obesity Research*, v.10, n. 6, p. 499-506, 2002.

CAMPOS-MINO, S.; SASBÓN, J.S; DESSAUER, B. Pediatric intensive care in Latin America. *Med Intensiva*, v.36, n.1, p.3-10, 2012.

CARROL, C. L; BHANDARI, A; ZUCKER, A. R; SCHRAMM, C. M. Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. **Pediatrics Critical Care Medicine**, v.7, n.6, p.527-531, 2006.

CARVALHO, C.R.R.; TOUFEN, C.J; FRANCA, S. Mecânica Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. In: III Consenso Brasileiro de Ventilação. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.33, n.3, p. 54-70, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention. Growth charts. *CDC growth charts for the United States*, 2000. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>.

CDC/NSHN Surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. p.17-58, Jan 2013.

CHANG, J-S; CHANG, C-C; CHIEN, E. Y; LIN, S. S-H; CHENG-SHIUAN, T; BAI, C-H; CHAO, K-C. Association between interleukin 1 β and interleukin 10 concentrations: a cross-sectional study in young adolescents in Taiwan. **BMC Pediatrics**, v.13, n.123, p.1-10, 2013.

CHANG, J-S; LI, Y-L; LU, C-H; OWAGA, E; CHEN, W-Y; CHIOU, H-Y. Interleukin-10 as a potential regulator of hepcidin homeostasis in overweight and obese children: A cross-sectional study in Taiwan. **Nutrition**, v. 30, p. 1165-1170, 2014.

CHAPARRO, C. J; DEPEYRE, J. L; LONGCHAMP, D; PEREZ, M-H; TAFFÉ, P; COTTING, J. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? **Clinical Nutrition**, xxx, p.1-8, 2015.

CHUMLEA, W.M.C.; GUO, S.S.; STEINBAUGH, M.L. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. **Journal of the American Dietetic Association**, v.94, n.12, p.1395-1391, 1994.

COSS-BU, J. A; KLISH, W. J; WALDING, D; STEIN, F; SMITH, E. O; JEFFERSON, L. S. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.74, p.664-669, 2001.

COSTA, G.A.; DELGADO, A.F.; FERRARO, A.; OKAY, T.S. Application of the pediatric risk of mortality (PRISM) score and determination of mortality risk factors in a tertiary pediatric intensive care unit. **Clinics**. .v.65, n.11, p.1087-92, 2010.

CORNFIELD, D. N. Acute respiratory distress syndrome in children: physiology and management. **Current Opinion Pediatrics**, v.25, n.3, p.338-343, 2013.

CORRÊA, C.R; ANGELELI, A.Y.O; CAMARGO, N.R; BARBOSA, L; BURINI, R.C. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.38, n.3, p.183-190, 2002.

CUTILLO, L; PIZZICONI, C; TOZZI, A. E; VERRILLO, E; TESTA, M. B. C; CUTRERA, R. Predicted and measured resting energy

expenditure in children with spinal muscular atrophy 2. **Journal of Pediatrics**, v.164, p.1228-1230, 2014.

DAHLEM, P; VAN AALDEREN, W. M. C; BOS, A. P. Pediatric acute lung injury. **Pediatric Respiratory Reviews**, v.8, p.348-362, 2007.

DAHLEM, P; VAN AALDEREN, W. M. C; HAMAKER, M. E; DIJKGRAAF, M. G.W; BOS, A. P. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. **European Respiratory Journal**, v.22, p.980-985, 2003.

DAVIS, C.J; SOWA, D; KEIM, K.S; KINNARE, K; PETERSON, S. The use of prealbumin and C-reactive protein for monitoring nutrition support in adult patients receiving enteral nutrition in an urban medical center. **Journal Parenteral Enteral Nutrition**, v.36, n.2, p.197-204, 2012.

DE BETUE, C. T. I; VAN STEENSELEN, W. N; HULST, J. M; OLIEMAN, J. F; AUGUSTUS, M; MOHD DIN, S. H; VERBRUGGEN, S. C. A. T; TIBBOEL, D; JOOSTEN, K. F. M. Achieving energy goals at day 4 after admission in critically ill children; predictive for outcome? **Clinical Nutrition**, v. 34; p. 115-122, 2015.

DELGADO, A. R; OKAY, T. S; LEONE, C; NICHOLS, B; NEGRO, G. M. D; VAZ, F. A. C. Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. **Clinics**, v.63, p.357-362, 2008.

DE OLIVEIRA IGLESIAS, S. B; LEITE, H. P; MENESES, J. F. S; DE CARVALHO, W. B. Enteral nutrition in critically ill children: are prescription and delivery according to their energy requirements? **Nutrition in Clinical Practice**, v.22, n.2, p.233-239, 2007.

DE OLIVEIRA, R. P; HETZEL, M. P; SILVA, M. A; DALLEGRAVE, D; FRIEDMAN, G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. **Critical Care**, v.14, 2010.

DEVOTO, G; GALLO, F; MARCHELLO, C; RACCHI, O; GARBARINI, R; BONASSI, S; ALBALUSTRI, G; HAUPT, E. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of

malnutrition in hospitalized patients. **Clinical Chemistry**, v.52, n.12, p.2281-2285, 2006.

DICKERSON, R. N; DROVER, J. W. Monitoring nutrition therapy in the critically ill patient with obesity. **JPEN Journal of Parenteral Enteral Nutrition**, v. 35, p. 44S-51S, 2011.

DOUMAS, B.T.; WATSON, W.A.; BIGGS, H.G. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. **Clinical Chemistry Acta**. v.31, n.1, p.87-96, 1997.

DURWARD, A; MAYER, A; SKELLETT, S; TAYLOR, D; HANNA, S; TIBBY, S. M; MURDOCH, I. A. Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis and influence on the anion gap. **Archives of Disease in Childhood**, v.88, p.419-422, 2003.

ENGLE, W. A. Age terminology during the perinatal period. **Pediatrics**, v.114, n.5, p.1362-1364, 2004.

ERICKSON, S; SCHIBLER, A; NUMA, A; NUTHALL, G; YUNG, M; PASCOE, E; WILKINS, B. Acute lung injury in pediatric intensive care unit in Australia and New Zealand – A prospective, multicenter, observational study. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.8, n.4, p.317-323, 2007.

FAIX, J. D. Biomarkers of sepsis. **Critical Review Clinical Laboratory Sciences**, v.50, n.1, p.23-36, 2013.

FLORI, H. R; CHURCH, G; LIU, K. D; GILDENGORI, G; MATTHAY, M. A. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. **Critical Care Research and Practice**, p.1-5, 2011.

FLORI, H. R; GLIDDEN, D. V; RUTHERFORD, G. W; MATTHAY, M. A. Pediatric acute lung injury. Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.171, p.995-1001, 2005.

FIORETTO, J. R; CARVALHO, W. B. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. **Journal of Pediatrics**, v.89, n.6, p.523-530, 2013.

FRISANCHO, R.A. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.34, n.11, p.2540-2545, 1981.

GANDHI, J; SANGAREDDI, S; VARADARAJAN, P; SURESH, S. Pediatric index of mortality 2 score as na outcome predictor in pediatric Intensive Care Unit in India. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v.15, n.5, p.288-291, 2013.

GIRARD, T. D; BERNARD, G. R. Mechanical ventilation in ARDS. **CHEST**, v. 131, p.921-929, 2007.

GHUMAN, A.K; NEWTH, C.J; KHEMANI, RG. Respiratory support in children. **Pediatric Child Health**, v.21, n.4, p.163-9, 2011.

GOH, V. L; WAKEHAM, M. K; BRAZAUSKAS, R; MIKHAILOV, T. A; GODAY, P. S. Obesity is not associated with increased mortality and morbidity in critically ill children. **JPEN Journal of Parenteral Enteral Nutrition**, v.37, p.102-108, 2013.

GOLDSTEIN, B; GIROIR, B; RANDOLPH, A; MEMBERS OF THE INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON PEDIATRIC SEPSIS. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.6, n.1, 2005.

GOODMAN, R. B; PUGIN, J; LEE, J. S; MATTHAY, M. A. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury. **Cytokine Growth Factor**, v.14, p.523-535, 2003.

GOODMAN, R. B; STRIETER, R. M; MARTIN, D. P; STEINBERG, K. P; MILBERG, J. A; MAUNDER, R. J; KUNKEL, S. L; WALZ, A; HUDSON, L. D; MARTIN, T. R. Inflammatory cytokine in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.154, p.602-611, 1996.

GRIPPA, R. B. **Associação entre terapia nutricional, estado nutricional e tempo de ventilação mecânica em pacientes pediátricos graves**. 2014. 128p. Dissertação (mestrado em nutrição) – Programa de

Pós Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

GURNEY, J.M.; JELLIFFE, D.B. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for a rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.26, n.9, p.912-5, 1973.

HALL, M. W; GEYER, S. M; GUO, C; PANOSKALTSIS-MORTARI, A; JOUVET, P; FERDINANDS, J; SHAY, D. K; NATERI, J; GREATHOUSE, K; SULLIVAN, R; TRAN, T; KEISLING, S; RANDOLPH, A. G. Innate immune function and mortality in critically ill children with influenza: a multicenter study. **Critical Care Medicine**, v.41, n.1, p.224-236, 2013.

HAMMER, J. Acute respiratory failure in children. **Paediatric Respiratory Reviews**, v.14, p.64-69, 2013.

HAMILTON, L.A; TROBAUGH, K.A. Acute respiratory distress syndrome: use of specialized nutrients in pediatric patients and infants. **Nutrition Clinical Practice**, v.26, p.26-30, 2011.

HARRIS, M; CLARK, J; COOTE, N. et al., British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. **Thorax**, v.66, 2011.

HEMALATHA, R; SWETHA, G. K; SESHACHARYULU, M; RADHAKRISHNA, K. V. Respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infections. **Indian Journal of Pediatric**, v.77, p.755-758, 2010.

HENNUM, M. P; VAN VUGHT, A. J; BRABANDER, M; BRUS, F; JANSEN, N. J; BONT, L. J. Mechanical ventilation drives inflammation in severe viral bronchiolitis. **Plos One**, v.8, n.12, p.1-5, 2013.

HOLLIDAY, M. A; SEGAR, W. E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. **Pediatrics**, v.19, p.823-32, 1957.

HON, K. L. E; POON, T. C. W; WONG, W; LAW, K. K; MOK, H. W; TAM, K. W; WONG, W. K; WU, H. F; TO, K. F; CHEUNG, K. L; CHEUNG, H. M; LEUNG, T. F; LI, C. K; LEUNG, A. K. C. Prolonged

non-survival in PICU: does a do-not-attempt-resuscitation order matter. **BMC Anesthesiology**, v.13, p.1-6, 2013.

HORAN, T.C.; ANDRUS, M.; DUDECK, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. **American Journal of Infection Control**, v.36, n.9, p.309–332, 2008.

HSU, C.L.; LEE, Y. S.; CHEN, C. J.; LEE, M. L.; YANG, C. F.; SOONG, W. J.; JENG, M. J.; WU, K. G. A population-based analysis of children with pneumonia among intensive care units in Taiwan. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, xx, p.1-7, 2013.

HULST, J. M.; GOUDOEVER, J. B.; ZIMMERMANN, L. J.; HOP, W. C.; BULLER, H. A.; TIBBOEL, D.; JOOSTEN, K. F. M. Adequate feeding and the usefulness of the respiratory quotient in critically ill children. **Nutrition**, v.21, p.192-198, 2005.

HULST, J. M.; VAN GOUDOEVER, J. B.; ZIMMERMANN, L. J. I.; HOP, W. C. J.; ALBERS, M. J. I. J.; TIBBOEL, D.; JOOSTEN, K. F. M. The effect of cumulative energy and protein deficiency on anthropometric parameters in a pediatric ICU population. **Clinical Nutrition**, v.23, p.1381-1389, 2004.

HULST, J. M.; JOOSTEN, K. F.; TIBBOEL, D.; VAN GOUDOEVER, J. B. Causes and consequences of inadequate substrate supply to pediatric ICU patients. **Current Opinion Clinical Nutrition Metabolic Care**, v. 9; p. 297-303, 2006.

IGONIN, A. A.; ARMSTRONG, V. W.; SHIPKOVA, M.; LAZAREVA, N. B.; KUKES, V. G.; OELLERICH, M. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. **Clinical Biochemistry**, v.37, p.204-209, 2004.

JAGER, P.; BURGERHOF, J. G. M.; HEERDE, M. V.; ALBERS, M. J. I. J.; MARKHORST, D. G.; KNEYBER, M. C. J. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Critical Care Medicine**, v.42, p.2461-2472, 2014.

JAMES, M. M; BEILMAN, G. J. Mechanical ventilation. **Surgical Clinics of North America**, v.92, p.1463-1474, 2012.

JENSEN, L. L; BARATT-DUE, A; ENGLUND, P. N; HARJU, J. A; SIGUROSSON, T. S; LIBERG, J. P. Paediatric ventilation treatment of acute lung injury in Nordic intensive care units. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.59, p. 568-575, 2015.

KAWAYAMA, T; OKAMOTO, M; IMAOKA, H; KATO, S; YOUNG, H. A; HOSHINO, T. Interleukin-18 in Pulmonary Inflammatory Diseases. **Journal of Interferon Cytokine Research**, v.32, n.10, p.443-449, 2012.

KEEVIL, B. G; NICHOLLS, S. P; KILPATRICK, E. S. Evaluation of latex-enhanced immunoturbidimetric assay for measuring low concentrations of C-reactive protein. **Annals of Clinical Biochemistry**, v.35, p. 671-673, 1998.

KHAJEH, A; NOORI, N. M; REISI, M; FAYYAZI, A; MOHAMMADI, M; MIRI-ALIABAD, G. Mortality risk prediction by application of pediatric risk mortality scoring system in pediatric intensive care unit. **Iranian Journal of Pediatrics**, v.23, n.5, p.546-550, 2013.

KHEMANI, R. G; CONTI, D; ALONZO, T. A; BART III, R. D; NWETH, C. J. L. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. **Intensive Care Medicine**, v.35, p.1428-1437, 2009.

KHEMANI, R. G; MARKOVITZ, B. P; CURLEY, M. A. Q. Characteristics of children intubated and mechanically ventilated in 16 PICUs. **CHEST**, v.136, p.765-771, 2009.

KLIEGMAN R. M; BEHRMAN, R. E; JENSON, H. B; STANTON, B. F. Nelson Tratado de pediatria. 18. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

KOSTER, M.J; BROEKHUIZEN, B. D. L; MINNAARD, M. C; BALEMANS, W. A. F; HOPSTAKEN, R. M; JONG, P. A; VERHEIJ, T. J. M. Diagnostic properties of C-reactive protein for detecting pneumonia in children. **Respiratory Medicine**, v.107, p.1087-1093, 2013.

KYLE, U.G; JAIMON, N; COSS-BU, J. A. Nutrition support in critically ill children: underdelivery of energy and protein compared with current recommendations. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v.112, n.12, p.1987-1992, 2012.

LANGOUCHE, L; MARQUES, M. B; INGELS, C; GUNST, J; DERDE, S; PERRE, S. V; D'HOORE, A; VAN DEN BERGHE, G. Critical illness induces alternative activation of M2 macrophages in adipose tissue. **Critical Care**, v. 15, p.1-9, 2011.

LEE, H; KOH, S. O; KIM, H; SOHN, M. H; KIM, K. E; KIM, K. W. Avoidable causes of delayed enteral nutrition in critically ill children. **Journal of Korean Medicine Science**, v.28, p.1055-1059, 2013.

LEE, Y-L; CHEN, W; CHEN, L-Y; CHEN, C-H; LIN Y-C; LIANG, S-J; SHIH, C-M. Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in hospital mortality in severe community-acquired pneumonia. **Journal of Critical Care**, v.25, p. 176.e7-176.e13, 2010.

LEITE. H.P. Nutrição na Insuficiência Respiratória Aguda. In: LEITE, H.P.; JUNIOR, M.T. **Terapia Nutricional no Paciente Pediátrico Grave**. São Paulo: Editora Atheneu, p.317-325, 2005.

LEITE, H.P.; LIMA, L.F.P.; IGLESIAS, S.B.O; PACHECO, J.C.; CARVALHO, W.B. Malnutrition May Worsen the Prognosis of Critically Ill Children With Hyperglycemia and Hypoglycemia. **Journal Parenteral Enteral Nutrition**, v.37, n.3, p.335-41, 2013.

LETTON, R. W; CHWALS, W. J; JAMIE, A; CHARLES, B. Early postoperative alterations in infant energy use increase the risk of overfeeding. **Journal Pediatric Surgery**, v.30, n.7, p.988-993, 1995.

LEUNG, T. F; LAM, D. S. Y; MIU, T. Y; HON, K. L; CHAU, C. S. K; KU, S. W; LEE, R. S. Y; CHOW, P. Y; CHIU, W. K; NG, D. K. K. Epidemiology and risk factors for severe respiratory syncytial virus infections requiring pediatric intensive care admission in Hong Kong children. **Infection**, v.14, p.343-350, 2013.

LI, Y; WANG, Q; CHEN, H; GAO, H. M; ZHOU, T; QIAN, S, Y. Epidemiological features and risk factor analysis of children with acute lung injury. **World Journal Pediatrics**, v.8, n.1, p.43-46, 2012.

MAKABE, H; KOJIKI, M; TAKAHASHI, G; MATSUMOTO, N; SHIBATA, S; SUZUKI, Y; INOUE, Y; ENDO, S. Interleukin-18 levels reflect the long-term prognosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. **Journal Anesthesiology**, v.26, p.658-663, 2012.

MARGINEAN, C. O; MAN, L; PITEA, A. M; MAN, A; MARGINEAN, C. L; COTOI, O. S. The assessment between IL-6 and IL-8 and antropometric status in malnourished children. **Romanian Journal Morphology Embryology**, v.54, n.4, p.935-938, 2013.

MARQUES, M. B; LANGOUCHE, L. Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. **Critical Care Medicine**, v. 41, p. 317-325, 2013.

MARTINEZ, E. E; ARIAGNO, K; ARRIOLA, A; LARA, K; MEHTA, N. E. Challenges to nutrition therapy in the pediatric critically ill obese patient. **Nutrition in Clinical Practice**, v.30, n.3, p.432-439, 2015.

MARTINEZ, E. E; BECHARD, L. J; SMALLWOOD, C. D; DUGGAN, C. P; GRAHAM, R. J; MEHTA, N. M. Impact of individualized diet intervention on body composition and respiratory variables in children with respiratory insufficiency: a pilot intervention study. **Pediatric Critical Care Medicine**, XX, 00-00, 2015.

MATSUMOTO, Y; KAWAMURA, Y; NAKAI, H; SUGATA, K; YOSHIKAWA, A; IHIRA, M; OHASHI, M; KATO, T; YOSHIKAWA, T. Cytokine and chemokine responses in pediatric patients with severe pneumonia associates with pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. **Microbiology Immunology**, v.56, p.651-655, 2012.

MEHTA, N. M. Energy expenditure: how much does it matter in infant and pediatric chronic disorders? **Pediatric Research**, v.XX, n.XX, p.1-5, 2015.

MEHTA, N.M.; BECHARD, L.J.; CAHILL, N.; WANG, M.; DAY, A.; DUGGAN, C.P.; HEYLAND, D.K. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children - An

international multicenter cohort study. **Critical Care Medicine**, v.40, n.7, p. 2204-11, 2012.

MEHTA, N. M; BECHARD, L. J; DOLAN, M; ARIAGNO, K; JIANG, H; DUGGAN, C. Energy imbalance and the risk of overfeeding in critically ill children. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.12, n.4, p.398-405, 2011.

MEHTA, N. M; BECHARD, L. J; ZURAKOWSKI, D; DUGGAN, C. P; HEYLAND, D. K. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. **American Journal Clinical Nutrition**, XX, 1-8, 2015.

MEHTA, N.M; COMPHER, C; A.S.P.E.N. Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition support of the critically ill child. **JPEN Journal of Parenteral Enteral Nutrition**, v.33, p.260-276, 2009.

MEHTA, N.M.; CORKINS, M.R.; MALONE, A.; GODAY, P.S.; CARNEY, L.; MONCZKA, J.L.; PLOGSTED, S.W.; SCHWENK, W.F.; ASPEN. Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. **Journal of Parenteral Enteral Nutrition**, v.xx, n.x, p.xx-xx, 2013.

MEHTA, N.M.; DUGGAN, C.P. Nutritional Deficiencies during critical illness. **Pediatric Clinical Nutrition American**, v.56, n.5, p.1143–1160, 2009.

MENEZES, F. S; LEITE, H. P; NOGUEIRA, P. C. K. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. **Nutrition**, v.28, p.267-270, 2012.

MEYER, R; HARRISON, S; SARGENT, S; RAMNARAYAN, P; HABIBI, P; LABADARIOS, D. The impact of enteral feeding protocols on nutrition support in critically ill children. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v.22, p.428-436, 2009.

MIKHAILOV, T. A; KUHN, E. M; MANZI, J; CHRISTENSEN, M; COLLINS, M; BROWN, A. M; DECHERT, R; SCANLON, M. C; WAKEHAM, M. K; GODAY, P. S. Early enteral nutrition is associated

with lower mortality in critically ill children. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.38, n.4, p.459-466, 2014.

MUKHTAR, B; SIDDIQUI, N. V; HAQUE, A; Clinical characteristics and immediate-outcome of children mechanically ventilated in a pediatric intensive care units. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v.30, n.5, p.927-930, 2014.

GIRARD, T. D; BERNARD, G. R. Mechanical ventilation in ARDS. **CHEST**, v. 131, p.921-929, 2007.

GODAY, P. S. Early enteral nutrition is associated with low mortality in critically ill children. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.38, n.4, p.459-466, 2014.

MONAHAN, L. J. Acute respiratory distress syndrome. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v.43, p.278-284, 2013.

MOTA, E. M; GARCIA, P. C. R; PIVA, J. P; FRITSCHER, C. C. A influência da desnutrição na utilização de ventilação mecânica em crianças admitidas em UTI pediátrica. **Journal of Pediatrics**, v.78, n.2, p.146-152, 2002.

MURPHY, C; WONG, D. T. Airway management and oxygenation in obese patients. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadian Anesthesia**, v. 60, p. 929-945, 2013.

NEWTH, C. J. L; VENKATARAMAN, S; WILLSON, D. F; MEERT, K. L; HARRISON, R; DEAN, M. J; POLLACK, M; ZIMMERMAN, J; ANAND, K. J. S; CARCILLO, J. A; NICHOLSON, C. E. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.10, n.1, p.1-11, 2009.

NORMAN, K; PICHARD, C; LOCHS, H; PIRLICH, M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. **Clinical Nutrition**, v. 27, p.5-15, 2008.

PATEL, L; COWDEN, J. D; DOWD, D; HAMPL, S; FELICH, N. Obesity: influence on length of hospital stay for the pediatric burn patient. **Journal of Burn Care & Research**, v.31, n.2, p.251-256, 2010.

PREISER, J. C; ICHAI, C; ORBAN, J. C; GROENEVELD, A. B. J. Metabolic response to the stress of critical illness. **British Journal of Anaesthesia**, p. 1-10, 2014.

PRIETO, M.B.; CID, J.L. Malnutrition in the Critically Ill Child: The Importance of Enteral Nutrition. **International Journal Environmental Research and Public Health**, v.8, n.11, p.4353-4366, 2011.

POLLACK, M.M.; PATEL K.M.; RUTTIMANN U.E. PRISM III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. **Critical Care Medicine**. v.24, n.5, p.743-52, 1996.

POLLACK, M.M.; RUTTIMANN, U.E.; GETSON, P.R. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. **Critical Care Medicine**, v.16, n.11, p.1110-6, 1988.

PROULX, F; GAUTHIER, D; NADEAU, J; LACROIX, J; FARRELL, C. A. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. **Critical Care Medicine**, v.22, n.6, p.1025-1031, 1994.

RAHMAN, M. Introduction to Flow Cytometry. Oxford: Serotec Ltda, 2006.

RAINES, A; GARWE, T; WICKS, R; PALMER, M; WOOD, F; ADESEYE, A; TUGGLE, D. Pediatric appendicitis: the prevalence of systemic inflammatory response syndrome upon presentation and its association with clinical outcomes. **Journal of Pediatric Surgery**, v.48, p.2442-2445, 2013.

RAMÍREZ, P; FERRER, M; MARTÍ, V; REYES, S; MARTÍNEZ, R; MENÉNDEZ, R. EWIG, S; TORRES, A. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. **Critical Care Medicine**, v.39, n.10, 2011.

RANIERI, V. M; RUBENFELD, G. D; THOMPSON, B. T; FERGUSON, N. D; CALDWELL, E; FAN, E; CAMPOROTA, L; SLUTSKY, A. S. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. **JAMA**, v.307, n.23, p.2526-2533, 2012.

RANZANI, O. T; ZAMPIERI, F. G; FORTE, D. N; AZEVEDO, L. C. P; PARK, M. C-Reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. **PLOS ONE**, v.8, n.3, p.1-8, 2013.

RICE, T. W; WHEELER, A. P; THOMPSON, B. T; DEBOISBLANC, B. P; STEINGRUB, J; ROCK, P. Enteral omega-3 fatty acid, γ -linolenic acid and antioxidant supplementation in acute lung injury. **JAMA**, v.306, n.14, p.1574-1581, 2011.

RIZKALLA, N. A; DOMINICK, C. L; FITZGERALD, J. C; THOMAS, N. J; YEHYA, N. High-frequency percussive ventilation improves oxygenation and ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. **Journal of Critical Care**, v.29, p.314e1-314e7, 2014.

RODRÍGUEZ, L.; GONZÁLEZ, C.; FLORES, L.; JIMÉNEZ-ZAMUDIO, L., GRANIEL, J.; ORTIZ, R. Assessment by Flow Cytometry of Cytokine Production in Malnourished Children. **Clinical and Diagnostic Laboratory immunology**. v.12, n.4, p. 502–507, 2005.

SANTACRUZ, C. A; ORBEGOZO, D; VINCENT, J; PREISER, J. C. Modulation of dietary lipid composition during acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.39, n.7, p.837-846, 2015.

SANTSCHI, M; JOUVET, P; LECLERC, F; GAUVIN, F; NEWTH, C. J. L; CARROL, C. L; FLORI, H; TASKER, R. C; RIMENSBERGER, P. C; RANDOLPH, A. G. Acute lung injury in children: Therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.11, n;6, p. 681-689, 2010.

SAHARAN, S.; LODHA, R.; KABRA, S.K. Supportive Care of A Critically Ill Child. **Indian Journal of Pediatrics**, v.78, n.5, p.585–592, 2011.

SCHENE, K. M; DEN BERG, E. V; ASPEREN, R. M. W; RIJN, R. R; BOS, A. P; WOENSEL, J. B. M. FiO₂ predicts outcome in infants with respiratory syncytial virus-induced acute respiratory distress syndrome. **Pediatric Pulmonology**, v.49, p.1138-1144, 2014.

SCHNEIDER, J; SWEBERG, T. Acute Respiratory Failure. **Critical Care Clinical**, v.29, p.167-183, 2013.

SCHOENFELD D.A.; BERNARD G.R. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, v.30, n.8, p.1772-1777, 2002.

SCHOFIELD, W.N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. Human Nutrition. **Clinical Nutrition**.v.39, n.1, p.5-41, 1985.

SHANN F.; PEARSON G.; SLATER A.; WILKINSON K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. **Intensive Care Medicine**, v.23, n.2, p. 201-7, 1997.

SHERRY, B; JACK, R. M; WEBER, A; SMITH, A. L. Reference interval for prealbumin for children two to 36 months old. **Clinical Chemistry**, v.34, n.9, p.1878-1880, 1988.

SHIBATA, S; KHEMANI, R. G; MARKOVITZ, B. Patient origin is associated with duration of endotracheal intubation and PICU length of stay for children with status asthmaticus. **Journal of Intensive Care Medicine**, v.29, n.3, p.154-159, 2013.

SILVA, F. M; BERMUDEZ, A. C. G; MANESCHY, I. R; ZANATTA, G. A. C; FEFERBAUM, R; CARVALHO, W. B; TANNURI, U; DELGADO, A. F. O impacto da introdução de terapia nutricional enteral na redução da morbimortalidade na terapia intensiva pediátrica: uma revisão sistemática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.59, n.6, p.563-570, 2013.

SINGER, M. Mitochondrial function in sepsis: Acute phase versus multiple organ failure. **Critical Care Medicine**, v. 35, n.9 (Suppl.), 2007.

SION-SARID, R; COHEN, J; HOURI, Z; SINGER, P. Indirect calorimetry: A guide for optimizing nutritional support in the critically ill child. **Nutrition**, v. 29; p. 1094-1099, 2013.

SRINIVASAN, V; NADKARNI, V. M; HELFAER, M. A; CAREY, S. M; BERG, R. A. American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. Childhood obesity and

survival after in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation. **Pediatrics**, v.125, n.3, p.e481-e488, 2010.

SKILLMAN, H. E; MEHTA, N. M. Nutrition therapy in the critically ill child. **Current Opinion Critical Care**, v.18, n.2, p.192-198, 2012.

SKILLMAN, H. E; WISCHMEYER, P. E. Nutrition therapy in critically ill infants and children. **JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.32, n.5, p.520-534, 2008.

SLATER, A.; SHANN, F.; PEARSON, G. PIM2: a revised version of the Pediatric Index of Mortality. **Intensive Care Medicine**, v.29, n.2, p.278–285, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL (SBNPE), ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA (ABN), NUNES ALB, KOTERBA E, ALVES VGF, ABRAHÃO V, CORREIA MITD. Terapia Nutricional no Paciente Grave. In: **Projeto Diretrizes, Volume IX**, São Paulo: Associação Médica Brasileira; Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2011a.

SOLDIN, O.P; BIERBOWER, L.H; CHOI, J. J; CHOI, J. J, THOMPSON-HOFFMAN, S; SOLDIN, S. T. Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and magnesium in children; new reference intervals using the Dade Dimendion Chincial Chemistry System. **Clinica Chimica Acta**, v.342, p.211-217, 2004.

TAN, H-L; ROSENTHAL, M. IL-17 in lung disease: friend or foe? **Thorax**, v.00, p.1-3, 2013.

TAVAKOL, K; GHAHRAMANPOORI, B; FARAROU EI, M. Prediction of arterial blood pH and partial pressure of carbon dioxide from venous blood samples in patients receiving mechanical ventilation. **Journal of Medical Signals and Sensors**, v.3, n.3, p.180-184, 2013.

TAYLOR, R. M; CHEESEMAN, P; PREEDY, V; BAKER, A. J; GRIMBLE, G. Can energy expenditure be predicted in critically ill children? **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 4, n.2, p. 176-180, 2003.

TERPSTRA, M. L; AMAN, J; AMERONGEN, G. P. N; GROENEVELD, A. B. J. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Care Medicine**, v.42, n.3, 2013.

THE PEDIATRIC ACUTE LUNG INJURY CONSENSUS CONFERENCE GROUP. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.16, p. 428-439, 2015.

TIWARI, L. K; SINGHI, S; JAYASHREE, M; BARANWALL, A. K; BANSAL, A. Hypoalbuminemia in critically sick children. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 18, n. 9, p. 565-569, 2014.

TUMGOR, G; CELIK, U; ALABAZ, D; CETINER, S; YAMAN, A; YILDIZDAS, D; ALHAN, E. Aetiological agents, interleukin-6, interleukin-8 and CRP concentrations in children with community-and-hospital-acquired pneumonia. **Annals of Tropical Paediatrics**, v.26, p.285-291, 2006.

UNIVERSITY OF WASHINGTON MEDICAL CENTER. Laboratory Procedure Manual: C-Reactive Protein, 2011. Disponível em: http://www.cdc.gov/NCHS/data/nhanes/nhanes_09_10/CRP_F_met.pdf. Acessado em 03 de Outubro de 2013.

UTSAL, L; TILLMANN, V; ZILMER, M; MAESTU, J; PURGE, P; JURIMAE, J; SAAR, M; LATT, E; MAASALU, K; JURIMAE, T. Elevated serum IL6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN- γ levels in 10-to 11-year-old boys with increased BMI. **Hormone Research in Paediatrics**, v.78, p. 31-39, 2012.

VALENTINE, S. L; SAPRU, A; HIGGERSON, R. A; SPINELLA, P. C; FLORI, H. R; GRAHAM, D. A; BRETT, M; CONVERY, M; CHRISTIE, L. M; KARAMESSINIS, L; RANDOLPH, A. G. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. **Critical Care Medicine**, v.40, n.10, p.2883-2889, 2012.

VERGER, J. T; BRADSHAW, D. J; HENRY, E; ROBERTS, K. E. The pragmatics of feeding the pediatric patient with acute respiratory distress

syndrome. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v.16, p.431-443, 2004.

VERHAGEN, L. M; GÓMEZ-CASTELLANO, K; SNELDERS, E; RIVERA-OLIVERO, I; POCATERRA, L; MELCHERS, W. J. G; WAARD, J. H; HERMANS, P. W. M. Respiratory infections in Eñepa Amerindians are related to malnutrition and *Streptococcus pneumoniae* carriage. **Journal of Infection**, v.67, p.273-281, 2013.

VINCENT, J. L; PREISER, J. C. Are prospective cohort studies an appropriate tool to answer clinical nutrition questions? **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v.16, n.2, p.182-186, 2013.

WAARDENBURG, D. A; BETUE, C. T; GOUDOEVER, J. B; ZIMMERMANN, L. J; JOOSTEN, K. F. Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy-enriched formula: A randomized controlled trial. **Clinical Nutrition**, v.28, p.249-255, 2009.

WALLACH, J. Interpretação de exames de laboratório. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda., 6ª edição, 1999.

WARE, L. B; KOYAMA, T; ZHAO, Z; JANZ, D. R; WICKERSHAM, N; BERNARD, G. R; MAY, A. K; CALFEE, C. S; MATTHAY, M. A. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical Care**, v.17, R253, p.2-7, 2013.

WARE, L. B; MATTHAY, M. A. The Acute Respiratory Distress Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v.342, n.18, p.1334-1349, 2000.

WEIJS, P. J. M; STAPEL, S. N; GROOT, S. D. W; DRIESSEN, R. H; JONG, E; GIRBES, A. R. J; STRACK VAN SCHIJNDEL, R. J. M; BEISHUIZEN, A. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated critically ill patients: a prospective observational cohort study. **JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.36, p.60-68, 2012.

WHO. Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. Physical status: the use and interpretation of

anthropometry: report of a WHO expert committee. WHO technical report series, 854. Geneva: WHO, 1995.

WHO Guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. 2010.

WHO Multicenter Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006, 312p.

WHO Multicenter Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2007, 217p.

ZAMBERLAN, P.; DELGADO, A.F.; LEONE, C.; FEFERBAUM, R.; OKAY, T.S. Nutrition Therapy in a Pediatric Intensive Care Unit : Indications, Monitoring, and Complications. **JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.35, n.4, p. 523-529, 2011.

ZAVORSKY, G. S; CAO, J; MAYO, N. E; GABBAY, R; MURIAS, J. M. Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v.155, p.268-279, 2007.

ZHANG, Q; GUO, Z; BAI, Z; MACDONALD, N. E. A 4 year prospective study to determine risk factors for severe community acquired pneumonia in children in Southern China. **Pediatric Pulmonology**, v.48, p.390-397, 2013.

ZIMMERMAN, J. J; AKHTAR, S. R; CALDWELL, E; RUBENFELD, G. D. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*, v.124, n.1, p.87-95, 2009.

APÊNDICE A – Ficha para coleta de dados

IDENTIFICAÇÃO

Registro:

Data de nascimento:

Idade:

Telefone de contato:

Sexo:

Procedência e endereço:

Data de admissão na UTIP:

Data de admissão hospitalar:

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Diagnóstico primário:

Diagnóstico(s) secundário (s):

Internações prévias: () sim () não Quantas: _____

Diagnóstico prévio de desnutrição: _____

PIM 2:

Reinternações UTIP

| | |
|-------------------------|----------------|
| Data: __/__/____ | Motivo: |

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL AO NASCIMENTO

Peso: g Comprimento: cm Perímetro Cefálico: cm

IG:

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL NA UTIP

Medidas antropométricas

| | 1ª avaliação | 2ª avaliação | 3ª avaliação | 4ª avaliação | Alta |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| Variáveis | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| Peso (kg) | | | | | |
| E/C (cm) | | | | | |
| CB (cm) | | | | | |
| PC (cm) | | | | | |
| DCT (mm) | | | | | |
| CMB (cm) | | | | | |
| AMB (cm²) | | | | | |
| Alt do joelho* | | | | | |
| Edema | | | | | |
| Observações | | | | | |

E/C: Estatura ou comprimento; CB: Circunferência do Braço; PC: Perímetro Cefálico;

DCT: Dobra Cutânea Tricipital; CMB: Circunferência Muscular do Braço; *se necessário.

Escore-z das medidas antropométricas

| | 1ª avaliação | 2ª avaliação | 3ª avaliação | 4ª avaliação | Alta |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| Variáveis | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| P/E ou P/C | | | | | |
| P/I | | | | | |
| E/I ou C/I | | | | | |
| IMC/I | | | | | |
| CB/I | | | | | |
| PC/I | | | | | |
| DCT/I | | | | | |
| CMB/I | | | | | |

Até 5 anos: P/C, P/I, C/I, IMC/I, PC/I, CB/I, DCT/I e CMB/I

>5 anos E/I, P/I e IMC/I, CMB, CB e DCT segundo Frisancho (1981/1990)

EXAMES BIOQUÍMICOS

| Variáveis | 1ª avaliação | 2ª avaliação | 3ª avaliação | 4ª avaliação | Alta |
|---------------------------------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| Data | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ | __/__/__ |
| Albumina (g/dL) | | | | | |
| PCR (mg/L) | | | | | |
| PCR/Albumina | | | | | |
| IL-1β (pg/mL) | | | | | |
| IL-6 (pg/mL) | | | | | |
| IL-8 (pg/mL) | | | | | |
| IL-10 (pg/mL) | | | | | |
| Gasometria | Sangue arterial | | | | |
| pH | | | | | |
| pCO₂ | | | | | |
| pO₂ | | | | | |
| HCO₃ | | | | | |
| TCO₂ Total | | | | | |
| Bep | | | | | |
| Sat.O₂ | | | | | |

DESFECHOS CLÍNICOS**VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Início: __/__/__ Fim: __/__/__

Dias em VM: _____ dias Obs: _____

Tentativas de Extubação: () Sim () Não

Data: ___/___/_____ Reintubação: ___/___/_____

Data: ___/___/_____ Reintubação: ___/___/_____

Data: ___/___/_____ Reintubação: ___/___/_____

Óbito: () sim () não Data óbito: ___/___/_____

Data alta na UTIP: ___/___/_____ Dias de internação na UTIP: _____

Infecções nosocomiais: () Sim () Não

Quais? _____

Data alta hospitalar: ___/___/_____ Dias de internação hospitalar: _____

TERAPIA NUTRICIONAL

* Coleta de dados no início da internação

1. Jejum antes do início da terapia nutricional (48h):

Hora e data internação UTIP: _____

Hora e Data início TN: _____

Total de horas para início da TN: _____

2. Reavaliação periódica do planejamento nutricional: () Sim () Não

Necessidade energética (Schofield): _____ kcal

EER: _____ kcal EER+ _____ %: _____ kcal

Ptn (DRI's): _____ g/dia ou _____ g/kg + _____ %: _____ g/dia ou _____ g/kg

Ptn (ASPEN): _____ g/dia ou _____ g/kg

RHT: _____ mL

3. Esquemas nutricionais propostos:

1. () NVO () NE () NP () NE + NP

2. () NVO () NE () NP () NE + NP

3. () NVO () NE () NP () NE + NP

4. () NVO () NE () NP () NE + NP

5. () NVO () NE () NP () NE + NP

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Trabalho: Associação entre parâmetros nutricionais e inflamatórios e o tempo de ventilação mecânica em crianças e adolescentes com doença pulmonar grave.

Senhores Pais: Por favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo. Se possível, discuta esse assunto com seu (sua) filho (a) para que seja uma decisão em conjunto.

Eu, _____,
responsável legal por _____,
com idade de ____ anos, RG de nº _____, residente na
Rua _____ declaro, por livre e
espontânea vontade, que aceito participar da pesquisa intitulada
“Associação do estado nutricional e resposta inflamatória em pacientes
críticos pediátricos com doença respiratória grave”, projeto de pesquisa de
Mestrado da nutricionista Larissa Testoni Feiber (Matrícula 201304749),
promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Departamento
de Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, sob orientação da
Prof^a Dr^a Yara Maria Franco Moreno.

1- Esta pesquisa tem como principal objetivo verificar se o estado nutricional (avaliado pelo peso, altura, medidas de circunferências do braço, coxa e cabeça além da medida da prega cutânea tricipital e exames de sangue rotineiramente realizados durante a internação na UTI) está correlacionado com os marcadores inflamatórios (que sinalizam a presença de alguma inflamação no organismo).

2 - Minha participação e do meu filho colaborando neste trabalho é muito importante porque permitirá um melhor cuidado nutricional às crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

3 - Atesto que recebi esclarecimentos quanto aos propósitos e procedimentos a serem utilizados durante o estudo. Os procedimentos a serem realizados com as crianças e adolescentes na pesquisa são:

- a) Coleta de 8 mL de sangue para a realização de exames de rotina (sendo eles, albumina, pré-albumina, proteína C-reativa, glicemia, hemograma) e citocinas séricas;

- b) Avaliação antropométrica (avaliado por peso, altura/comprimento, circunferência do braço e da coxa, perímetro encefálico e prega cutânea tricípital);
- c) Coleta dos dados registrados no prontuário de seu filho que são necessários para a pesquisa.
- d) Entrevista com familiar sobre os dados do nascimento (peso, comprimento, circunferência da cabeça semana gestacional), caso não esteja registrado no prontuário;

4. Fui esclarecido que os riscos e desconfortos relacionados à pesquisa são os seguintes: possível desconforto para realização da avaliação nutricional e para coleta de sangue, porém estes procedimentos já fazem parte da rotina da Unidade de Terapia Intensiva.

Será garantido que os pesquisadores avaliarão o paciente apenas quando o mesmo estiver estável, tendo a própria percepção/sensibilidade para interromper a coleta de dados ao perceber sinais de desconforto do paciente, como choro e muita agitação, visto que este por vezes estará entubado e sem condições de manifestar a sua vontade, o mesmo se estende aos pacientes que ainda não falam.

5. O Hospital Infantil Joana de Gusmão também está interessado no presente estudo e já deu a permissão por escrito para que esta pesquisa seja realizada. Porém minha participação e de meu filho (a), ou não, no estudo não implicará em nenhum benefício ou restrição de qualquer ordem para meu (sua) filho (a) ou para mim.

6. Eu também sou livre para não participar desta pesquisa se não quiser. Isto não implicará em quaisquer prejuízos pessoais ou no atendimento de meu filho (a). Além disto, estou ciente de que em qualquer momento, ou por qualquer motivo, eu ou minha família podemos desistir de participar da pesquisa.

7. Estou ciente de que o meu nome e o do meu filho não serão divulgados e que somente as pessoas diretamente relacionadas à pesquisa terão acesso aos dados e que todas as informações serão mantidas em segredo e somente serão utilizadas para este estudo.

8. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

9. Estou ciente que não receberei remuneração em troca da participação, que os dados obtidos serão mantidos em sigilo, que posso deixar de participar da pesquisa no momento em que desejar e, que a desistência não influenciará no atendimento que venho recebendo.

10. Se eu tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, eu posso entrar em

contato com Larissa Testoni Feiber pelo telefone (48) 88297409 ou Yara Maria Franco Moreno pelo telefone (48) 99104664.

11. Eu concordo em participar deste estudo.

Nome e assinatura do responsável legal pela criança:

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

Em caso de dúvidas relacionadas aos procedimentos éticos da pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo telefone (48) 32519092.

APÊNDICE C – Nota à imprensa

Pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) por insuficiência respiratória de causa pulmonar requerem cuidados criteriosos e contínuos de alta tecnologia caracterizados pela necessidade de ventilação mecânica (VM). A utilização da VM possibilita que a função respiratória seja mantida, uma vez que esses pacientes não conseguem manter a respiração espontânea e comprometem a oxigenação do organismo. São pacientes graves com intenso processo inflamatório, alto risco de comprometimento do estado nutricional e risco de mortalidade. Estudos demonstram que pacientes admitidos na UTIP frequentemente apresentam desnutrição, que está associada a desfechos clínicos desfavoráveis como o aumento da necessidade e do tempo em VM.

Desta maneira, estudo desenvolvido pela mestrandia Larissa Testoni Feiber, sob orientação da Prof.^a Dr.^a Yara Maria Franco Moreno, junto ao Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina teve como objetivo caracterizar os pacientes pediátricos graves admitidos na UTIP por insuficiência respiratória de causa pulmonar e avaliar as associações entre os parâmetros nutricionais e inflamatórios com o tempo em VM. Os parâmetros nutricionais são utilizados para avaliar o estado nutricional e inclui o peso, estatura, circunferência do braço, prega cutânea do tríceps e índice de massa corporal, enquanto os parâmetros inflamatórios avaliam a inflamação e incluem a dosagem de albumina, proteína C-reativa e citocinas como a interleucina (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e fator de necrose tumoral α . O risco nutricional/desnutrição foi avaliado pelo índice de massa corporal, que considera o peso e a estatura, e idade de acordo com o sexo.

Foram avaliados 23 pacientes com idade entre 1 mês e 14 anos, internados na UTIP do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), referência no atendimento de pacientes pediátricos graves no estado de Santa Catarina.

A taxa de mortalidade foi 17,4% inferior ao observado em outros estudos nacionais e internacionais com a mesma população. No momento da internação, 43,5% dos pacientes apresentaram risco nutricional/desnutrição, 43,5% estavam com o estado nutricional adequado e 13% com sobrepeso/obesidade.

Foi verificado que os pacientes com estado nutricional adequado permaneceram menos tempo em VM, na UTIP e no hospital em comparação aos demais pacientes. O risco nutricional/desnutrição esteve associado ao aumento do tempo em VM, assim como, o sobrepeso/obesidade. A sobrecarga de fluidos, síndrome da resposta

inflamatória sistêmica (inflamação intensa) e ocorrência de infecção intra-hospitalar também estiveram associadas ao aumento do em VM.

A terapia nutricional aplicada na UTIP também foi avaliada e foi verificado que a oferta de proteínas estava abaixo da necessidade e a oferta energética superior ao recomendado, favorecendo a hiperalimentação. Foi verificado que a hiperalimentação poderia estar associada ao aumento do tempo em VM nestes pacientes.

O monitoramento do estado nutricional e da terapia nutricional deve adequar o estado nutricional e a oferta de energia para prevenir a desnutrição e a hiperalimentação, assim como o controle do balanço hídrico e a prevenção de infecção intra-hospitalar, com o objetivo de melhorar a evolução clínica destes pacientes.

Maiores informações podem ser solicitadas pelo e-mail: larifeiber@hotmail.com

ANEXO A – Critérios diagnósticos para SARA

Critérios diagnósticos para lesão pulmonar aguda e SARA conforme definição da AECC

| LESÃO PULMONAR AGUDA | SARA |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tempo: Início agudo | Mesmos critérios para lesão pulmonar aguda exceto para: |
| Oxigenação: PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg (independente do PEEP utilizado) | Oxigenação: PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg (independente do PEEP utilizado) |
| Radiografia tórax: infiltrados bilaterais demonstrados na vista frontal | |
| Pressão capilar pulmonar: ≤ 18 mmHg quando aferida ou sem evidência clínica de hipertensão arterial esquerda | |

Fonte: Adaptado de BERNARD et al., 1994.

AECC, Conferência do Consenso Americano-Europeu; SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; PEEP, pressão expiratória positiva final; FiO₂, fração inspirada de oxigênio; PaO₂, pressão arterial parcial de oxigênio.

Critérios diagnósticos para SARA conforme Definição de Berlim

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tempo |
| Dentro de 1 semana para insulto clínico conhecido ou novo ou piora dos sintomas respiratórios |
| Radiografia tórax^A |
| Opacidade bilateral, não totalmente explicado pelo derrame, atelectasia ou nódulos |
| Origem do edema |
| Insuficiência respiratória não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de volume. Necessidade de avaliação objetiva (ecocardiografia) para descartar edema hidrostático quando não há fator de risco |
| Oxigenação^B |
| Leve: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg com PEEP ou CPAP ≥ 5 cm H₂O^C |
| Moderada: 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg com PEEP ou CPAP ≥ 5 cm H₂O |
| Severa: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg com PEEP ≥ 5 cm H₂O |

Fonte: Adaptado de AUTHORS/WRITING COMMITTEE, 2012.

SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; CPAP, pressão positiva contínua nas vias. ^ARadiografia torácica ou tomografia computadorizada. ^BSe altitude superior a 1000 m, fator de correção deve ser aplicado: [PaO₂/FiO₂x(pressão barométrica/760)]. ^CPode ser fornecido de forma não invasiva no grupo com SARA leve.

ANEXO B – Critérios clínicos e laboratoriais para diagnóstico de pneumonia em crianças

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Critérios clínicos e laboratoriais para diagnóstico de pneumonia em crianças com idade ≤ 1 ano:</p> <p>Piora das trocas gasosas (aumento da dessaturação de oxigênio [como oximetria de pulso < 94%], aumento dos requerimentos de oxigênio ou aumento da demanda de ventilação) associada à, no mínimo, três dos critérios que seguem: Temperatura instável, leucopenia (contagem de leucócitos <4.000/mm³) ou leucocitose (≥15.000/mm³) e desvio a esquerda (≥ 10% formas de banda); Novo início de escarro purulento ou alteração no caráter da expectoração, ou aumento de secreções respiratórias ou exigências aumentadas de sucção; Apneia, taquipneia, queima nasal com retração da parede torácica ou grunhindo; Sibilos, estertores ou roncos; Tosse; Bradicardia (<100 batimentos/minuto) ou taquicardia (>170 batimentos/minuto)</p> |
| <p>Critérios clínicos e laboratoriais para diagnóstico de pneumonia em crianças com idade > 1 ano e ≤ 12 anos:</p> <p>Presença de no mínimo três dos seguintes critérios: Febre (>38,4°C) ou hipotermia (< 36,5°C); Leucopenia (leucócitos <4.000/mm³) ou leucocitose (≥15.000/mm³); Novo início de escarro purulento, ou alterações no caráter da expectoração, ou aumento nas secreções respiratórias, ou exigências aumentadas de sucção; Novo início ou piora da tosse, ou dispneia, apneia ou taquipneia; Estertores ou som de respiração brônquica; Piora nas trocas gasosas (aumento da dessaturação de oxigênio [oximetria de pulso <94%], aumento dos requerimentos de oxigênio ou aumento da demanda de ventilação)</p> |

Fonte: Adaptado de CDC/NHSN, 2013.

A expectoração purulenta, em todas as idades descritas, é definida como secreções dos pulmões, brônquios e traqueia contendo ≥25 neutrófilos e ≤10 células epiteliais escamosas por campo de baixa potência (x100). Caso o laboratório relatar esses dados de forma qualitativa, certificar seus descritores correspondentes à definição de expectoração purulenta. As alterações no caráter da expectoração refere-se à cor, consistência, odor e quantidade. A taquipneia é definida por > 75 respirações por minuto em crianças prematuras nascidas com menos de 37 semanas de gestação até 40 semanas, > 60 respirações por minuto em crianças menores de 2 meses de idade, > 50 respirações por minuto em crianças entre 2 a 12 meses de idade e > 30 respirações por minutos em crianças maiores que 1 ano de idade (CDC/NHSN, 2013).

ANEXO C – PIM 2

PIM 2 (do inglês, *Pediatric Index of Mortality 2*)

| Variáveis | Valores (1 = sim, 0 = outros) |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Admissão eletiva | Sim () Não () |
| Recuperação pós-procedimento | Sim () Não () |
| Bypass Cardíaco | Sim () Não () |
| Diagnóstico de alto risco | NENHUM DOS ABAIXO Parada cardíaca fora do hospital () Imunodeficiência grave combinada () Leucemia/Linfoma após primeira indução () Hemorragia cerebral () Cardiomiopatia ou miocardite () Síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico () Infecção por HIV () Insuficiência hepática como causa de admissão () Doença neurodegenerativa () |
| Diagnóstico de baixo risco | Asma – principal causa da admissão () Bronquiolite - principal causa da admissão () Crupe - principal causa da admissão () Apnéia obstrutiva do sono () Cetoacidose diabética () |
| Resposta das pupilas à luz | >3 mm e ambas fixas () Outra () Desconhecida () |
| Ventilação mecânica (primeira hora na UTIP) | Sim () Não () |
| Pressão arterial sistólica | mmHg |
| Excesso de base | mmol/L |
| 100 x FiO ₂ /PaO ₂ | mmHg |

Fonte: Adaptado de Slater et al., 2003.

ANEXO D – Critérios para diagnóstico de SIRS

Critérios para diagnóstico de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS).

Presença de 2 dos 4 critérios descritos a seguir, sendo um destes a temperatura ou contagem de leucócitos:

- T °C > 38,5° ou < 36,0° (retal, bexiga, oral ou via cateter central)
- Taquicardia: Frequência cardíaca > 2 DP do normal para a idade ou elevação persistente inexplicável por 0,5 – 4 horas.
Para crianças < 1 ano: bradicardia (frequência < percentil 10) ou depressão persistente inexplicável durante 0,5 hora
- Frequência respiratória > 2 DP para a idade ou VM ou recebimento de anestesia geral
- Contagem de leucócitos elevada ou deprimida para idade (exceto leucopenia secundária a quimioterapia) ou > 10% de neutrófilos imaturos

Fonte: Adaptado de Goldstein et al., 2005.

ANEXO E – Parecer de aprovação do CEP com seres humanos

Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Associação entre terapia nutricional e tempo de ventilação mecânica em pacientes críticos pediátricos"

Pesquisador: Yara Maria Franco Moreno

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15303913.9.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 402.469

Data da Relatoria: 23/09/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de projeto de mestrado de Rafaela Bouvie Grippa, orientado pela Prof.ª Dr.ª Yara Maria Franco Moreno e apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar se a qualidade da terapia nutricional, estado nutricional e marcadores inflamatórios predizem o tempo de ventilação mecânica em crianças internadas em unidade de terapia intensiva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora afirma que o pesquisa não comporta riscos por ser um estudo observacional, embora tenha participantes em alto grau de vulnerabilidade e a metodologia preveja avaliação nutricional que implica em manipulação do paciente.

Como benefícios, a autora aponta que "estudos que avaliem a relação entre o estado nutricional, indicadores de terapia nutricional e desfechos clínicos do paciente crítico apresentam relevância clínico, uma vez que podem identificar quais parâmetros da avaliação nutricional e da

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 402.469

qualidade

da terapia nutricional devem ter

prioridade na avaliação do paciente crítico pediátrico. A identificação dessas variáveis implicará em melhor monitoramento e cuidado do paciente crítico pediátrico."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de coorte observacional prospectiva, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, com pacientes críticos pediátricos, entre 1 mês e 14 anos 11 meses de idade, de ambos os sexos. A coleta de dados será realizada pela pesquisadora durante a permanência do paciente na UTIP. Serão avaliados 26 indicadores de qualidade de terapia nutricional. Os desfechos clínicos avaliados serão: dias livres de ventilação mecânica, mortalidade, tempo de internação hospitalar e na UTIP, tempo em uso de antibióticos e número de esquemas terapêuticos, tempo em uso de fármacos vasoativos e presença de infecção nosocomial. Será realizada semanalmente avaliação nutricional constituída por: peso, altura/comprimento, circunferência do braço, circunferência da coxa, prega cutânea tricipital, perímetro cefálico, circunferência muscular do braço e área muscular do braço. A avaliação bioquímica realizada semanalmente será composta por glicemia, albumina, pré-albumina, proteína C-reativa e hemograma; em uma subpopulação de pacientes com doença respiratória grave os marcadores inflamatórios (interleucina-4, interleucina-6, interleucina-8, interleucina-10, interleucina-17, fator de necrose tumoral- α , interferon- γ e fator de crescimento- β) serão avaliados. Análise dos dados: Para comparação de variáveis contínuas será utilizado o teste de ANOVA ou teste de Kruskal Wallis, seguido de teste

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 402.469

Bonferroni.

A associação entre variáveis será realizada pelo teste de correlação de Spearman ou Pearson. Será realizada a regressão de Cox para comparar grupos. O Hazard ratio será ajustado para sexo, idade e escore de gravidade. A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier será construída para avaliar a influência do estado nutricional e qualidade da terapia nutricional sobre a duração da ventilação mecânica. Valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo. Resultados esperados: Espera-se verificar quais indicadores de qualidade da terapia nutricional e parâmetros do estado nutricional predizem os desfechos clínicos nesta população, implicando em melhor monitoramento e cuidado do paciente crítico pediátrico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na primeira versão apresentada, foram apresentados TCLE e parecer do CEP do Hospital Infantil Joana de Gusmão, contendo também a assinatura do Diretor do Hospital. No TCLE, ao contrário do que foi afirmado no projeto, a pesquisadora apresenta vários riscos para os participantes. Não apresenta assentimento livre esclarecido.

Recomendações:

As pendências foram atendidas e recomenda-se pela aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br