

Daniela Barbieri Hauschild

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA SOBRE O
ESTADO NUTRICIONAL E DESFECHOS CLÍNICOS EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVES EM TERAPIA
NUTRICIONAL ENTERAL**

Tese submetida ao Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do Grau de doutor em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Yara Maria Franco Moreno

Florianópolis
2018

Hauschild, Daniela Barbieri

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL E DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVES EM TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL / Daniela Barbieri Hauschild ; orientador, Yara Maria Franco Moreno, 2018.

226 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. . 3. Proteína. . 4. Nutrição Enteral. . 5. Ventilação Mecânica. . I. Franco Moreno, Yara Maria. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

DANIELA BARBIERI HAUSCHILD

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA SOBRE O
ESTADO NUTRICIONAL E DESFECHOS CLÍNICOS EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVES EM TERAPIA
NUTRICIONAL ENTERAL**

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

Florianópolis, 17 de julho de 2018

Prof^a Patrícia Faria Di Pietro, Dr^a
Coordenadora do Curso

Pro^a Yara Maria Franco Moreno, Dr^a
Orientadora e Presidente da banca
Universidade Federal de Santa Catarina

Banca Examinadora:

Prof. Brenno B.N.de S. Campos, Dr.
Universidade Estadual de Campinas

Prof^a Maria Eliana M. Schieferdecker Dr^a
Universidade Federal do Paraná

Prof. Juliano D. Lindner, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Everson A. Nunes, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Luiz Rodrigo A. de Lima, Dr.
Universidade do Estado de Santa Catarina

Dedico este trabalho aos meus pais e meu irmão, que sempre me apoiaram e incentivaram ao longo desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, por iluminar meu caminho e me guiar nessa trajetória.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Nutrição** pela oportunidade de fazer o curso e ao **corpo docente, direção e administração** por proporcionar todo o ensinamento.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** (Capes), pela concessão da bolsa de estudo.

A todos os **familiares e pacientes** que aceitaram participar do estudo e sem os quais o projeto não seria possível.

À equipe multiprofissional **da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Infantil Joana de Gusmão**, pelo acolhimento, atenção e auxílio durante o desenvolvimento do projeto. Em especial às nutricionistas **Eliana Barbosa e Mirelle S. Farias**, pelo apoio a pesquisa e pelas contribuições. Ao **Instituto da Criança** – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial ao **Dr. Artur F. Delgado** e à nutricionista **Patrícia Zamberlan**, por ter aceito o desafio de realizar o ensaio clínico em seu serviço.

Aos professores **Brenno B. N. de Souza Campos, Maria Eliana M. Schieferdecker, Juliano D. Lindner, Luiz R.A. de Lima, Everson A. Nunes, Fabiane La Flor Z. Sanches e Elisabeth Wazlawik** por aceitarem o convite em compor a banca.

À professora orientadora **Yara Maria Franco Moreno**, pela incansável dedicação ao projeto, por toda a paciência, pelas brilhantes correções e colocações. Sinto-me imensamente privilegiada pela parceria e convivência dos últimos seis anos. Foi um presente tê-la como orientadora. És um grande exemplo de pessoa e de profissional. Minha eterna gratidão por tudo. Muito obrigada!

Às **minhas queridas amigas e colegas do grupo de pesquisa**. Meu muito obrigada por todo apoio. Obrigada pelas tardes de café, pelas festividades comemoradas, pelos momentos de descontração sempre tão leves e divertidos. Obrigada por tornar a trajetória mais motivadora e amigável. À **Julia**, amiga e parceira desde a Fibrose Cística, companheira de viagens e aventuras; **Angelica**, amiga mais que querida, sempre com doces palavras para todo e qualquer momento; e em especial à **Luna**, grande parceira de projeto, imprescindível para execução desse projeto. Obrigada por ter sido tão compreensiva, por todo apoio e incentivo. E às queridas **Michele, Mayara, Thabata, Rafaella, Camila**, cada uma de um jeito especial estiveram presentes

nessa jornada. Agradeço também a todo GAEN, em especial à professora Elisabeth Wazlawik.

Às **colegas de doutorado**, sem vocês essa jornada teria sido muito mais árdua. Obrigada pela oportunidade de conhecê-las e por dividir os momentos de alegrias e dificuldades. E às eternas amigas que o mestrado me deu – **Bruna, Amanda, Camilla, Thayz e Rafaela** – sempre tão presentes e fazendo parte de cada etapa do processo. Agradeço também à **Carolina Camargo**, pelo apoio desde os tempos de HC! Às minhas eternas **amigas “curitibanas”**, mesmo a distância foram imprescindíveis nessa conquista. Cada uma de maneira especial.

E por fim a minha família. Aos meus **pais, Rosita e Wilson**, pelo amor, apoio e incentivo incondicional. Por estarem ao meu lado em todos os momentos, sempre torcendo! Ao meu **irmão Jonathan**, mesmo à distância, sempre foi um grande incentivador, e é meu grande orgulho!

A todos que fizeram parte desse projeto. **Muito obrigada!**

“A maior recompensa para o trabalho não é o que se recebe por ele, mas o que alguém se torna através dele.”

John Ruskin

RESUMO

Objetivo: O presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito da suplementação proteica polimérica e oligomérica nos parâmetros do estado nutricional, incidência de PICS e desfechos clínicos de pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral. **Métodos:** A tese foi realizada em três etapas. A 1ª etapa foi uma revisão sistemática para descrever a ingestão proteica e associação entre quantidade, fonte e estrutura de proteínas sobre parâmetros do metabolismo proteico e desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves. A 2ª Etapa consistiu em um estudo observacional para definição de PICS para população pediátrica. Para tal, em estudo prospectivo realizado em uma UTIP, com crianças entre 1 mês e 15 anos, foram avaliadas variáveis de clínicas, demográfico, de estado nutricional, parâmetros da terapia nutricional e desfechos clínicos. A 3ª Etapa consistiu em um ensaio clínico randomizado (ECR), realizados em duas UTIPs, utilizando como intervenção módulo proteico polimérico ou oligomérico, em pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral. Foram avaliados três grupos, sendo que dois grupos receberam módulo proteico à base de soro de leite bovino polimérico ou oligomérico. O terceiro grupo constituiu no grupo controle, o qual recebeu a terapia nutricional prescrita pelo serviço, sem interferência por parte dos pesquisadores. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos 5 dias. O desfecho primário foi o balanço nitrogenado. Como desfechos secundários foram avaliados parâmetros do estado nutricional, tais como escore-z do índice de massa corporal para idade (z-IMC/I), circunferência do braço (CB), em centímetros, dobra cutânea do tríceps (DCT), em milímetros, ângulo de fase avaliado pela impedância bioelétrica (BIA), concentrações séricas de albumina, pré-albumina, e proteína C-reativa (PCR); indicadores da terapia nutricional (balanços energético e proteico e sinais de intolerância à terapia nutricional) e desfechos clínicos (infecção nosocomial, tempo de internação na UTIP e hospitalar, tempo em ventilação mecânica e mortalidade). Os resultados foram expressos em mediana e intervalo interquartil (IQR) e número absoluto e percentual. Para avaliar o efeito da suplementação nos desfechos, foram aplicadas a regressão de Cox e logística, sendo o resultado expresso em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC95%). **Resultados:** Na 1ª etapa, foram identificados 17 estudos que avaliaram a quantidade e 1 estudo descreveu a estrutura proteica associada aos desfechos. A ingestão média diária total de proteína > 1,1 g/kg/dia, especialmente >

1,5 g/kg/dia, foi associada a balanço proteico positivo e menor mortalidade. Não foram identificados estudos suficientes para determinar a estrutura ideal da proteína da fórmula enteral para pacientes pediátricos graves. Na 2ª etapa, foram incluídas 201 crianças (idade média de 27 meses, 63% do sexo masculino). A taxa de mortalidade foi de 13%. O modelo composto por: internação na UTI pediátrica > 14 dias; PCR > 10,0 mg/L; linfócitos totais < 25% e redução da circunferência do braço, associou-se à mortalidade, em análise bruta (OR 5,58; p = 0,031) e ajustada (OR 5,09; p = 0,043), com tempo de internação na UTIP, hospitalar e com a duração da ventilação mecânica. Na 3ª etapa, nosso estudo piloto demonstrou a viabilidade, segurança e tolerabilidade da suplementação de proteína via enteral em pacientes pediátricos graves. O estudo foi realizado em uma única UTIP, e dentre 286 pacientes avaliados para elegibilidade, 25 pacientes foram incluídos. Balanço nitrogenado foi obtido em apenas 15 pacientes. Após a intervenção, a CB foi a variável antropométrica mais viável. Foi observada maior ingestão de proteína nos primeiros 5 dias nos grupos de intervenção, em comparação ao grupo controle [polimérico 1.31 (IQR 1.17; 1.41) g/kg/dia; oligomérico 1.39 (IQR 1.28; 1.73) g/kg/dia; controle 0.83 (IQR 0.15; 1.21) g/kg/dia; p-valor=0,009]. A suplementação foi segura e bem tolerada. No ECR, realizado em duas UTIPs, dentre os 472 pacientes elegíveis, 40 pacientes (4,9 meses de idade mediana) foram randomizados (módulo polimérico n=12, módulo oligomérico n=15, controle n=13) e 35 finalizaram o protocolo. No início do estudo não houve diferenças entre os grupos relação aos desfechos clínicos e nutricionais. Para as análises seguintes, os dois grupos de intervenção foram agrupados e comparados ao grupo controle. Não houve diferença entre os grupos na ingestão de energia e proteína nos primeiros 5 dias de internação. No entanto, no dia 4, a ingestão de proteína foi significativamente maior (p = 0,004) no grupo intervenção comparado ao grupo controle (2,25 g/kg/dia; IQR 1,93; 2,85 versus 1,44 g/kg/dia; IQR 0,67; 2,14). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos nos parâmetros do estado nutricional e desfechos clínicos.

Conclusão: Não foi observada maior ingestão de proteína nos grupos de intervenção em comparação ao grupo controle. Ainda, a suplementação proteica na dose utilizada não foi associada aos parâmetros do estado nutricional, a incidência de PICS, tempo de internação hospitalar e de UTIP e tempo em ventilação mecânica.

Palavras-chave: Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. Proteína. Nutrição Enteral. Ventilação Mecânica.

ABSTRACT

Aims: The aim of this study was to assess the effect of protein supplementation on nutritional status, PICS incidence and clinical outcomes in critically ill children on enteral nutrition. **Methods:** The thesis was conducted in three phases. The 1st phase, was a systematic review to describe the impact of structure/type and total amount of protein intake on protein balance and clinical outcomes in critically ill children. The 2nd phase was a prospective study conducted to define and characterize PICS in critically ill children and to verify its association with mortality and clinical outcomes. Critically ill children, aged 1 month to 15 years old, admitted for at least 48 hours to medical and surgical PICU were included. Clinical, demographic, nutritional status, nutritional therapy parameters and clinical outcomes were assessed. The 3rd phase was a three-arm, randomized controlled trial (RCT), conducted in 2 PICUs, with critically ill children on enteral nutrition therapy. Patients were randomized to 1 of the 3 groups: i) control (routine enteral nutrition), ii) polymeric protein module 4, or iii) oligomeric protein module. Demographic, clinical characteristics, nutritional status, incidence of PICS, and clinical outcomes were recorded. Enteral nutrition interruptions, stool frequency and abdominal distension were evaluated daily. Increase on blood urea and creatinine were assessed. Nutritional status and clinical outcomes were the main outcomes. Patients were followed up for at least 5 days. The primary outcome was nitrogen balance. The secondary outcomes were nutritional status, such as body mass index for age (z-BMI), the mid-upper arm circumference (MUAC), in centimeters, and triceps skinfold thickness (TSF), in millimeters, phase angle assessed by bioelectrical impedance (BIA), blood albumin, pre albumin and C-reactive protein; nutrition therapy (protein intake and intolerance signs); clinical outcomes (nosocomial infection, PICU and hospital length of stay, duration of mechanical ventilation, mortality). The results were expressed as median and interquartile range (IQR) and absolute and percentage numbers. To evaluate the effect of supplementation on the outcomes, Cox and logistic regression were applied, and the result was expressed as odds ratio (OR) and confidence interval (95% CI). **Results:** In the 1st phase, we found 18 eligible studies, 17 assessed the quantity and 1 study described protein structure in relation to the outcomes. Average daily total protein intake greater than 1.1 g/kg/day, especially above 1.5 g/kg/day, was associated with positive protein balance and with lower mortality. There are insufficient data to determine the optimal structure of protein delivered

by enteral route in critically ill children. In the 2nd phase, there were included 201 children (median age 27 months, 63% male). The mortality rate was 13%. The PICS model composed by PICU length of stay >14 days; C-reactive protein (CRP) >10.0 mg/L; lymphocytes <25%; reduction of z-score mid-upper arm circumference was associated with mortality. The prevalence of PICS was 3.5%. Clinical and nutritional status at admission and nutritional therapy variables were not associated with PICS. PICS was associated with mortality in crude (OR 5.58; p=0.031) and adjusted analysis (OR 5.09; p=0.043). It was also associated with PICU and hospital length of stay and duration of mechanical ventilation. In the 3rd phase, our pilot trial demonstrates the feasibility, safety and tolerability of enteral protein supplementation in critically ill children. After screening 286 consecutive patients admitted to the PICU over 11 months, 25 were enrolled and randomized. Nitrogen balance were obtained in 15 patients. After the intervention, MUAC was the most feasible anthropometric variable. Isolation, hemodynamic instability and access to the patient were the main reasons for not obtaining anthropometric and BIA measurements. Significantly higher protein prescription and actual protein intake within the first 5 days were achieved in the intervention groups, compared to control group. There was no significant difference between the groups for the rate of adverse effects and clinical outcomes. In the RCT, conducted in 2 PICUs, among the 472 patients admitted, 40 patients (4.9 months median age) were randomized (polymeric module n=12, oligomeric module n=15, control n=13) and 35 completed the study. At baseline there were no differences between the groups and between the PICUs. Therefore, for the analysis, the 2 intervention groups were merged and compared to the control group. There were no differences between the groups in energy and protein delivery in the first 5 days of admission. However, on day 4, protein intake were significantly higher (p=0.004) in the intervention group compared to the control group (2.25 g/kg/day; IQR 1.93; 2.85 versus 1.44 g/kg/day; IQR 0.67; 2.14). Overall, only 1 patient, in the control group, developed PICS. There were no significant differences between the groups regarding nutritional status and clinical outcomes. **Conclusion:** It was not observed a higher protein intake in the intervention groups compared to the control group. Furthermore, protein supplementation at the dose used was not associated with nutritional status, incidence of PICS, length of hospital stay and PICU, mortality and duration of mechanical ventilation.

Keywords: Pediatric intensive care units. Protein. Enteral nutrition. Systematic review. Randomized controlled trial. Mechanical ventilation.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 - Representação esquemática da influência do estresse metabólico sobre o metabolismo de macronutrientes	31
Figura 2 - Definição e consequências da desnutrição.	35
Quadro 1 - Diferenças na qualidade da proteína de soro de leite bovino, caseína e soja.....	57
Quadro 2 - Critérios de elegibilidade conforme critérios propostos pelo PRISMA (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>).....	66
Quadro 3 - Termos utilizados para busca conforme critérios propostos pelo PRISMA (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>).	68
Quadro 4 – Evolução da meta de proteína no período da intervenção proteica.....	77
Quadro 5 – Composição e informação nutricional dos módulos proteicos.	77
Quadro 6 - Fórmulas para estimativa da estatura pela altura do joelho.	79
Quadro 7 - Equação para estimativa de gasto energético basal de acordo com sexo e idade.	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio Antidiurético
Akt	Proteína Cinase B
AMB	Área Muscular do Braço
APACHE	Do inglês: <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ASPEN	Do inglês: <i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
AUC	Do inglês: <i>Area under the curve</i>
BIA	Do inglês: <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
BN	Balço nitrogenado
CARS	Do inglês: <i>Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome</i>
CB	Circunferência do Braço
CDC	Do inglês: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMB	Circunferência Muscular do Braço
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
DCT	Dobra Cutânea Tricipital
DRI	Do inglês: <i>Dietary Reference Intakes</i>
E/I	Estatutura-para-idade
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EPHPP	Do inglês: <i>Effective Public Health Practice Project</i>
FAO	Do inglês: <i>Food and Agriculture Organization</i>
FiO ₂	Pressão Inspirada de Oxigênio
FOXO	Do inglês: <i>Forkhead Box Protein O</i>
FSR	Do inglês: <i>Fractional Synthetic Rate</i>
hGH	Do inglês: <i>human growth hormone</i>
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
HR	Do inglês: <i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IGF-1	Do inglês: <i>insulin like growth factor 1</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMC/I	Índice de massa corporal-para-idade
IQR	Intervalo Interquartil
LILACS	Do inglês: <i>Latin American and Caribbean Health Sciences</i>
m-Tor	Do inglês: <i>The Mammalian Target of Rapamycin</i>
NF-κB	Do inglês: <i>Nuclear Factor K B</i>
OR	Do inglês: <i>Odds Ratio</i>

P/E	Peso-para-Estatura
P/I	Peso-para-Idade
PAO ₂	Pressão Arterial de Oxigênio
PCR	Proteína C-Reativa
Pi3K	Do inglês: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PICOS	Do inglês: <i>Participants; Interventions; Comparators; Outcomes; Study Design</i>
PICS	Do inglês: <i>Persistent Inflammation, Immunesuppression and Catabolism Syndrome</i>
PIM	Do inglês: <i>Pediatric Index of Mortality</i>
PRISM	Do inglês: <i>Pediatric Risk of Mortality</i>
PRISMA	Do inglês: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REE	Do inglês: <i>Resting Energy Expenditure</i>
ROC	Do inglês: <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SIRS	Do inglês: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNE	Terapia Nutricional Enteral
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TUN	Do inglês: <i>Total Urinary Nitrogen</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UPS	Do inglês: <i>Ubiquitin-Proteasome System</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
UUN	Do inglês: <i>Urinary Urea Nitrogen</i>
VCO ₂	Volume de Dióxido de Carbono Produzido
VM	Ventilação Mecânica
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	25
2.1 PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE.....	25
2.2 ESTRESSE METABÓLICO DO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE.....	28
2.2.1 Síndrome da inflamação, imunossupressão e catabolismo persistente (PICS).....	32
2.3 ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE.....	33
2.3.1 Etiologia da desnutrição no paciente pediátrico grave.....	34
2.3.2 Consequências da desnutrição nos desfechos clínicos no paciente pediátrico grave.....	36
2.3.3 Avaliação do estado nutricional do paciente pediátrico grave.....	39
2.4 NECESSIDADES NUTRICIONAIS DO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE.....	43
2.5 PRÁTICAS DE TERAPIA NUTRICIONAL.....	49
2.5.1 Suplementação proteica.....	54
3 OBJETIVOS.....	61
3.1 OBJETIVO GERAL.....	61
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	61
4 HIPÓTESE.....	63
5 MÉTODOS.....	65
5.1 ETAPA 1.....	65
5.1.1 Delineamento do estudo.....	65
5.1.2 Seleção dos estudos.....	65
5.1.3 Extração de dados e análise de qualidade.....	69
5.2 ETAPA 2.....	70
5.2.1 Delineamento do estudo.....	70
5.2.2 População do estudo.....	70
5.2.3 Coleta de dados.....	70
5.2.4 Definição de PICS.....	73
5.2.5 Processamento e análise dos dados.....	73
5.2.6 Procedimentos éticos da pesquisa.....	74
5.3 ETAPA 3.....	75
5.3.1 Delineamento do estudo.....	75
5.3.2 População do estudo.....	75
5.3.3 Cálculo do tamanho de amostra e processo de amostragem....	75
5.3.4 Protocolo da pesquisa.....	76

5.3.5	Caracterização da suplementação.....	76
5.3.6	Coleta de dados.....	78
5.3.7	Processamento e análise dos dados.....	83
5.3.8	Procedimentos éticos da pesquisa.....	83
6	RESULTADOS.....	85
6.1	ARTIGO 1.....	86
6.2	ARTIGO 2.....	112
6.3	ARTIGO 3.....	132
6.4	ARTIGO 4.....	151
6.5	LIMITAÇÕES.....	175
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	177
	REFERÊNCIAS.....	179
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – Etapa 2.....	205
	ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – Etapa 3.....	209
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Etapa 2.....	213
	APÊNDICE B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) - Etapa 2.....	217
	APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Etapa 3.....	219
	APÊNDICE D - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) – Etapa 3.....	223
	APÊNDICE E – NOTA DE IMPRESSA.....	225

1 INTRODUÇÃO

A doença grave pode ser definida como qualquer condição de risco de morte que requer suporte da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Essa condição pode ser provocada devido à diversidade de agravos, tais como trauma múltiplo e cirurgia complicada (BOONEN; van den BERGHE, 2014). O recurso avançado da UTI é a capacidade em auxiliar temporariamente e até de substituir a função de múltiplos órgãos. Dessa maneira, como resultado, as intervenções médicas são mais numerosas e mais invasivas quando comparadas à enfermaria geral. Assim, pacientes de UTI, sobretudo pacientes pediátricos, são considerados frágeis e vulneráveis a danos iatrogênicos (KELLY et al., 2014).

Os pacientes graves apresentam alterações metabólicas decorrentes do estresse da doença e que desencadeiam perda de massa muscular, hiperglicemia e hipoalbuminemia. Durante os primeiros dias, ocorre aumento na degradação de proteínas e conseqüentemente, perda de massa muscular de forma substancial (SINGER et al., 2014).

A perda de massa muscular dos pacientes na UTI apresenta impacto negativo sobre desfechos clínicos, resultando em atraso na recuperação, aumento no tempo de internação e mortalidade (WANDRAG et al., 2015). Dessa forma, tanto a ingestão de energia quanto a de proteína tornam-se necessárias para minimizar a perda de massa magra. Os déficits de energia e de proteína estão associados com aumento na morbimortalidade nessa população (van ZANTEN, 2016). Nesse sentido, a oferta de proteína capaz de otimizar a síntese proteica, facilitar a cicatrização e a resposta inflamatória, e minimizar a perda de massa muscular é considerada uma das intervenções nutricionais mais importante nessa população (MEHTA et al., 2009).

Entretanto, as recomendações atuais em relação à necessidade proteica em pacientes pediátricos graves ainda são controversas e poucas discussões sobre a fonte e estrutura mais adequada têm sido feitas na literatura atual. Sugere-se que formulações à base de soro de leite bovino, devido ao efeito do conteúdo do aminoácido leucina, devam ser preferidas nas formulações enterais para pacientes pediátricos graves (MARIK, 2015). Atualmente, existem diferentes formulações enterais para prática clínica. De maneira geral, as fórmulas enterais podem ser divididas em polimérica e oligomérica, sendo a polimérica composta por proteínas intactas, enquanto as fórmulas oligoméricas são compostas por proteína com moléculas menores, como aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos. Habitualmente, as formulações poliméricas

são as mais prescritas, uma vez que não há evidência que suporte a utilização de fórmulas oligoméricas. As fórmulas oligoméricas são preferidas em situações clínicas associadas à baixa tolerância e dificuldade de absorção intestinal, como pancreatite aguda. Entretanto, são formulações mais caras quando comparadas às formulações poliméricas (POROPAT et al., 2015; van ZANTEN, 2016).

Embora não haja consenso quanto à necessidade proteica, sabe-se que a oferta deve ser maior no paciente pediátrico grave (MEHTA et al., 2017), sobretudo na subpopulação em pediátricos graves que desenvolvem síndrome da inflamação, imunossupressão e catabolismo persistente (PICS). Assim, parece ser adequado aumentar o aporte total das formulações enterais. Contudo, essa pode ser uma solução simplista, tendo em vista que as formulações apresentam baixo conteúdo proteico em relação ao conteúdo energético, o que pode acarretar em hiperalimentação. A hiperalimentação está associada a diversas complicações, com impacto negativo na evolução clínica do paciente. Esses aspectos denotam a importância no maior aporte de proteína, não por aumento na concentração das formulações, com aumento concomitante de proteínas e energia, mas por meio de produtos enterais com maior quantidade de proteína, como a utilização de módulo de proteína via enteral (SION-SARID et al., 2013; McCLAVE et al., 2016; van ZANTEN, 2016).

A falta de revisões sistemáticas e ensaios clínicos sobre diversos aspectos do suporte nutricional na UTI pediátrica são evidentes e torna-se desafio para elaboração das diretrizes clínicas. Evidências obtidas por meio de ensaios clínicos randomizados (ECR) são necessárias para orientar o tratamento de pacientes pediátricos graves. As necessidades nutricionais dessa população podem ser diferentes dos adultos em muitos aspectos: em termos de metabolismo e crescimento, doença de base e das morbidades, reservas energéticas pré-existentes (principalmente em crianças menores), e resposta à doença grave. Dessa forma, há necessidade de realização de ECRs bem desenhados e multicêntricos, específicos para crianças e adolescentes, uma vez que a extrapolação de dados de literatura adulta em cuidados intensivos não é desejável e muitas das intervenções propostas em adultos devem passar por avaliação sistemática antes da sua aplicação em pacientes pediátricos graves (JOFFE et al., 2009; MEHTA et al., 2009; MEHTA et al., 2017).

Considerando que pacientes pediátricos graves apresentam alterações metabólicas decorrentes do estresse da doença e que desencadeiam perda de massa muscular – o que acarreta em impacto

negativo sobre desfechos clínicos, resultando em atraso na recuperação, aumento no tempo de internação e mortalidade – tanto a ingestão de energia quanto de proteína torna-se importante para preservação da massa magra (WANDRAG et al., 2015; van ZANTEN, 2016). Assim, ECRs que avaliem o aporte de proteína e a sua associação com desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves são necessários (PLANK, 2013). Embora saiba-se da importância da oferta de proteína adequada para diminuir o risco de morbimortalidade nessa população, em decorrência de diversas barreiras à terapia nutricional, há dificuldade em alcançar as necessidades proteicas do paciente. Assim, questiona-se qual o efeito da suplementação proteica nos parâmetros do estado nutricional, incidência de PICS e desfechos clínicos.

Para responder esse questionamento, a tese foi realizada em três etapas: 1ª Etapa – Revisão sistemática para descrever a oferta proteica e associação entre oferta, fonte e estrutura de proteínas sobre desfechos clínicos e parâmetros do metabolismo proteico em pacientes pediátricos graves; 2ª Etapa – Estudo observacional para definição de Síndrome da inflamação, imunossupressão e catabolismo persistente (PICS - Do inglês: *Persistent Inflammation, Immune suppression and Catabolism Syndrome*) para população pediátrica; 3ª Etapa – ECR, utilizando como intervenção módulo proteico polimérico ou oligomérico, em pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 7, de 24 de fevereiro de 2010, o paciente grave é aquele que apresenta comprometimento de um ou mais dos principais sistemas fisiológicos, com perda de sua autorregulação, necessitando de assistência contínua (BRASIL, 2010). O paciente grave encontra-se na UTI, a qual é destinada ao atendimento de pacientes graves ou de alto risco que necessitam de equipamentos e recursos humanos especializados e assistência médica e de enfermagem ininterruptas (BRASIL, 1998). Dentro desse contexto, existe a UTI neonatal, destinada à assistência a pacientes admitidos com idade entre zero e 28 dias, e a UTI pediátrica (UTIP), destinada à assistência a pacientes com idade de 29 dias a 14 ou 18 anos, sendo este limite definido de acordo com as rotinas de cada instituição (BRASIL, 2010).

Segundo levantamento de Halpern e Pastores (2010), o número de leitos em UTI nos Estados Unidos entre 2000 e 2005 aumentou em 6,5% e os custos com cuidados intensivos por dia aumentaram em 30,4%; representando em 2005, 13,4% dos custos hospitalares, 4,1% dos gastos nacionais de saúde, e 0,66% do produto interno bruto. No Brasil, de acordo com censo realizado pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira, existem 41.741 leitos de UTI, em 1.961 estabelecimentos, sendo que 4.380 destinados à população pediátrica (AMIB, 2016).

Apesar de consideráveis avanços tecnológicos na prestação de cuidados intensivos ao longo dos últimos 40 anos, a mortalidade ainda é considerável e varia conforme a gravidade da doença. A sepse e a disfunção de múltiplos órgãos continuam a ser importantes causas de morbidade e mortalidade em UTIP (LAWRENCE, 2011). As principais causas de mortalidade na UTIP são morte encefálica, retirada do suporte de vida e parada cardiorrespiratória (SANDS et al., 2009; BURNS et al., 2014; POLITO et al., 2016). No geral, um em cada cinco norte-americanos morre durante internação na UTI. Na população pediátrica, a mortalidade pode chegar até 43% (ANGUS et al., 2004). Em levantamento realizado por Burns et al. (2014), em cinco hospitais escolas dos Estados Unidos, em 2010, houveram 9.516 internações e 227 mortes (2,39%), sendo que 192 pacientes foram a óbito antes da alta da UTIP. No estudo com 54 UTIP americanas, em 2008, foram incluídos 52.791 pacientes, e observou-se 2,7% de mortalidade na UTIP

(1.448 mortes), sendo a maioria (74%) com doenças crônicas complexas (EDWARDS et al., 2012). Em estudo multicêntrico europeu, com 795 pacientes pediátricos graves, com idade mediana de 2 anos, a mortalidade foi de 6%, aumento para 10% em pacientes admitidos por choque séptico (BOEDDHA et al., 2018).

Em corte retrospectiva, entre 2007 e 2008, realizada em uma UTIP da cidade de São Paulo, com 359 pacientes pediátricos graves, com idade mediana de 31 meses, a mortalidade foi de 15% (COSTA et al., 2010). Em coorte conduzida em um hospital universitário do Espírito Santo, foram incluídos 276 pacientes com idade mediana de 42,2 meses, e observou-se mortalidade de 14,3% (NETO et al., 2014). Entre os anos de 2002 e 2005, foram avaliadas 1.823 internações na UTIP de um hospital terciário da cidade de Porto Alegre. A mortalidade observada foi de 10,3% (EL HALAL et al., 2012).

Observa-se que os estudos apresentam diferentes resultados em relação à morbidade e mortalidade em função das características específicas de cada país ou centro de tratamento. Dessa maneira, foram desenvolvidas ferramentas com objetivo de prever o risco de gravidade e mortalidade de crianças admitidas em UTIP, incluindo o Risco de Mortalidade Pediátrica (PRISM – Do inglês: *Pediatric Risk of Mortality*), PRISM III, Índice de Mortalidade Pediátrica (PIM – Do inglês: *Pediatric Index of Mortality*) e PIM 2 (NETTO et al., 2014). A avaliação de risco de mortalidade pode ser aplicada para vários fins, como comparação de resultados em diferentes locais; avaliação da qualidade de atendimento; critérios de inclusão e exclusão para ensaios clínicos; e no prognóstico clínico, com objetivo de auxiliar na tomada de decisões (CASAMASSIMA et al., 2014).

O PRISM III, desenvolvidos nos Estados Unidos, foi baseado em amostra de 11.165 admissões consecutivas em 32 UTIP e inclui 17 variáveis fisiológicas (POLLACK et al., 1996). Embora o PRISM III seja um índice de risco preciso na predição de mortalidade, ele apresenta algumas limitações, como a necessidade da coleta de dados durante período de 12 ou 24 horas. Com a intenção de reduzir o tempo de preenchimento, o PIM foi desenvolvido na Europa, sendo um modelo preditor de mortalidade, considerado simples e passível de utilização rotineira e de forma contínua. É calculado a partir da informação obtida no momento da admissão na UTIP, durante o primeiro contato entre o paciente e médico (SLATER et al., 2003). O PIM 2, versão atualizada do PIM original, é derivado de um conjunto maior de informações, sendo acrescido de três variáveis, todas provenientes do principal motivo de internação na UTI. Assim, este índice utiliza variáveis

referentes ao diagnóstico e motivo de admissão, reflexo pupilar, parâmetros de VM e pressão arterial sistólica (SLATER et al., 2003; CASAMASSIMA et al., 2014).

Em estudo com 2.832 crianças e adolescentes admitidas em oito UTIPs da Argentina, foi observado que embora o PIM 2 tenha subestimado o risco geral de mortalidade, especialmente em pacientes adolescentes e em casos de doenças respiratórias, a capacidade do modelo em discriminar sobreviventes e não sobreviventes foi considerada boa, com uma curva ROC (Do inglês: *Receiver Operating Characteristic*) de 0,84 (IC 95% [intervalo de confiança] 0,82; 0,86) (FERNÁNDEZ et al., 2015), similar ao encontrado no estudo que propôs o PIM 2, de Slater et al. (2003). Em estudo espanhol, realizado em duas UTIPs espanholas com 241 crianças, foi observado que o PIM 2 demonstrou melhor discriminação e calibração quando comparado ao PRISM (PRIETO ESPUÑES et al., 2007). Esses achados estão de acordo com estudos prévios na Índia (THUKRAL et al., 2006; TAORI; LAHIRI; TULLU, 2010); Egito (BEKHIT; ALGAMEEL; ELDASH, 2014), Japão (IMAMURA et al., 2012) e no Brasil (NETO et al., 2014), nos quais o PIM 2 apresentou bom desempenho discriminatório de mortalidade em UTIP.

As principais causas de admissão na UTI incluem desordens cardiovasculares, respiratórias, neurológicas, hepáticas, imunológicas, trauma, pós-operatório e infecções (CZAJA; HOSOKAWA; HENDERSON, 2013; BURNS et al., 2014). A Academia Americana de Pediatria define os critérios para admissão da UTIP de pacientes pediátricos graves, sendo: presença de doença pulmonar ou das vias respiratórias graves ou potencialmente fatais; doença cardiovascular, neurológica, oncológica, gastrointestinal ou renal grave, que estejam em condição instável ou risco de morte; hemorragia com risco de morte ativo; falência de múltiplos órgãos; após procedimentos cirúrgicos que necessitam de monitoramento intensivo; e condições que exigem necessidades tecnológicas especiais, monitoramento, intervenção complexa, ou de tratamento, incluindo medicamentos associados. Dessa maneira, para que o paciente pediátrico grave receba alta da UTIP, dentre os principais critérios, destacam-se a estabilidade hemodinâmica e que não haja necessidade de VM e drogas vasoativas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE, 1999).

Assim, na UTIP, muitos pacientes se beneficiam da VM e outras intervenções médicas disponíveis (LUCE; WHITE, 2009). Em muitos casos, a VM é uma das principais indicações para a admissão na UTIP.

Nos Estados Unidos, foram avaliados 12.213 pacientes com idade entre duas semanas e 18 anos, de 16 UTIPs, e cerca de 30% necessitaram de intubação e VM. No entanto, houve variabilidade entre as UTIPs, com prevalências que variaram entre 20% e 64% (KHEMANI et al., 2009). Em uma UTIP do estado de São Paulo, 35,7% dos pacientes necessitaram de VM por 24 horas ou mais (SILVA et al., 2009). Em estudo de coorte prospectivo realizado no estado de Santa Catarina, de 2013 a 2015, dos 130 pacientes avaliados, cerca de 82% necessitaram de VM (MORENO et al., 2016).

O principal objetivo da VM é auxiliar nas trocas de gases sem desencadear trauma para os pulmões. No entanto, pode prejudicar os pulmões em decorrência do estresse e da tensão desenvolvida no órgão, uma vez que alta pressão e volume podem lesionar os pulmões (CHARLES et al., 2014). Em estudo com 256 pacientes em quatro UTIPs da Argentina, a VM prolongada, definida como suporte ventilatório por mais de 21 dias, aumentou o tempo de internação, a mortalidade e o número de complicações (MONTEVERDE et al., 2011). Quanto maior a duração da VM e o tempo de permanência, maior é a taxa de mortalidade, devido principalmente a complicações como pneumonia associada ao ventilador (KUSAHARA et al., 2014; NAVALESI et al., 2014). Em estudo brasileiro com 1.315 admissões na UTIP, 42% dos pacientes foram submetidos à VM por mais de 48 horas, o tempo mediano em VM foi de 12,5 dias e a pneumonia associada ao ventilador ocorreu em 12,6% dos casos (SILVA et al., 2014).

A UTIP é um local propício às infecções nosocomiais, tais como pneumonia adquirida, infecção do trato urinário e infecções sanguíneas, desenvolvidas após 48 horas de admissão e estão diretamente relacionados com procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou intervencionistas e também pela bacteriologia predominante no ambiente (DANDAGI, 2010; SHAATH et al., 2014). A pneumonia associada à VM, definida como pneumonia que ocorre após 48 horas de intubação endotraqueal e início da VM, é uma das infecções nosocomiais mais frequentes, e uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Está associada ao aumento da permanência na UTIP e, indiretamente, aumenta o custo do manejo do paciente (SUNDAR; SIREN, 2013; CHARLES et al., 2014; SHAATH et al., 2014).

2.2 ESTRESSE METABÓLICO DO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE

O paciente grave está submetido ao estresse físico grave e a todas as respostas biológicas imediatas que são desencadeadas (BOONEN;

van den BERGHE, 2014). Dessa maneira, nesses pacientes, observa-se estresse metabólico como parte da resposta adaptativa à situação crítica. O estresse constitui elemento importante da vida diária normal, com objetivo de adaptar o organismo a modificações ambientais ou a outros agentes estressores, de forma a restabelecer a homeostasia corporal. No entanto, estresse excessivo é considerado danoso ao organismo (CUESTA; SINGER, 2012; PREISER et al., 2014).

De maneira geral, o estresse metabólico envolve os sistemas neuro-imune-endócrino (PREISER et al., 2014). A resposta neuroendócrina em pacientes pediátricos graves é variada e complexa (SANTOS, 2013). Logo após o surgimento de um evento (como trauma, sepse ou cirurgia), ocorre a fase aguda da doença grave, a qual pode durar horas ou dias, mas pode durar menos tempo em pacientes pediátricos graves quando comparados aos pacientes adultos. Na fase estável da doença grave, ocorre estabilização, porém diferentes aspectos da resposta ao estresse não são completamente resolvidos. A duração dessa fase pode variar de dias ou semanas, dependendo da idade e o diagnóstico. A fase de recuperação, na qual não há a necessidade de suporte à vida, é a fase final da doença grave e pode durar semanas a meses. Nessa fase, há mudança de catabolismo para anabolismo, resultando em balanço nitrogenado, positivo, reparação tecidual e crescimento (JOOSTEN; KERKLAAN; VERBRUGGEN, 2016).

Na fase aguda, imediatamente após o estresse, ocorre processo de declínio na temperatura corporal e consumo de oxigênio com objetivo de reduzir consumo de energia pós-traumático, aumento de glicose sanguínea, retenção de sódio e edema relacionado ao aumento da permeabilidade vascular. São liberadas catecolaminas, sendo a norepinefrina o primeiro mediador a ser secretado. A norepinefrina liberada pelo sistema nervoso periférico liga-se aos receptores β_1 do coração, apresentando efeitos como aumento da contratilidade cardíaca e de vasoconstricção. Esse fenômeno tem por objetivo restaurar a pressão sanguínea, melhorar o desempenho cardíaco e maximizar o retorno venoso. Pode ser observado ainda, quadro de hiperglicemia em decorrência da glicogenólise hepática secundária à liberação de catecolaminas (CUTHBERTSON, 1942; CORREIA; ALMEIDA, 2005; CUESTA; SINGER, 2012). Entretanto, efeitos adversos de catecolaminas têm sido observados nos pulmões, coagulação, sistema gastrointestinal, sistema endócrino, sistema imune, e músculos esqueléticos (DÜNSER; HASIBEDER, 2009).

A proteção contra a hipotensão e hipovolemia dependem principalmente do sistema renina-angiotensina-aldosterona e

mecanismos do sistema nervoso simpático. Entretanto, a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH) é um achado comum em situações graves, caracterizada pela incapacidade de supressão da secreção de ADH, resultando em comprometimento da excreção de água e hiponatremia (SANTOS, 2013).

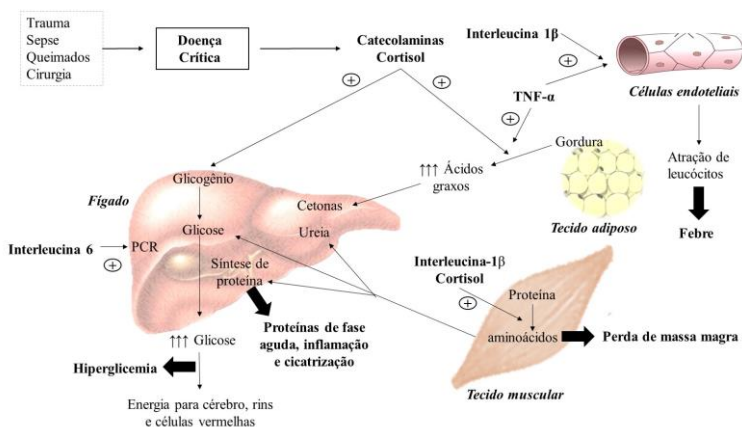
Além disso, ocorre a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por meio da liberação de hormônio liberador de corticotropina (CRH) e arginina-vasopressina pelo hipotálamo, que resulta na secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela pituitária anterior e a consequente produção de cortisol. Altas concentrações de cortisol durante a doença grave contribuem para o catabolismo proteico. O cortisol afeta o sistema de hemodinâmica por retenção de líquido intravascular e aumento da resposta a catecolaminas e angiotensina II. Os efeitos anti-inflamatórios do cortisol podem ser interpretados como uma tentativa para evitar a hiperativação da cascata inflamatória (BOONEN; van den BERGHE, 2014).

Ainda, pacientes pediátricos graves podem apresentar sepse, a qual continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade em UTIP (ALDER; LINDSELL; WONG, 2014). A sepse desencadeia a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS – Do inglês: *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) contra infecção que normalmente seria considerada simples (FAIX, 2013; VINCENT et al., 2013). A SIRS constitui em resposta não específica a várias condições, tais como trauma, lesão isquêmica e queimaduras (SANGY; AL-QAQAA; KIM, 2013). Além da infecção, a extensão e a intensidade do processo inflamatório influenciam de maneira importante nos desfechos clínicos, visto que a reação descontrolada acarreta na falência de múltiplos órgãos e óbito (SURBATOVIC et al., 2013).

A sepse pode ser explicada por mecanismos os quais envolvem a liberação de mediadores que resultam em resposta inflamatória. Inicialmente, são liberados mediadores pró-inflamatórios, tais como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-1 β e IL-6, que propagam a inflamação e desencadeiam sinais clínicos típicos de sepse (febre e letargia), além de induzirem a perda de peso a partir da proteólise e lipólise (PREISER et al., 2014). Também ocorre desbalanço entre as respostas pró e anti-inflamatória, o que permite que os mediadores pró-inflamatórios induzam um processo excessivamente inflamatório (SANGY; AL-QAQAA; KIM, 2013). O TNF- α e a IL-1 β ativam as células endoteliais, atraindo leucócitos polimorfonucleares circulantes para o local da inflamação, causando a febre e outros sintomas sistêmicos. A IL-6 aumenta a produção hepática de proteínas

de fase aguda, incluindo a proteína C-reativa (PCR), e também estimula produção de células na medula óssea, de modo que são produzidos mais leucócitos polimorfonucleares. O papel da PCR na inflamação não está totalmente elucidado, mas parece que essa pode se ligar aos fosfolipídios de micro-organismos e de células hospedeiras danificadas, facilitando a sua remoção por macrófagos. Assim, a PCR tem sido amplamente utilizada para indicar a presença de doença inflamatória ou infecciosa, especialmente em pediatria (Figura 1) (FAIX, 2013).

Figura 1 - Representação esquemática da influência do estresse metabólico sobre o metabolismo de macronutrientes



Fonte: Adaptado de Harris; Crabb (2003); Mehta; Dugan (2009). Onde: PCR: proteína C-reativa; TNF: fator de necrose tumoral

Após a reanimação do estado de choque ocorre a fase de característica catabólica, desencadeada inicialmente pelo aumento de citocinas e de hormônios contrarreguladores, com a presença de resistência à insulina e ao hormônio do crescimento. Como resultado, observa-se a degradação das reservas corporais, em particular a massa muscular, para fornecer aminoácidos livres que serão utilizados para a resposta inflamatória e cicatrização de feridas. Este fenômeno adaptativo é denominado de autocanibalismo, o qual sustenta o indivíduo durante os períodos de baixa disponibilidade de nutrientes, após o insulto ou lesão (MEHTA, 2015). Portanto, nessa etapa há aumento no catabolismo, acarretando em balanço nitrogenado negativo, aumento significativo no consumo de oxigênio e energia, estando assim, associado a complicações graves

relacionadas à hiperglicemia, hipoproteinemia e imunossupressão (CUTHBERTSON, 1942; CORREIA; ALMEIDA, 2005; CUESTA; SINGER, 2012). Em pacientes graves, ocorre perda muscular intensa (MARQUES; LANGOUCHE, 2013). O tecido adiposo libera diferentes adipocinas, em resposta a um agente estressor, tais como leptina, adiponectina e citocinas (PREISER et al., 2014).

Observa-se aumento na utilização de aminoácidos para gliconeogênese e síntese de proteínas de fase aguda, aumento do *turnover* de proteína, e regulação do metabolismo por meio de hormônios catabólicos, como o cortisol. Todo esse processo tem por objetivo fornecer energia tanto para cérebro quanto para os tecidos lesionados. O cortisol promove proteólise muscular e liberação de aminoácidos, enquanto o glucagon promove a captação de aminoácidos pelo fígado e ativação da gliconeogênese (Figura 1). Alguns aminoácidos também são absorvidos por outros tecidos seletivos, para fins específicos. Por exemplo, a glutamina é absorvida pelos rins (para sustentar a amoniogênese e neutralizar a acidose), pelos fibroblastos, enterócitos e por células do sistema imunológico (para replicação e ação) (WEIJS et al., 2014).

Na maioria dos pacientes, a resposta pró-inflamatória é autolimitada, mesmo na ausência de tratamento eficaz. Entretanto, nos pacientes que desenvolvem sepse, a resposta é exagerada ou hiperinflamatória e conduz à resposta compensatória do sistema imunológico, desencadeando quadro de imunossupressão. A essa fase seguinte, posterior à fase hiperinflamatória, denomina-se síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS – Do inglês: *compensatory anti-inflammatory response syndrome*) (FAIX, 2013). A CARS é o fenômeno que ocorre na sepse, caracterizada pela indução de mecanismos anti-inflamatórios (WARD; CASSERLY; AYALA, 2008; SUNDAR; SIRES, 2013). A imunossupressão que segue o estado hiperinflamatório na sepse é um importante fator que explica por que muitos pacientes desenvolvem infecções nosocomiais (FAIX, 2013; SUNDAR; SIRES, 2013).

2.2.1 Síndrome da inflamação, imunossupressão e catabolismo persistente (PICS)

A SIRS e a CARS podem desencadear a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, a qual pode evoluir para morte, recuperação ou à cronicidade da doença grave. Pacientes que evoluem para doença grave crônica podem ainda apresentar quadro de inflamação, imunossupressão e catabolismo persistente (PICS – Do inglês: *Persistent Inflammation*,

Immune suppression and Catabolism Syndrome) (MOORE et al., 2017). O termo PICS foi recentemente proposto para adultos e é considerado como substituto da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos em pacientes graves adultos (GENTILE et al, 2012).

Para adultos, a doença crítica crônica pode ser definida como pacientes que necessitam de suporte avançado e permanecem na UTI por mais de 14 dias. Ainda, os principais biomarcadores utilizados para definir essa síndrome em adultos são: inflamação (proteína C-reativa $>50 \mu\text{g/dL}$, proteína ligadora de retinol $<1 \text{ mg/dL}$); imunossupressão (contagem total de linfócitos $<0,80 \times 10^9$ células/L; e catabolismo (albumina sérica $<3 \text{ g/dL}$, índice creatinina altura $<80\%$, perda de peso) (MIRA et al., 2017). Deve-se destacar que essas variáveis não são biomarcadores diretos da inflamação, imunossupressão e catabolismo, porém são considerados parâmetros alternativos que estão disponíveis na maior parte dos serviços (GENTILE et al., 2012). Embora a definição de PICS apresente variações entre os estudos, a PICS tem sido associada a desfechos clínicos desfavoráveis em adultos (HU et al., 2014; YANG et al., 2017). Em estudo com 44 neonatos, a definição de PICS foi modificada utilizando pontos de referência para neonatos. Foi observada prevalência de PICS de 20%. A ocorrência de PICS esteve associada ao maior tempo de internação na UTI neonatal e hospitalar (ELLIS et al., 2017). Com exceção de um estudo (ELLIS et al., 2017) realizado com neonatos, até o presente momento, não foram encontrados estudos na população pediátrica.

A fim de limitar a progressão do estresse metabólico à PICS, pode ser necessária combinação de tratamentos, incluindo suporte nutricional (MIRA et al., 2017). Assim, é importante desenvolver estratégias nutricionais para essa condição, tal como dieta hiperproteica (MIRA et al., 2017).

2.3 ESTADO NUTRICIONAL DO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE

Como resultado do estresse metabólico e inflamatório, característicos do paciente grave, destaca-se a alteração do estado nutricional, com perda de massa muscular, sendo a desnutrição complicação frequente no paciente pediátrico grave (MEHTA, 2015).

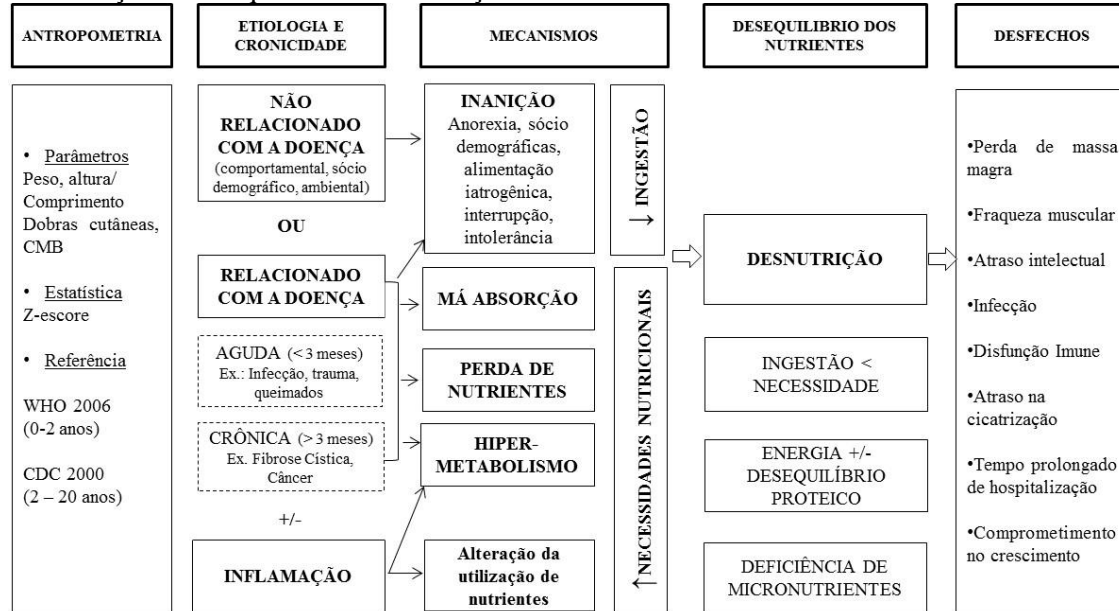
A desnutrição atinge 50% das crianças e adolescentes durante a sua internação hospitalar e a prevalência na UTIP pode variar em decorrência tanto de país quanto do critério diagnóstico utilizado e condição clínica. Embora a qualidade dos cuidados clínicos tenha

avançado significativamente nas últimas décadas, a prevalência de desnutrição em pacientes pediátricos graves ainda é considerável, com valores que variam entre 15-50% (PRIETRO; CID, 2011; ZAMBERLAN et al., 2011; MEHTA et al., 2012; SILVA et al., 2013).

2.3.1 Etiologia da desnutrição no paciente pediátrico grave

A desnutrição pediátrica pode ser definida como desequilíbrio entre as necessidades e ingestão de nutrientes, o que resulta em déficit cumulativo de energia, proteína, e micronutrientes e que podem afetar negativamente o crescimento, desenvolvimento e outros desfechos importantes. A desnutrição associada à doença pode ser decorrente da perda de nutrientes, aumento do gasto energético, diminuição da ingestão ou utilização de nutrientes alterada, fatores esses comumente encontrados em doenças agudas (Figura 2) (MEHTA et al., 2013)

Figura 2 - Definição e consequências da desnutrição.



Fonte: Adaptado de Mehta et al. (2013); Zamberlan et al. (2012). Onde: CMB: circunferência muscular do braço; WHO: *World Health Organization*; CDC: *Center of Disease Control*

Assim, a etiologia da desnutrição na doença grave é multifatorial. Em geral, o desenvolvimento ou a perpetuação da desnutrição durante a internação em UTIP é decorrente da doença, imobilidade, medicamentos, condição nutricional prévia e oferta insuficiente de nutrientes (ZAMBERLAN et al., 2011; MEHTA et al. 2013).

Na resposta ao estresse ocorre balanço nitrogenado negativo e taxa de catabolismo acelerado, atribuível à mobilização de proteínas para o reparo do tecido e da resposta imune. Esses mecanismos desencadeiam a degradação de tecido muscular e afetam significativamente as reservas musculares esqueléticas (FISCHER; JEVENN; HIPSKIND, 2015). Durante a doença grave, há aumento de 25 a 127% na degradação de proteínas e, em menor medida, aumento de 16 a 47% na síntese de proteínas, incluindo proteínas de fase aguda, de cicatrização e de resposta imunológica (GENTON; PICHARD, 2011).

A rápida perda de massa muscular e força resultam da degradação excessiva de proteína. A degradação de proteínas acelerada, por meio da ativação da via FOXO (Do inglês: *forkhead box protein O*) e do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS – Do inglês: *ubiquitin–proteasome system*) é considerada o principal mecanismo para a perda de massa muscular, observado na doença grave. Em diversos estados catabólicos, várias vias de sinalização intracelular estimulam a expressão de atrogenes (genes que estimulam a atrofia muscular) e a degradação da proteína por meio do proteassoma e autofagia. Estes efeitos catabólicos no músculo são mediados por fatores de transcrição específicos, incluindo FOXO e Fator de Transcrição Nuclear Kappa B (NF- κ B – Do Inglês: *Nuclear Factor κ B*). Ainda, a diminuição da via fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K- Do inglês: *phosphoinositide 3-kinase*)-proteína cinase B (PKB/Akt)- proteína alvo da rampamicina em mamíferos (mTOR – Do inglês: *the mammalian target of rapamycin*) resulta na ativação de fatores de transcrição, e em conjunto com a proteólise acelerada, leva a atrofia muscular (COHEN; NATHAN; GOLDBERG, 2015).

2.3.2 Consequências da desnutrição nos desfechos clínicos no paciente pediátrico grave

Nos pacientes pediátricos graves, observa-se rápida perda de tecido muscular esquelético, sobretudo dos músculos respiratórios, acarretando em atraso no desmame da VM, aumento no tempo em VM e até a morte (COHEN; NATHAN; GOLDBERG, 2015). Outra complicação é a disfunção gastrointestinal, comumente relatada em

pacientes graves. A motilidade do trato gastrointestinal diminui em função da estimulação simpática e da resposta inflamatória. Essas alterações predispõem a translocação bacteriana e infecções sistêmicas (VERGER, 2014).

Assim, a desnutrição apresenta implicações no tempo de internação, curso da doença e morbidade (PRIETRO; CID, 2011; ZAMBERLAN et al., 2011; MEHTA et al., 2012; SILVA et al., 2013). Pacientes pediátricos graves desnutridos têm maior taxa de complicações infecciosas e não infecciosas, como insuficiência cardíaca e deiscência da ferida, mortalidade, tempo de internação hospitalar, e aumento dos custos hospitalares. A desnutrição está associada com alterações fisiológicas, desequilíbrio de micronutrientes, disfunção gastrointestinal e de imunidade (MEHTA; DUGGAN, 2009). Além do tempo prolongado em VM e da gravidade, a presença de desnutrição é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da pneumonia associada à VM (DANDAGI, 2010; SHAATH et al.; 2014).

Em coorte multicêntrica conduzida em 16 países, foi observado que os pacientes pediátricos graves classificados pelo índice de massa corporal (IMC) < 2 escore-z apresentaram maior risco de mortalidade em 60 dias (*odds ratio* [OR] 1,53; $p < 0,001$) (BECHARD et al., 2016). Delgado et al. (2008) avaliaram em uma UTIP da cidade de São Paulo a prevalência de desnutrição e as associações com instabilidade fisiológica e aumento da quantidade de cuidados. Do total de 1.077 pacientes pediátricos graves, de dois a 16 anos, a desnutrição foi avaliada pelo escore-z de peso-para-idade (P/I) e 53% dos pacientes foram classificados com desnutrição moderada ou grave. Não houve diferença em relação ao tempo de hospitalização, mortalidade e incidência de sepse. Foi observado ainda, que os pacientes desnutridos preservaram a capacidade de liberar marcadores inflamatórios, como a PCR e IL-6. Essas proteínas de fase aguda podem apresentar papel importante no combate a infecções. Por outro lado, a liberação desses mediadores pode deteriorar o estado nutricional durante a internação (DELGADO et al., 2008).

No estudo de Prince et al. (2014), foram avaliadas 12.458 admissões em uma UTIP, de crianças e adolescentes entre um mês e 18 anos de idade. Foi verificado que os extremos do indicador P/I (desnutrição e obesidade), avaliados por meio das curvas de referência para população britânica, no momento da internação, foram fatores de risco independente para mortalidade. Em estudo retrospectivo com 332 crianças e adolescentes, entre um mês e 15 anos, em UTIP de um

hospital terciário, foi observado que aquelas gravemente desnutridas apresentaram maior chance de permanência prolongada na UTIP (>7 dias; OR 1,93; IC95% 1,08–3,44), bem como maior chance de tempo prolongado de VM (>7 dias; OR 1,97; 1,09–3,5) (BAGRI et al., 2005).

Em estudo brasileiro, prevalência de desnutrição foi de 45,5% e esteve associada ao maior tempo de VM (OR 1,76; IC95% 1,08; 2,88) embora não tenha se associado à mortalidade (MENEZES; LEITE; NOGUEIRA, 2012). Na coorte conduzida por Leite et al. (2013), com 221 crianças, com idade mediana de 2,3 anos, a prevalência de desnutrição foi de 47,1% (P/I < 2 escore-z) e a chance de mortalidade foi maior em pacientes desnutridos com hiperglicemia (OR 3,98; IC95% 1,14-13,94), enquanto que não houveram associações significativas nos pacientes com P/I >2 escore-z.

Apesar de alguns pacientes internarem com desnutrição prévia, parte deles desenvolve a desnutrição ao longo da internação devido ao catabolismo causado pela sepse, choque e inflamação (HULST et al., 2004b; HULST et al., 2006). E um período de cinco dias na UTI parece ser o suficiente para que ocorra perda significativa de massa muscular (GAMRIN et al., 1997). Em estudo holandês, dos 325 pacientes de uma UTIP, de zero a 18 anos de idade, 19% estavam desnutridos no momento da admissão, definido pelo P/I < -2 escore-z. Desses, 223 apresentaram dado de peso na alta da UTIP, sendo a prevalência de desnutrição na alta de 26% (de BETUE et al., 2015).

Pacientes graves estão submetidos ao risco de depleção de massa magra, sobretudo do músculo esquelético, independente do balanço de energia (REID et al., 2004). Em estudo piloto desenvolvido por Fullerton et al. (2016), com 19 pacientes pediátricos graves, com idade mediana de 13,8 anos, a partir do método do produto final da 15N-Glicina, foi observado que após uma cirurgia de grande porte, as crianças manifestaram aumento no *turnover* de proteínas e balanço negativo devido ao aumento da degradação de proteínas. Puthuchearry et al. (2013), investigaram a perda de massa muscular esquelética, por meio da avaliação da síntese e degradação proteica, em 63 pacientes adultos admitidos em uma UTI, que necessitaram de VM. A perda muscular foi determinada por meio de ultrassom em série do músculo reto da coxa, nos dias 1, 3, 7 e 10 da internação; e, em um subgrupo de pacientes, foi realizada a análise histopatológica nos dias 1 e 7. Além disso, foi avaliada a taxa de síntese e degradação proteica. Houve reduções significativas na área da secção transversal do músculo reto da coxa, observadas no dia 10. A redução foi maior nos pacientes que apresentaram falência de múltiplos órgãos em comparação com a

falência de um único órgão no dia 7. A degradação proteica permaneceu elevada ao longo do estudo. Esses achados mostraram que pacientes graves apresentam perda de massa muscular importante durante a primeira semana de doença grave.

2.3.3 Avaliação do estado nutricional do paciente pediátrico grave

A avaliação nutricional é o processo que avalia detalhadamente variáveis metabólicas, nutricionais e funcionais e que define o diagnóstico dos pacientes. Tem por objetivo estabelecer prognóstico e planejamento do tratamento, além de monitorar o seu desenvolvimento (LOCHS et al., 2006; FEFERBAUM et al., 2009).

2.3.3.1 Parâmetros antropométricos

De maneira geral, a avaliação do crescimento utilizando as curvas de crescimento é considerada o melhor indicador do estado nutricional e continua a ser o método mais simples de avaliar o estado nutricional de crianças hospitalizadas. Deve-se destacar que, para as crianças com condições e síndromes específicas, devem-se utilizar as referências específicas de crescimento para a interpretação adequada do estado nutricional na UTIP (JOOSTEN; HULST, 2011). As curvas de crescimento mais utilizadas são as propostas pela *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2000) e *World Health Organization* (WHO, 2006/2007). Autores americanos recomendam para avaliar o crescimento de crianças até dois anos, as curvas WHO (2006/2007), enquanto que para avaliação de crianças com idade superior a dois anos, recomenda-se CDC (2000) (PARSONS; GEORGE; INNIS, 2011). Pesquisa realizada no Brasil, com crianças de zero a cinco anos hospitalizadas, comparou a avaliação nutricional por meio dessas curvas de crescimento. Foi encontrado que, embora tenha se observado boa concordância entre as curvas, a WHO (2006/2007) parece ser a melhor ferramenta tendo em vista que permite a detecção de número maior de pacientes desnutridos ou em risco nutricional, e que assim, se beneficiarão de intervenção mais precoce (SILVEIRA et al., 2011).

Entretanto, as medições precisas de peso e altura muitas vezes não são possíveis em UTIP (JOOSTEN; HULST, 2011). Medidas de circunferências, como a circunferência do braço (CB), circunferência da panturrilha, e a dobra cutânea tricipital (DCT) também são medidas antropométricas importantes e que podem fornecer informações sobre a massa adiposa e massa magra em pacientes pediátricos graves (ISTA;

JOOSTEN, 2005). No estudo de Zamberlan et al. (2011), composto por 90 crianças de uma UTIP, com idade mediana de 35,5 meses, foi observada redução significativa no escore-z de CB/I (-1,37 *versus* -1,89) e DCT (9,2 mm *versus* 8,0 mm), após 7 dias de hospitalização, mostrando que a avaliação antropométrica é importante para monitoramento do estado nutricional do paciente pediátrico grave. Em estudo prospectivo brasileiro, realizado no estado de Santa Catarina, de 2013 a 2014, com 72 pacientes pediátricos graves, foi observada associação entre o tempo em VM com os indicadores de P/I (*hazard ratio* [HR] 2,73; IC 95% 1,44; 5,18) e área muscular do braço (AMB) para a idade (HR 5,22; IC 95% 1,20; 22.76) (GRIPPA et al., 2016).

A logística de realizar a avaliação do estado nutricional nos pacientes pediátricos graves deve ser considerada. Em decorrência da presença de múltiplas sondas e acessos, intubação e sobrecarga de líquidos, deve-se ter cuidado na avaliação e é necessária discussão com a equipe a fim garantir a segurança na coleta das informações. Esses pacientes raramente são capazes de sentar-se ou rolar para um lado; portanto, a posição do corpo representa dificuldade para a execução de avaliação adequada, especialmente se eles estão apoiados para um lado (FISCHER; JEVENN; HIPSKIND, 2015).

Ainda, a perda muscular muitas vezes é mascarada pela retenção de líquidos. Pode-se observar em pacientes graves, especialmente aqueles que apresentam SIRS, modificações na distribuição do fluido corporal com a migração de fluido do espaço intravascular para o extravascular, devido à ação de citocinas e/ou outros mediadores inflamatórios (AZEVEDO et al., 2013). Assim, embora parâmetros do estado nutricional, como medidas de peso, altura, CB e DCT sejam utilizadas, em alguns pacientes em estado grave essas medidas podem ser imprecisas e de difícil obtenção; principalmente devido a alterações no balanço de fluidos, imobilidade e presença de acessos (ONG et al., 2014). Dadas essas limitações, medidas alternativas para avaliar o estado nutricional têm sido propostas, como a impedância bioelétrica (BIA – Do inglês: *Bioelectrical Impedance Analysis*).

2.3.3.2 Impedância bioelétrica

A BIA tem sido proposta não somente como instrumento de avaliação do estado nutricional, mas como método para estimar parâmetros da composição corporal como água corporal total e extracelular, massa de gordura, massa livre de gordura e massa celular corporal (JAFFRIN, 2009). Baseia-se no princípio que tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. A

impedância, nome dado a esta oposição, apresenta dois vetores, denominados resistência e reactância (KYLE et al., 2004). Entretanto, como não é um método direto para estimar a composição corporal, a sua precisão depende de equações preditivas, as quais necessitam ser validadas para cada população e para cada condição clínica. Ainda, essas equações dependem do pressuposto de hidratação constante dos tecidos, o qual pode ser condição improvável em muitas situações clínicas. Portanto, outra opção é a obtenção de informações sobre as propriedades elétricas dos tecidos, utilizando os vetores de resistência e reactância, derivados da BIA (BOSY-WESTPHAL et al., 2006; BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005).

A resistência reflete a restrição ao fluxo da corrente elétrica através do corpo, e está inversamente relacionada à quantidade de água presente nos tecidos. Em tecidos com maior quantidade de água, como tecidos magros, a corrente elétrica atravessa com maior facilidade, ou seja, apresentam baixa resistência. Já tecidos com menor quantidade de fluidos, como tecido adiposo, pelo e ossos, apresentam maior dificuldade, e, portanto, elevada resistência. A reactância está relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular, ou seja, armazenar elétrons produzidos pelas interfaces dos tecidos e das membranas celulares, de maneira que variações podem ocorrer dependendo da integridade, função e composição da membrana celular (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988; KYLE et al., 2004; BARBOSA-SILVA et al., 2005).

Em estudo na cidade do Rio de Janeiro, 332 pacientes pediátricos graves, em VM, foram submetidos à avaliação por BIA nas primeiras 48 horas de admissão. Foi observada associação de baixos valores de reactância ($<27,7$ Ohm/m) e resistência ($<563,63$ Ohm/m) com disfunção de múltiplos órgãos. Ainda, entre os pacientes que sobreviveram, tanto a resistência quanto a reactância aumentaram significativamente entre admissão e alta, enquanto entre os não sobreviventes, foi verificada tendência de queda entre admissão e a última medição antes da morte (AZEVEDO et al., 2013).

O ângulo de fase, obtido por meio dos vetores resistência e reactância, tem sido considerado ferramenta sensível para avaliar o estado nutricional. Está associado tanto à hidratação tecidual quanto a massa celular corporal e permeabilidade da membrana, de forma que baixos valores de ângulo de fase sugerem morte celular ou redução na integridade celular (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005; GUPTA et al., 2009; LLAMES et al., 2013).

Em estudo observacional realizado com pacientes adultos internados em UTI coronariana do nordeste brasileiro, o ângulo de fase, em graus, foi considerado baixo quando menor de 5° para os homens e 4,6° para as mulheres. No total de 110 pacientes, verificou-se associação direta entre baixos valores de ângulo de fase e o percentual de adequação da CB e DCT, albumina, e associação inversa com APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) (LIMA e SILVA et al., 2015). Ainda, em trabalho multicêntrico realizado com 71 pacientes adultos graves, baixos valores de ângulo de fase estiveram associados ao maior tempo de internação na UTI (KUCHNIA et al., 2016).

2.3.3.3 Parâmetros laboratoriais

Biomarcadores, como albumina, pré-albumina, e PCR, têm sido propostos para avaliação do estado nutricional (ONG et al., 2014; VERGER, 2014). Albumina é uma proteína sintetizada no fígado, responsável pelo transporte de diversos minerais, hormônios e ácidos graxos, além de auxiliar na manutenção do equilíbrio oncótico nos capilares. Contudo, devido a sua meia-vida longa, a albumina pode não refletir alterações recentes do estado nutricional. É caracterizada como proteína de fase aguda negativa e a sua associação é afetada pelas condições inflamatórias, sobretudo aquelas que afetam a função hepática. Ainda, os valores séricos de albumina podem estar reduzidos diante de quadros infecciosos e sobrecarga de fluidos (BHARADWAJ et al., 2016). Assim, a albumina é considerada marcador de prognóstico. Estudo prospectivo com pacientes pediátricos graves mostrou a associação entre a albumina sérica e mortalidade, probabilidade de alta da UTIP, e duração da VM. Após o ajuste para a PCR, gravidade clínica, desnutrição e lactato, o aumento de 1,0 g/dL na albumina sérica na admissão resultou em redução de 73% no risco de morte e em aumento de 33% na probabilidade de alta da UTIP (LEITE et al., 2016). Em estudo retrospectivo no qual foram avaliados prontuários de 435 pacientes pediátricos graves internados em uma UTIP de hospital terciário da Índia, foi observado que 21% apresentavam hipoalbuminemia (albumina <2,5 g/dL) na admissão. Esses pacientes apresentaram, quando comparados aos pacientes com concentração adequada de albumina, maior probabilidade de insuficiência respiratória com necessidade de VM (OR 13,7; IC 95% 8,3; 22,6) e progressão para disfunção de múltiplos órgãos (OR 37,1; IC 95% 21; 65) (TIWARI et al., 2014).

A pré-albumina, glicoproteína sintetizada no fígado, apresenta meia-vida de 24 a 48 horas e assim, reflete as alterações nutricionais mais agudas, sendo considerado marcador do *status* de proteína visceral (MEHTA; DUGGAN, 2009). É um parâmetro utilizado para monitorar o curso clínico de pacientes graves e apresenta boa sensibilidade às alterações do estado nutricional. Porém, os seus valores podem ser afetados por outros fatores que não relacionados à nutrição, podendo assim, refletir tanto estado de desnutrição quanto gravidade da doença (RUIZ-SANTANA; ARBOLEDA SÁNCHEZ; ABILÉS, 2011). A pré-albumina parece ser também indicador de terapia nutricional, pois reflete a ingestão dietética recente. Dessa maneira, a concentração de pré-albumina pode ser medida mais precisa para avaliar a adequação da ingestão alimentar (SHENKIN, 2006). No estudo com 71 crianças graves em VM, foi observado que após cinco dias de terapia nutricional enteral as concentrações séricas de pré-albumina aumentaram significativamente (BRIASSOULIS; ZAVRAS; HATZIS, 2001).

2.4 NECESSIDADES NUTRICIONAIS DO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE

O gasto energético em repouso (REE – Do inglês: *resting energy expenditure*) é definido como a quantidade de calorias requeridas pelo corpo em repouso durante período de 24 horas e representa de 70% a 80% das calorias totais utilizadas pelo corpo. A determinação adequada das necessidades energéticas é fundamental para evitar o desbalanço energético (SION-SARID et al., 2013). Para tal, existem diversos instrumentos que avaliam o REE. De acordo com a Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN – Do inglês: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*), a calorimetria indireta é considerada padrão ouro para avaliar gasto energético em crianças hospitalizadas (MEHTA et al., 2017).

A calorimetria indireta baseia-se no princípio que os seres humanos usam metabolismo aeróbico para produção de energia. Este processo requer oxigênio e gera dióxido de carbono como produto residual, o qual é então transportado no sangue através de vias vasculares e, finalmente eliminado do corpo por meio do sistema respiratório (MEHTA; SMALLWOOD; GRAHAM, 2014). Deve-se destacar, que para correta medição do REE, o paciente deve se encontrar em estado de equilíbrio (Do inglês: *steady state*), ou seja, o consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono a nível celular devam estar em equilíbrio com o oxigênio consumido e dióxido de carbono eliminados (MEHTA; SMALLWOOD; GRAHAM, 2014).

Contudo, a calorimetria indireta não é recurso amplamente disponível nos hospitais. Dessa maneira, variedade de equações preditoras para pacientes pediátricos foram elaboradas como maneira alternativa (MEHTA, 2015). Porém, em diversas situações clínicas, têm-se mostrado que essas fórmulas apresentam baixa acurácia, desencadeando erros na estimativa do gasto energético. O gasto energético no paciente grave é dinâmico e influenciável pela temperatura corporal, suporte nutricional, sepse, sedação e atividade, incluindo fisioterapia (SINGER; SINGER, 2016).

Em comparação com a calorimetria indireta, foram avaliadas as fórmulas propostas por Schofield (1985), *Food and Agriculture Organization/World Health Organization* (FAO/WHO) (1985) e por White (2000). Todas as três equações apresentaram valores de R² superiores a 0,8; no entanto, nenhuma das equações preditivas previu o gasto de energia dentro de um intervalo clinicamente aceitável, sendo a fórmula de Schofield a que apresentou melhores resultados, com desvio padrão de 136,8 kcal/dia (MEYER et al., 2012). Briassoulis et al. (2014) também observaram divergências nos valores de REE obtidos por meio de calorimetria e fórmulas preditoras. Foi observado, em pacientes pediátricos graves, que a fórmula de Schofield superestimou a REE, e no subgrupo de pacientes desnutridos, foi observada combinação de hipometabolismo e hiperalimentação. Ainda, quando comparada com as fórmulas preditoras propostas pela Ingestão Dietética de Referência (2016) (DRI – Do inglês: *Dietary Reference Intake*), em um estudo com 74 pacientes pediátricos graves, os autores observaram que as fórmulas preditoras superestimaram a medida de REE (CHAPARRO et al., 2015). Em 44 crianças, com idades entre dois e 17 anos, 20% das avaliações de calorimetria apresentaram valores acima de 110% dos valores propostos pela fórmula de Schofield (1985), e 32% apresentaram valores inferiores. Assim, os autores concluíram que o hipermetabolismo observado em adultos não foi evidente nos pacientes pediátricos graves (FRAMSON et al., 2007). Em revisão sistemática com 22 estudos, avaliando 21 equações preditoras, em 2.326 medições de calorimetria indireta em 1.102 crianças, foi observado que as equações de Schofield foram consideradas as menos imprecisas das equações preditivas (CHAPARRO et al., 2018).

Nos casos de impossibilidade de aferição do REE, deve-se atentar aos sinais clínicos de hiper e hipoalimentação. O fator estresse tem sido tradicionalmente utilizado para ajustar as estimativas das necessidades de energia em decorrência da doença, gravidade e do nível de atividade dos pacientes. Por outro lado, pacientes pediátricos graves que estão

sedados e estão submetidos à VM apresentam redução significativa no gasto energético, devido a vários fatores, incluindo a utilização de relaxantes musculares, opiáceos, barbitúricos, diminuição da atividade e ausência transitória de crescimento durante a doença grave (MEHTA et al., 2009; SINGER; SINGER, 2016).

A hiperalimentação, decorrente da superestimação das necessidades energéticas, está associada a consequências negativas. O excesso de energia a partir de carboidratos aumenta o volume de dióxido de carbono produzido (VCO_2) e pode piorar a insuficiência respiratória em pacientes com doença pulmonar crônica (MEHTA, 2015). A hiperalimentação, além de aumentar o VCO_2 , está associada à insuficiência respiratória, hiperglicemia, e depósitos de gordura no fígado, enquanto que a hipoalimentação pode levar à desnutrição, fraqueza muscular e comprometimento da imunidade (SION-SARID et al., 2013). No entanto, na fase de estabilização e reabilitação, devido ao crescimento, as crianças podem apresentar necessidade de energia maior do que o preconizado para crianças saudáveis, a fim de fornecer subsídios adequados para o crescimento (MEHTA, 2015). Em pesquisa conduzida por Mehta et al. (2011), com 33 pacientes em uma UTIP dos Estados Unidos, com idades entre 1 mês e 25 anos, a necessidade energética foi determinada por meio da calorimetria indireta e das fórmulas preditoras propostas por Schofield (1985) para menores de 15 anos, Harris-Benedict (1919) para maiores de 15 anos, e WHO (1985) nos casos em que não fosse possível a aferição de estatura. Foi observado que cinco (17%) pacientes estavam hipermetabólicos, 16 (55%) hipometabólicos, e oito (28%) estavam com metabolismo normal.

Assim, considerando o risco de hipo e hiperalimentação, o monitoramento da terapia nutricional em pacientes pediátricos graves é essencial para reduzir o risco de inadequação da terapia nutricional, sobretudo em pacientes que permanecem por tempo prolongado na UTIP (DOKKEN; RUSTØEN; STUBHAUG, 2015).

Em relação às necessidades de macronutrientes ainda permanecem incertas, e podem mudar durante o curso da doença (SKILLMAN; MEHTA, 2012). Para avaliação da ingestão alimentar e para prescrição dietoterápica, são estabelecidos valores de referência para ingestão de nutrientes. Nesse contexto, conceitos foram elaborados, sendo um deles requerimento, o que corresponde o valor de ingestão diária de um nutriente para o qual se estima que atenda a necessidade de metade dos indivíduos. A recomendação corresponde ao nível de ingestão diária do nutriente que seja suficiente para atender as

necessidades em 97% a 98% de todos os indivíduos de uma população de mesmo gênero e idade (IOM, 2006).

Sabe-se que a quantidade de proteína suficiente para otimizar a síntese proteica é maior nos pacientes graves. A oferta proteica capaz de favorecer a síntese proteica, facilitar a cicatrização de feridas e a resposta inflamatória, e preservar a massa muscular é considerada a intervenção nutricional mais importante nessa população (MEHTA et al., 2009).

Em adultos graves, preconiza-se o aumento na ingestão de proteínas (1,2 a 2,0 g/kg/dia), principalmente durante a fase inicial de internação na UTI (SINGER et al., 2014; McCLAVE et al., 2016). Para a população pediátrica grave, a ASPEN orienta quantidade de proteína diferenciada segundo faixas etárias: a) 0-2 anos = 2-3 g/kg/dia; b) 2-13 anos = 1,5-2 g/kg/dia; c) 13-18 anos = 1,5 g/kg/dia (MEHTA et al., 2009). No entanto, essas orientações nutricionais para pacientes pediátricos graves ainda não estão bem estabelecidas (JOFFE et al., 2009). Mais recentemente, baseado em evidências de ensaios clínicos e estudos observacionais, a ASPEN recomenda o mínimo de proteína de 1,5 g/kg/dia. Porém, a ingestão de proteína necessária para atingir balanço proteico positivo pode ser muito maior. Ainda, subgrupos específicos, como lactentes e crianças pequenas admitidas por bronquiolite ou outras causas de insuficiência respiratória que requerem VM, a recomendação proteica de 2,5-3 g/kg/dia parece ser o ideal para otimizar o balanço proteico (MEHTA et al., 2017).

Assim, a UTIP é composta por pacientes com grande variação na gravidade e estágios da doença. O equilíbrio entre o início precoce e a quantidade suficiente para manter a massa muscular, mas o suficiente para ser seguro, ainda necessita ser estudado com mais detalhes (WEIJS, 2014).

Em revisão sistemática com nove ensaios clínicos, incluindo estudos com terapia nutricional parenteral e imunomoduladores, foi observada correlação positiva entre a maior ingestão de proteína e o balanço proteico positivo em pacientes pediátricos graves em VM. Foi observado ainda, que o mínimo de 57 kcal/kg/dia e 1,5 g/kg/dia de proteína são necessários para alcançar balanço nitrogenado positivo (BECHARD et al., 2012). Da mesma forma, em estudo realizado com base em 402 medições de balanço nitrogenado e calorimetria indireta, realizadas em 74 crianças, com idade mediana de 24 meses, o balanço nitrogenado positivo foi atingido com a ingestão de proteína de 1,5 g/kg/dia (IC 95% 1,4; 1,6) e de energia de 58 kcal/kg/dia (IC 95% 53;

63) para todo o grupo. Porém, houve diferenças de acordo com a faixa etária (CHAPARRO et al., 2015).

Em trabalho prospectivo, multicêntrico, que incluiu 59 UTIPs de 15 países, com 1.245 pacientes pediátricos graves entre um mês e 18 anos, em VM por mais de 48 horas, aproximadamente 77% receberam terapia nutricional enteral. A ingestão de proteína, por meio da nutrição enteral, superior a 60% do prescrito, equivalente a cerca de 1,19 g/kg/dia, esteve associada à menor mortalidade em 60 dias com OR de 0,14 (IC 95% 0,04; 0,52; $p=0,003$), em comparação com aqueles que receberam menos de 20% do prescrito. Entretanto, a adequação de energia não foi associada com mortalidade em 60 dias ($p=0,160$) (MEHTA et al., 2015).

Joosten, Kerklaan e Verbruggen (2016) propõem, para pacientes pediátricos graves, necessidades proteicas ofertadas pela terapia nutricional enteral diferentes conforme as diferenças fases da doença grave: 1 a 2 g/kg/dia para pacientes na fase aguda; 2 a 3 g/kg/dia para fase de estabilização; e 3 a 4 g/kg/dia para fase de recuperação.

No estudo de Coss-Bu et al. (1998), foi investigado se a idade, gravidade da doença e VM estavam relacionados com REE e balanço nitrogenado positivo. Foram recrutadas 19 crianças em terapia nutricional parenteral. Verificou-se que o balanço nitrogenado zerado correspondeu à ingestão de proteína de 2,8 g/kg/dia. Assim, todos os pacientes que receberam acima desse valor apresentaram balanço nitrogenado positivo. O balanço nitrogenado foi positivamente correlacionado com a ingestão calórica total ($r = 0,74$; $p < 0,001$) e idade ($r = 0,62$; $p < 0,005$). Porém, não houve associação entre balanço nitrogenado e gravidade da doença ou com parâmetros da VM.

Dessa forma, observa-se que pacientes graves apresentam necessidade proteica diferenciada da população não grave. Porém, a oferta de proteína deve ser combinada com quantidade suficiente de energia para evitar proteólise devido ao déficit de energia (SINGER et al., 2014; McCLAVE et al., 2016). Para pacientes pediátricos graves, preconiza-se aumento no fornecimento proteico, com relação às calorias não proteicas por grama de nitrogênio de 150:1 a 80:1, maior do que a utilizada para crianças sem estresse metabólico (LEITE et al., 1998; BRIASSOULIS et al., 2005). As fórmulas enterais comerciais apresentam relação de 300:1, enquanto que fórmulas designadas para pacientes em estresse metabólico apresentam relação de cerca de 150:1 (SKIPPER; TUPESIS, 2005). Em estudo experimental em ratos, foram administradas soluções parenterais com razões de calorias não proteicas/grama de nitrogênio de 50:1, 100:1, 150:1 ou 200:1, com

oferta de energia de 120 kcal/kg/dia durante cinco dias. Foi observado que a taxa de síntese hepática de proteínas aumentou conforme a redução da razão de calorias não proteicas/grama de nitrogênio, e o valor no grupo 200:1 e 150:1 foi significativamente mais baixo do que no grupo 50:1. Porém, nesse grupo (50:1), houve aumento significativo das concentrações séricas de ureia e de aminoácidos de cadeia ramificada, o que sugere administração excessiva de aminoácidos. Dessa maneira, tendo em vista esses resultados, os autores concluem que a razão de calorias não proteicas/grama de nitrogênio ideal seria de cerca de 100:1 (NAKAYAMA et al., 2002).

Portanto, a fim de reduzir complicações associadas à hiperalimentação e ofertar quantidade adequada de proteína, para a maioria dos pacientes graves, as necessidades de proteína são proporcionalmente mais elevadas em relação à necessidade de energia. Porém, essa necessidade dificilmente é alcançada em decorrência das formulações enterais de rotina, as quais apresentam elevada relação de calorias não proteicas/grama de nitrogênio. Essas questões evidenciam a importância de aumentar o aporte proteico, não apenas pelo aumento na concentração das formulações, o que manteria a relação de energia e proteína, mas por meio de formulações enterais com maior conteúdo proteico. Em caso de impossibilidade de atingir a necessidade, a utilização de suplementos proteicos via enteral deve ser considerada (SION-SARID et al., 2013; McCLAVE et al., 2016; van ZANTEN, 2016).

Existe preocupação com aporte excessivo de proteína, uma vez que não está estabelecido o limite superior tolerável para ingestão proteica (HOFFER, 2016). Na perspectiva clínica, não há evidências científicas para supor que a ingestão de proteínas afetará negativamente a função renal durante a doença grave. Entretanto, dois grupos de pacientes necessitam de maior atenção no que diz respeito ao excesso de proteína e a ingestão excessiva de proteína deve ser evitada: pacientes com lesão renal aguda grave e presença de insuficiência hepática com encefalopatia hepática (MEHTA et al., 2009; van ZANTEN, 2016). Estudos em prematuros com ingestão elevada de proteína (4-6 g/kg/dia) encontrou associação com efeitos adversos, tais como uremia, acidose metabólica, e anomalias do desenvolvimento neurológico (FENTON et al., 2014). A ureia é sintetizada a partir do processo de deaminação e sua taxa de síntese depende da ingestão proteica e o catabolismo. Quando a excreção de ureia não acompanha a sua produção, ocorre acúmulo de ureia sanguínea. Assim, o excesso de proteína pode levar a uremia,

desidratação hipertônica e acidose metabólica, no caso de disfunção renal (KLEIN; STANEK; WILES, 1998).

Ainda, estudos demonstram que ingestão maior de percentual de energia proveniente de proteína nos primeiros meses de vida pode estar associada ao excesso de peso na infância (PIMPIN et al., 2016; WEBER et al., 2014; RZEHAH et al., 2009). A ingestão elevada de proteína pode aumentar a secreção de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1 – Do inglês: *insulin like growth factor 1*). Concentrações elevadas de insulina e IGF-1 podem aumentar a atividade adipogênica e diferenciação dos adipócitos. Ainda, elevada ingestão de proteína pode diminuir a secreção de hormônio de crescimento humano (hGH – Do inglês: *human growth hormone*) e a lipólise (KOLETZKO et al., 2005). No entanto, em pacientes pediátricos graves as concentrações de IGF-1 na primeira semana se mantêm baixas, e não são alteradas pela ingestão alimentar (GARDELIS et al., 2005; HULST et al., 2006). O IGF-1 estimula a síntese e inibe a degradação muscular. Dessa maneira, a redução na concentração de IGF-1 pode contribuir para o quadro de catabolismo muscular observado nos pacientes graves (THISSEN; UNDERWOOD; KETELSLEGGERS, 1999).

2.5 PRÁTICAS DE TERAPIA NUTRICIONAL

Os pacientes pediátricos graves apresentam necessidades nutricionais específicas e, embora possam já apresentar algum grau de desnutrição na admissão, encontram-se em alto risco de desnutrir ou piorar o estado nutricional. Assim, a terapia nutricional tem por objetivo evitar que crianças graves e vulneráveis se tornem desnutridas (MEHTA, 2009; JOOSTEN; BETUE, 2013; VERGER, 2014). A terapia nutricional consiste no conjunto de procedimentos terapêuticos com objetivo de manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente por meio da nutrição parenteral ou enteral (BRASIL, 2000). As principais considerações na terapia nutricional de pacientes graves incluem a definição da via de alimentação: enteral *versus* parenteral; tempo para início: dentro de 24-48 horas; e a composição da nutrição: padrão polimérica ou com alteração e/ou acréscimo de macro e micronutrientes (WISCHMEYER, 2011).

De acordo com a RDC nº 63, de 6 de julho de 2000, a nutrição enteral é conceituada como “um alimento para fins especiais, com ingestão controlada de nutrientes, na forma isolada ou combinada, de composição definida ou estimada, especialmente formulada e elaborada para uso por sondas ou via oral, industrializado ou não, utilizada

exclusiva ou parcialmente para substituir ou complementar a alimentação oral em pacientes desnutridos ou não, conforme suas necessidades nutricionais, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas” (BRASIL, 2000). A terapia nutricional enteral, sempre que não haja comprometimento gastrointestinal, é primeira opção, em relação à parenteral, pois reduz a atrofia da mucosa intestinal e auxilia na redução de incidência de translocação bacteriana, além de possuir menor custo. Entretanto, em casos de impossibilidade, a terapia nutricional parenteral é utilizada como alternativa (SILVA et al., 2013).

Preconiza-se que a terapia nutricional enteral deva ser precoce e introduzida nas primeiras 24-48 horas (MEHTA et al., 2017), considerando que pacientes pediátricos graves se encontram em alto risco nutricional e podem apresentar comprometimento do estado nutricional, com perda significativa de massa muscular. Briassoulis et al. (2002) mostraram em estudo com 71 crianças e adolescentes, de dois meses a 17 anos, admitidas em uma UTIP, que no primeiro dia de admissão, nenhum dos pacientes apresentou balanço nitrogenado positivo. Já no quinto dia, 62% apresentaram balanço nitrogenado positivo. Foi observada correlação positiva e significativa entre balanço nitrogenado e a diferença entre o que foi infundido *versus* a necessidade de proteína nos dias 1 ($r = 0,38$; $p < 0,001$) e 5 ($r = 0,42$; $p < 0,001$), demonstrando o impacto da nutrição enteral precoce no metabolismo proteico.

Em estudo com 200 pacientes pediátricos graves admitidos em UTIP, foi observado que o grupo que recebeu terapia nutricional enteral nas primeiras 72 horas apresentou maior prevalência de sobreviventes. Ainda, as principais causas identificadas para o atraso no início da terapia nutricional enteral foram sangramento gastrointestinal, alteração de motilidade gastrointestinal e instabilidade hemodinâmica (LEE et al., 2013). Em estudo multicêntrico, realizado em 12 UTIPs norte-americanas, com 5.105 crianças e adolescentes, foi observado que a nutrição precoce, definida como a oferta de 25% das necessidades energéticas em até 48 horas, esteve presente em 27,1% dos pacientes. Os pacientes que receberam nutrição enteral precoce apresentaram menor chance de mortalidade (OR 0,38; IC95% 0,26-0,54) (MIKHAILOV et al., 2014).

Após a implementação da terapia nutricional, o acompanhamento nutricional e o monitoramento da resposta ao suporte nutricional são importantes uma vez que as necessidades nutricionais de pacientes

graves podem alterar conforme o curso da doença (FERRIE; ALLMAN-FARINELLI, 2013).

Para avaliar na prática clínica a qualidade da terapia nutricional e identificar possíveis dificuldades e falhas relacionadas com a aplicação de protocolos durante cuidados nutricionais prestados ao paciente, são necessários indicadores de terapia nutricional. Verotti et al. (2012) identificaram, a partir da opinião de especialista, os dez indicadores de qualidade em terapia nutricional para o controle de qualidade, sendo eles: frequência de triagem nutricional, retirada involuntária de sonda para nutrição enteral, obstrução de sonda para nutrição enteral, frequência de diarreia, jejum por mais de 24 horas, alteração da glicemia, estimativa de gasto energético e necessidades proteicas, infecção do cateter venoso central, cumprimento da indicação de nutrição parenteral e frequência da aplicação da avaliação subjetiva global.

Ainda, o indicador “volume prescrito *versus* volume infundido” deve ser considerado para o monitoramento da terapia nutricional, com objetivo de garantir a infusão do volume prescrito de dieta enteral (SBNPE/ABN et al., 2011). Entretanto, devido à complexidade do quadro, há dificuldade no fornecimento adequado dos nutrientes. A nutrição enteral comumente é paralisada em situações tais como: intubação traqueal, instabilidade hemodinâmica, aumento de drogas vasopressoras, pós-operatório, hemorragia digestiva, risco de isquemia intestinal e obstrução intestinal (MEHTA, 2009).

Em levantamento epidemiológico realizado em estudo com 100 crianças, com idade mediana de 17 meses (intervalo interquartil [IQR] 5–51) de uma UTIP canadense, foram identificadas 118 interrupções, com pelo menos uma interrupção por admissão em 42% dos pacientes. A maioria das interrupções (83%) ocorreu em pacientes recebendo nutrição enteral, com 13% em nutrição parenteral e 4% naqueles que receberam dieta via oral. Os pacientes com idade inferior a seis meses apresentaram número médio significativamente maior de interrupções em comparação com pacientes com idade superior a seis meses ($p=0,009$). As causas mais frequentes de interrupções foram extubação planejada (24%), seguida de jejum pré-cirúrgico (8%), instabilidade hemodinâmica (7%), problemas com a sonda (7%) e procedimentos radiológicos (5%) (KEEHN et al., 2015). Em estudo observacional conduzido no Canadá, embora 20% das crianças admitidas na UTIP apresentassem desnutrição moderada a grave, o aporte energético dentro das necessidades em 50% dos pacientes ocorreu em nove dias. Os procedimentos foram a principal barreira para a infusão da nutrição

enteral, incluindo tentativas de extubação, intervenções cirúrgicas, e exames de imagem. Essas interrupções desencadearam atraso médio de três dias para atingir as necessidades energéticas (BOCKENKAMPA et al., 2009). Em estudo com 130 crianças graves, em terapia nutricional enteral, os motivos identificados que dificultaram o alcance das necessidades energéticas foram o jejum (31%) e a restrição de líquidos (39%) por motivos clínicos (MARA et al., 2014). Em estudo realizado com 130 pacientes pediátricos graves do estado de Santa Catarina avaliados nos primeiros seis dias de admissão, a ingestão de proteína mediana foi de 0,73 g/kg/dia (IQR 0,36; 1,28), representando 49% da quantidade mínima de proteína (1,5 g/kg/dia) para esta população. Em relação ao aporte de energia, a necessidade mediana, definida pela equação de Schofield (1985), sem fator injúria, foi de 47,13 (38,60; 55,38) kcal/kg/dia enquanto que a oferta mediana foi de 25,06 (10,21; 46,92) kcal/kg/dia, representando 46% das necessidades (16,65; 97,47). As principais causas de interrupção da terapia nutricional foram intubação/extubação (25%), procedimentos cirúrgicos (12%), instabilidade hemodinâmica ou respiratória (15%) e intolerância à nutrição enteral (15%) (MORENO et al., 2016).

A sobrecarga de líquidos é um achado quase universal no paciente grave e o balanço hídrico positivo tem sido associado com resultados adversos, incluindo disfunção orgânica. O edema pode ser desencadeado pelo processo inflamatório sistêmico, no qual ocorre ruptura do glicocálice e alterações da matriz extracelular de células endoteliais, o que promove a perda de fluido do plasma para o espaço extracelular e a sua retenção no compartimento intersticial (O'CONNOR; PROWLE, 2015). Em estudo prospectivo com 370 crianças admitidas em UTIP, a sobrecarga de fluidos precoce foi definida como acúmulo de líquido $\geq 5\%$ do peso corporal da admissão nas primeiras 24 horas. Dentre os pacientes, 64 (17,3%) desenvolveram sobrecarga de fluidos precoce e essa foi associada com lesão renal aguda (OR 1,34, $p < 0,001$) e mortalidade (OR 1,36, $p < 0,001$) (LI et al., 2016).

Dessa forma, várias barreiras explicam a frequente discrepância observada entre a ingestão de energia e proteína prescrita e infundida e desencadeiam déficits cumulativos de energia e proteína, o que resultará em deterioração do estado nutricional (JOOSTEN; BETUE, 2013). A maior ingestão de energia e proteínas está associada ao balanço proteico positivo em crianças que estão em VM. O melhor aporte energético também está associado a menores taxas de infecção, tempo de internação e mortalidade (VERGER, 2014).

Em estudo prospectivo desenvolvido na Holanda com 261 crianças de zero a 17 anos, após 14 dias de internação na UTIP, as crianças apresentaram déficits cumulativos de energia e proteína importantes. Os déficits de energia e proteína foram negativamente relacionados com dias em VM e redução nos escore-z de P/I e CB. A relação entre o déficit cumulativo de proteína e as alterações na composição corporal indica que a ingestão de proteína é importante e deve ser aumentada, possivelmente para níveis acima do preconizado para crianças saudáveis em situações de doenças com alto estresse metabólico (HULST et al., 2004). No estudo observacional com 235 crianças e adolescentes de uma UTIP holandesa, 19% estavam desnutridos já na admissão. Aqueles que não atingiram a necessidade energética, definida pela equação de Schofield (1985), em até quatro dias após a admissão apresentaram tempo em VM e dias de antibióticos significativamente maiores no que o grupo que recebeu a necessidade energética. Porém, na análise multivariada, corrigindo para a idade, a desnutrição, a gravidade da doença, cirurgia e via de nutrição revelou que o aporte energético dentro da meta não afetou significativamente as variáveis de desfecho (de BETUE et al., 2015). Entretanto, questiona-se se a utilização de fórmula preditora para definir a meta energética. Mehta et al. (2012) mostraram em estudo multicêntrico com 13 UTIPs e total de 500 crianças em VM, internadas por até 10 dias, que o maior percentual de ingestão de energia via nutrição enteral foi significativamente associado com menor mortalidade em 60 dias (OR 0,27; IC95% 0,11-0,67; $p = 0,002$). Entretanto, a mortalidade foi maior nos pacientes que receberam nutrição parenteral (OR 2,61; IC95%;1,3-5,3; $p = 0,008$).

Nesse contexto, a implementação de protocolos de terapia nutricional está associada à melhora na oferta de nutrientes, na capacidade em atingir as necessidades energéticas e proteicas, início precoce da terapia nutricional, redução das interrupções na dieta, e assim, redução nos déficits de energia e de proteína (MEYER et al., 2009; SKILLMAN, 2010; WONG et al., 2014).

Em relação à composição das formulações, pacientes pediátricos graves apresentam baixas reservas de macronutrientes e sem intervenção, pode acarretar em déficit de nutrientes. Deste modo, o uso de nutrientes específicos que possuam efeito benéfico durante o curso da doença grave, como a proteína, é crescente área de investigação (MEHTA et al., 2009; JOOSTEN; KERKLAAN; VERBRUGGEN, 2016), tendo em vista que a preservação da massa muscular é

fundamental para a reabilitação do paciente grave (WANDRAG et al., 2015).

2.5.1 Suplementação proteica

A proteína é o principal componente estrutural e funcional de todas as células do corpo. Assim, a oferta adequada de proteínas na dieta é essencial para manutenção da integridade celular e de demais funções do organismo (IOM, 2006). As orientações de oferta de proteína propostas para pacientes pediátricos graves, segundo a ASPEN, são baseadas na opinião de especialistas, e não em evidências científicas. Esta situação denota, principalmente, a complexidade e os custos da avaliação da síntese e degradação proteica e a atual falta de métodos analíticos que permitam comparação entre os diferentes estudos e possam obter resultados suficientemente rápidos para permitir a alteração na prescrição de suporte nutricional (OSHIMA; HEIDEGGER; PICHARD, 2014).

Assim, para avaliar o estado nutricional referente ao *status* de proteína, nenhum parâmetro único é totalmente confiável. Em lactentes e crianças, a ingestão inadequada de proteína pode ser refletida no déficit de crescimento, avaliado por meio do comprimento ou estatura em relação à idade. Parâmetros como a CB e a circunferência muscular do braço (CMB) também podem ser utilizados. Um dos métodos mais comumente utilizado é a medida de proteínas séricas, como a albumina e a pré-albumina (IOM, 2006).

Outra maneira amplamente utilizada é a medida do balanço nitrogenado, definida como a diferença entre a ingestão de nitrogênio e a quantidade excretada na urina, fezes, pele e prejuízos diversos. Nesse caso, quando as necessidades proteicas são atingidas, há balanço positivo de nitrogênio; contudo, quando o aporte proteico é inadequado, observa-se balanço nitrogenado negativo (IOM, 2006). A estimativa da ingestão e excreção de nitrogênio, no entanto, deve ser avaliada com precaução. Enquanto a ingestão de nitrogênio por meio da nutrição enteral é mais facilmente avaliada, a medida da perda de nitrogênio apresenta peculiaridade, devido à dificuldade na obtenção de amostras de urina de 24 horas, especialmente em pacientes com grande produção fecal ou urinária (WEIJS et al., 2014). Sugere-se que as amostras de urina de 24 horas para avaliação de nitrogênio urinário possam ser congeladas sem que haja alterações significativas no resultado. Ainda, as coletas de urina de 24 horas são preferíveis em relação a coletas parciais de urina. A avaliação de nitrogênio ureico urinário (UUN – Do

inglês: *urinary urea nitrogen*) reflete a taxa de catabolismo muscular, ou seja, de massa magra, enquanto o nitrogênio urinário total (TUN- Do inglês: *total urinary nitrogen*) reflete tanto UUN quanto outros subprodutos do catabolismo. Sob condições normais, a ureia corresponde 80% a 90% de TUN, mas, com o aumento do estresse, pode haver variação de 10% a 90%, sendo o TUN o método mais aconselhável em situações de estresse. Para avaliar o TUN, o método Kjeldahl é o procedimento mais amplamente utilizado, no entanto, a quimiluminescência tem sido proposta como uma alternativa ao método de Kjeldahl, sendo mais rápido e menos oneroso (KONSTANTINIDES, 1992).

Ainda, as avaliações do balanço de nitrogênio podem ser utilizadas para estimar a dose resposta à proteína fornecida na dieta. Em pacientes críticos, isso pode ser usado para elucidar se existe a possibilidade de obter um balanço proteico positivo. Sugere-se altas doses de ingestão de proteína para alcançar o balanço nitrogenado; contudo estas estimativas estão sujeitas a controvérsias, uma vez que todos os requisitos para medidas confiáveis de balanço de nitrogênio podem não ser atendidos em pacientes graves (WERNERMAN et al., 2017).

O estudo da síntese, degradação e oxidação de proteína corporal pode ser realizado por meio de aminoácidos marcados com isótopos estáveis, administrados em pequenas quantidades, por infusão ou ingestão com objetivo de rastrear o seu metabolismo. Os isótopos estáveis do carbono, oxigênio, hidrogênio e nitrogênio podem ser utilizados como parte de aminoácidos específicos. Os isótopos estáveis mais utilizados são [15N] glicina, L- [1-13C] leucina e L- [2H5] fenilalanina. Todas as proteínas do corpo, incluindo os músculos, irão incorporar o aminoácido marcado. A taxa de síntese fracionada (FSR - Do inglês: *Fractional Synthetic Rate*) reflete a taxa de síntese de proteína muscular. O ganho ou perda de proteína é determinado pelo equilíbrio entre a sua taxa de síntese e a sua taxa de degradação. Quando combinados com os dados de biópsia de tecido muscular, as taxas de síntese de proteínas musculares, degradação e balanço podem ser calculadas (MARCHINI et al., 1998; WAGENMAKERS, 1999; WEIJS et al., 2014).

Embora se saiba da importância do fornecimento adequado de proteína e aminoácidos para evolução clínica de pacientes graves (WEIJS, 2016), as necessidades proteicas são dificilmente atingidas em decorrência das formulações enterais atuais, as quais apresentam elevada relação caloria não proteica/grama de nitrogênio (McCLAVE et

al., 2016), destacando a importância da fonte extra de proteína ou aminoácido de suporte nutricional. Em situação de estresse, a perda muscular devido ao estado catabólico pode ser evitada apenas se a absorção de aminoácidos for aumentada pela infusão intravenosa ou por meio da digestão de proteínas e peptídeos via enteral. Estas fontes de aminoácidos podem, então, estimular a síntese proteica para compensar a taxa acelerada de degradação de proteínas e oxidação de aminoácidos (WEIJS et al., 2014).

Em estudo com 13 pacientes adultos graves, de 46 a 77 anos, avaliados ao longo da primeira semana de internação na UTI, a suplementação de aminoácidos extra, via parenteral (1 g/kg/dia), infundida durante período de três horas, melhorou significativamente o equilíbrio proteico, avaliado por meio de cinética de proteínas utilizando infusões de isótopos estáveis de fenilalanina e tirosina. Esse resultado positivo foi atribuído ao aumento da taxa de síntese de proteínas (LIEBAU et al., 2015). O mesmo grupo de pesquisa avaliou o *turnover* de proteína em 10 pacientes graves recebendo nutrição enteral precoce e, observaram que a infusão de uma mistura de proteína e carboidrato contínua, mesmo que hipocalórica e hipoproteica, acarretou em melhoria detectável de balanço proteico (LIEBAU et al., 2015b).

A suplementação de proteína da dieta em indivíduos saudáveis estimula a síntese de proteínas musculares e é responsável pela resposta anabólica pós-prandial. A capacidade para a síntese da proteína muscular é determinada, em certo grau, pela quantidade de ingestão de proteínas (JONKER et al., 2012). Em estudo com 13 crianças saudáveis, a ingestão de proteína de 0,32 g/kg/dia no pós-exercício aumentou agudamente o balanço de proteína de uma forma dose-dependente (MOORE et al., 2014).

A composição da proteína ou de aminoácidos, bem como sua digestibilidade e metabolização também são relevantes para a síntese proteica (DANGIN et al., 2002). A qualidade da proteína da dieta está relacionada tanto com a biodisponibilidade dos aminoácidos quanto eficiência da sua utilização metabólica para atender os requisitos de nitrogênio e de aminoácidos para o crescimento e renovação das proteínas do corpo. Proteínas de alta qualidade induzem maior retenção de aminoácidos. A diferença na velocidade de digestão e absorção das proteínas no intestino, também afeta a qualidade da proteína (TEN HAVE et al., 2007).

Nesse contexto, para estimular a síntese proteica, a quantidade total de aminoácidos, sobretudo de aminoácidos de cadeia ramificada, é essencial. Dentre os 9 aminoácidos essenciais, os aminoácidos de cadeia

ramificada (leucina, isoleucina, valina) são reguladores da via de sinalização. A leucina, em particular, é um secretagogo de insulina e um potente ativador da via de sinalização da mTOR. A leucina parece ainda reduzir a degradação das proteínas musculares. E adultos, a suplementação com leucina (aproximadamente 3-4 g/refeição) parece atuar de forma a otimizar a síntese de proteína muscular. No entanto, a suplementação de leucina não é incondicionalmente eficaz, e há falta de informação sobre seu uso em populações clínicas ou via de administração - enteral ou parenteral (PADDON-JONES et al., 2017).

Suplementos de proteína à base de leite (por exemplo, soro de leite, caseína) são de alta qualidade e geralmente utilizados na prática clínica e em pesquisas. Alguns outros suplementos de proteína também são utilizados, como por exemplo, isolado de soja, misturas de produtos lácteos/proteína de soja (PADDON-JONES et al., 2017). Embora não existam evidências científicas na literatura específicas para população pediátrica grave, sugere-se que fórmulas enterais com proteína de soro do leite bovino (rica em leucina) devam ser preferidas em relação às formulações contendo caseína e soja, devido seu potencial em promover maior síntese muscular (HOOPER; MARIK, 2015). Assim, embora a soja, caseína e soro do leite bovino sejam considerados proteínas completas, ou seja, contêm todos os aminoácidos essenciais, o soro de leite apresenta mais aminoácidos essenciais, e maior conteúdo de leucina. A proteína de soro de leite parece estimular a síntese de proteínas musculares em maior grau quando comparadas a outras proteínas tais como caseína e soja (DEVRIES; PHILLIPS, 2015). Diferenças na qualidade da proteína de soro do leite bovino, caseína e soja estão dispostas no Quadro 1.

Quadro 1 - Diferenças na qualidade da proteína de soro de leite bovino, caseína e soja.

	Soro do leite	Caseína	Soja
Digestibilidade	Rápida	Lenta	Rápida
Conteúdo de aminoácido (g/25 g de proteína)			
Leucina	3,0	2,3	1,5
Aminoácidos essenciais	12,4	11,0	9,0
Aminoácidos de cadeia ramificada	5,6	4,9	3,4

Fonte: Adaptado de Devries e Phillips (2015).

Em um estudo realizado por Tang et al. (2009), com três grupos de seis adultos jovens saudáveis (n=18), a ingestão de aproximadamente 10 gramas de aminoácidos essenciais provenientes de proteínas do hidrolisado de soro de leite bovino, do isolado de soja e da caseína elevaram as concentrações sanguíneas de aminoácidos essenciais e de leucina, no entanto, esse aumento foi significativamente maior após a ingestão do soro de leite bovino em comparação às demais fontes proteicas. Ainda, a FSR foi superior tanto após a ingestão de soro de leite bovino quanto de soja quando comparados à caseína. Essas diferenças encontradas entre a caseína, proteínas do soro de leite bovino e as proteínas de soja podem ser devido a diferenças na composição e/ou da velocidade de digestão (PHILLIPS; TANG; MOORE, 2009).

Ensaio clínico cruzado conduzido com 10 homens com idade média de 64 anos, a ingestão de caseína hidrolisada, em comparação à caseína intacta, apresentou digestão e absorção mais rápida, com consequente aumento pós-prandial de aminoácidos, ainda, tendeu a aumentar a taxa de incorporação de aminoácidos na proteína muscular (KOOPMAN et al., 2009). As refeições de rápida digestão induzem ao aumento mais expressivo, rápido e transitório nas concentrações sanguíneas de aminoácidos. Entretanto, após as refeições de digestão lenta, a concentração sanguínea de aminoácidos aumenta moderadamente, mas de maneira duradoura. Dessa maneira, observa-se que a taxa de digestão de proteínas é fator que pode modular a incorporação de proteína pós-prandial (DANGIN et al., 2001).

Os aminoácidos também exercem funções diferenciadas no processo de síntese muscular. A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no músculo e no plasma. Apesar de pesquisas sobre os benefícios da suplementação de glutamina demonstrarem efeitos positivos, seu uso ainda é controverso e, portanto, não é utilizada de maneira rotineira como recurso terapêutico-nutricional na população pediátrica grave (PACÍFICO; LEITE; CARVALHO, 2005). O acréscimo de leucina, em combinação com outros ingredientes, também pode exercer efeito anabólico, uma vez que a síntese de proteínas musculares pode ser estimulada com dietas ricas em leucina. E embora na sepe haja "resistência à leucina" desencadeada principalmente pelo TNF- α e glicocorticoides (LANG et al., 2007), ambas, a leucina e a arginina, poderiam desempenhar papel específico na síntese proteica muscular, além do seu papel como precursor para a síntese proteica. No entanto, no estudo de Jonker et al. (2014), com 14 pacientes desnutridos com doença pulmonar obstrutiva crônica, entre 43 e 77 anos, a ingestão de caseína hidrolisada e proteína de soro de leite bovino hidrolisada

foram capazes de estimular o anabolismo proteico, sem efeito adicional de co-ingestão de leucina.

Diferentes proteínas e aminoácidos têm sido estudados em diferentes situações clínicas, porém, poucos em pacientes graves (WANDRAG et al., 2015). Em revisão sistemática de 2014, em que foi avaliado se a suplementação enteral com aminoácidos ou os seus metabólitos, em pacientes adultos em condições clínicas vulneráveis, poderia limitar a perda de massa muscular, os autores concluíram que a utilização de leucina necessita de investigação mais aprofundada devido à variabilidade na qualidade metodológica (WANDRAG et al., 2015).

Existe variedade de formulações enterais disponíveis para prática clínica com diferentes indicações. As fórmulas enterais podem ser divididas em polimérica e oligomérica. As fórmulas poliméricas contêm proteínas intactas, enquanto as fórmulas oligoméricas contêm proteína com moléculas menores, como aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos. As fórmulas oligoméricas são preferidas em situações clínicas associadas à baixa tolerância e dificuldade de absorção intestinal, como pancreatite aguda. Entretanto, são formulações mais caras quando comparadas às formulações poliméricas (POROPAT et al., 2015).

Em pacientes graves com disfunção gastrointestinal, as fórmulas à base de peptídeos são mais facilmente absorvidas e toleradas. Ainda, os peptídeos parecem estimular mais a recuperação tecidual e a síntese de proteínas do que proteínas intactas e aminoácidos livres (CAMPBELL, 2006). As fórmulas oligoméricas ou elementares com aminoácidos livres podem ser necessárias em crianças com má digestão e má absorção grave. Entretanto, quanto mais extensa a hidrólise da proteína, e quanto menor o peso molecular dos hidratos de carbono, maior será a osmolaridade destas fórmulas, o que pode favorecer o desencadeamento de diarreia osmótica (PEREIRA-DA-SILVA et al., 2008).

Na população pediátrica não há orientações definidas sobre o uso de fórmulas poliméricas ou à base de peptídeos. Em estudo com 291 pacientes pediátricos graves em uma UTIP brasileira, 85 (29,2%) receberam fórmula à base de peptídeos como primeira prescrição nutricional, sendo essa escolha associada com desnutrição (OR 2,94; IC 95% 1,60; 5,39), período de jejum >2 dias (OR 3,46; IC 95% 1,93; 6,20), e uso de drogas-adrenérgicas (OR 2,32; IC 95% 1,24; 4,31). Ainda, a prescrição de fórmula à base de peptídeos esteve associada com mortalidade (OR 3,19; IC 95% 1,54; 6,61), duração da VM (OR 2,19; IC 95% 1,31; 3,68), e tempo de permanência na UTIP (OR 1,99; CI 95% 1,19; 3,33) (VIDIGAL; LEITE; NOGUEIRA, 2012).

JUSTIFICATIVA

Pacientes pediátricos graves diferem dos adultos de diversas maneiras. As exigências nutricionais são maiores durante a infância do que em adultos, em decorrência do crescimento. Dessa forma, a terapia nutricional nos pacientes pediátricos graves não tem por objetivo apenas restaurar o funcionamento normal, mas também minimizar o impacto negativo no crescimento e desenvolvimento (COSS-BU et al., 1998). A medicina baseada em evidências requer revisões sistemáticas das evidências disponíveis contribuindo para decisões clínicas na UTIP (GRENVIK; PINSKY, 2009). As atuais diretrizes sobre a ingestão de proteína para pacientes pediátricos graves não são baseadas em evidências científicas, o que demonstra que estudos longitudinais de avaliação do aporte proteico e energético são necessários (CHAPARRO et al., 2015), sobretudo no subgrupo de crianças com PICS, no qual a suplementação proteica pode ser benéfica para minimizar a perda de massa magra. Embora o fornecimento adequado de aminoácidos que seja capaz de minimizar o catabolismo muscular seja importante, a melhora na evolução clínica deve ser o principal foco de estudos futuros. Assim, ECR que avaliem o aporte de proteína e a sua associação com desfechos clínicos e nutricionais são necessários (PLANK, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da suplementação proteica polimérica e oligomérica nos parâmetros do estado nutricional, incidência de PICS e desfechos clínicos de pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão sistemática para avaliar se a quantidade e a estrutura da proteína da terapia nutricional enteral apresentam associação com desfechos clínicos e parâmetros nutricionais em pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral;
- Desenvolver definição para síndrome da inflamação, imunossupressão e catabolismo (PICS) para pacientes pediátricos graves;

Na população pediátrica grave em terapia nutricional enteral, admitida em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), avaliar o efeito da suplementação proteica e da estrutura do módulo proteico - polimérico ou oligomérico sobre:

- Segurança e tolerância da realização de um ensaio clínico randomizado com suplementação de proteína via enteral;
- Indicadores de terapia nutricional;
- Balanço nitrogenado, parâmetros antropométricos e laboratoriais do estado nutricional;
- Incidência de PICS;
- Taxa de mortalidade e infecção nosocomial, tempo de internação hospitalar e UTIP e tempo em ventilação mecânica.

4 HIPÓTESE

As hipóteses do estudo são:

H1: A suplementação proteica polimérica atenua a deterioração do estado nutricional, reduz a incidência de PICS e infecção nosocomial e reduz tempo de internação na UTIP de pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral.

H2: A suplementação proteica oligomérica atenua a deterioração do estado nutricional, reduz a incidência de PICS e infecção nosocomial e reduz tempo de internação na UTIP de pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral.

5 MÉTODOS

Os métodos foram descritos em três etapas. A etapa 1 constituiu-se da revisão sistemática, com objetivo de identificar a quantidade e a estrutura de proteína associada ao balanço nitrogenado e desfechos clínicos, para auxiliar na elaboração do protocolo de pesquisa do ECR (etapa 3). Na etapa 2, foram descritos os métodos do estudo observacional desenvolvido para definição da PICS, sendo este um dos desfechos de interesse da etapa 3. Por fim, a etapa 3 compôs o ECR para avaliar o efeito da suplementação proteica em pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral.

5.1 ETAPA 1

A pergunta de pesquisa da presente etapa foi: “Qual a associação entre ingestão total e estrutura de proteína ofertada pela terapia nutricional enteral no balanço proteico e desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves?”.

5.1.1 Delineamento do estudo

Revisão sistemática com objetivo de sumarizar a associação entre oferta, fonte e estrutura da proteína da terapia nutricional enteral sobre parâmetros clínicos e do metabolismo proteico em pacientes pediátricos graves.

5.1.2 Seleção dos estudos

Os critérios de elegibilidade (Quadro 2) foram de acordo com o sistema PICOS (Participantes; Intervenções; Comparações; Desfechos; Desenho do estudo. Do inglês: *Participants; Interventions; Comparators; Outcomes; Study Design*), seguindo os itens preconizados pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (LIBERATI et al., 2009)

Quadro 2 - Critérios de elegibilidade conforme critérios propostos pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

Sistema PICOS	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Participantes	Crianças ou adolescentes graves, ou seja, em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (incluindo trauma, diálise e cirurgia eletiva), que estejam em terapia nutricional enteral	Adultos (>18 anos) ou recém nascidos (<28 dias); pacientes queimados, estudos que relatam combinação de pacientes pediátricos graves e outras situações clínicas
Intervenção/ Exposição	Oferta, estrutura ou composição proteica da terapia nutricional enteral	Nutrição parenteral exclusiva, intervenções imunomoduladoras (ácidos graxos ômega-3, prebiótico/probióticos e vitaminas antioxidantes)
Comparação	-	-
Desfecho	Parâmetros nutricionais (balanço nitrogenado e metabolismo de proteína); parâmetros clínicos (mortalidade, infecção nosocomial, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar, dias em ventilação mecânica)	-
Desenho do estudo	Estudos observacionais e ensaios clínicos, independentes de randomização, cegamento e placebo	Artigos de revisão, comunicação, editoriais ou resumos

Onde: UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

A busca foi realizada nas bases de dados *Latin American and Caribbean Health Sciences* (LILACS), Pubmed/Medline, Embase, Scopus e *Web of Science*, por meio de palavras-chave predeterminadas e *MeSH Terms*. Foi realizada a busca parcial na literatura cinzenta por meio do *Google Scholar*, limitada aos primeiros 150 artigos mais relevantes. Ainda, as listas de referências dos artigos selecionados foram avaliadas pelos pesquisadores manualmente. Os termos de busca, adaptados para o Pubmed, e adaptada para as demais bases, estão dispostos no Quadro 3.

Quadro 3 - Termos utilizados para busca conforme critérios propostos pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

<i>MeSH Terms</i>	<i>Não MeSH Terms</i>
(“Intensive Care Units” OR “Critical care” OR “critical illness”) AND (child OR pediatrics OR infant OR adolescent)	(“critically ill”) AND (children)
(“Amino Acids” OR Proteins OR Peptides OR glutamine OR dipeptides OR arginine OR caseins OR “soybean proteins” OR leucine) AND (diet OR “nutrition therapy” OR “enteral nutrition” OR “nutritional support”)	(aminoacid* OR “whey protein” Soy OR “elemental” OR “semi-elemental” OR polymeric OR Nutrition OR “enteral feeding” OR “tube feeding”)
----	---
(“Respiration, Artificial” OR “Pneumonia, Ventilator-Associated” OR “Cross Infection” OR mortality OR morbidity OR “length of stay” OR nitrogen)	(“mechanical ventilation” OR “pulmonary ventilator” OR “Nosocomial infections” “hospital infection” OR “nitrogen balance” OR “protein turnover” OR “protein degradation” OR “protein synthesis” OR “fractional synthesis rate” OR “stable isotope tracer”)

Os resultados encontrados foram exportados para o software gerenciador de referência EndNote® versão X7 (Thomson Reuters, New York, EUA), eliminando assim, as duplicatas. Os títulos e resumos dos estudos foram avaliados por dois pesquisadores de forma independente, e em caso de desacordo, resolvido por discussão com um terceiro pesquisador. Aqueles artigos que atenderam os critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra, para nova avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, por dois pesquisadores independentes, e em caso de desacordo, resolvido por discussão com um terceiro pesquisador.

5.1.3 Extração de dados e análise de qualidade

Dois pesquisadores foram responsáveis por extrair de forma independente as informações relevantes de cada estudo incluído por meio de um formulário de extração de dados padronizado. Qualquer divergência, um terceiro pesquisador realizou a avaliação final. Foram extraídos dados de data, revista, local, objetivo e/ou hipótese, população (idade e tamanho amostral), desenho do estudo, critérios de inclusão e exclusão, variáveis independentes e dependentes, análise estatística, principais resultados (medida de efeito, IC95%) e risco de viés.

Artigos que não estiveram disponíveis na íntegra ou com informações faltantes, realizou-se o contato com o autor correspondente via correio eletrônico. Quando possível, as unidades de dados descritos foram padronizadas, para permitir a comparação. Para conversão de gramas de nitrogênio em gramas de proteína foi utilizado o fator de 6,25, o que representa a quantidade média de nitrogênio que compõe a proteína. O cálculo da relação de calorias não proteicas/grama de nitrogênio foi realizado por meio dos valores médios encontrados nos estudos. Quando apresentados apenas os valores de proteína ofertada e TUN, foi calculado o balanço nitrogenado estimado por meio da subtração entre o nitrogênio ingerido e o nitrogênio excretado pela urina. Para o cálculo de adequação proteica, foi efetuada a divisão do valor médio de proteína dos estudos pelas necessidades nutricionais, definidas pela ASPEN (*American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*), e multiplicado por 100. Para análise descritiva dos resultados, foi avaliada a qualidade do artigo, por meio dos critérios propostos pelo EPHPP (*Effective Public Health Practice Project*) (THOMAS et al., 2004).

A análise descritiva dos resultados ocorreu por meio de tabela, estratificada por ingestão de proteína total e estrutura. Os dados de ingestão de proteína total, a adequação de proteína, a ingestão total de energia e relação de calorias não proteicas/grama de nitrogênio a partir dos estudos que avaliaram a ingestão de proteína e balanço de nitrogênio foram analisados separadamente.

O protocolo da revisão sistemática foi registrado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (CRD42016047539).

5.2 ETAPA 2

As perguntas de pesquisa da presente etapa foi: “Qual a definição para PICS em pacientes pediátricos graves?” e “Qual a associação entre PICS em desfechos clínicos?”

5.2.1 Delineamento do estudo

Estudo exploratório, observacional prospectivo realizado na UTIP do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Florianópolis, Santa Catarina, SC.

5.2.2 População do estudo

A amostra foi não-probabilística por conveniência, constituída por crianças, entre 1 mês e menor que 15 anos de idade, de ambos os sexos, internadas na UTIP do HIJG de Florianópolis, SC, entre julho de 2013 até fevereiro de 2016.

Critérios de inclusão: pacientes internados na UTIP do HIJG com idade entre 1 mês e 15 anos de idade, de ambos os sexos e internados na UTIP há no máximo 48 horas.

Critérios de exclusão: pacientes que evoluíram a óbito nas primeiras 72 horas de internação e início de terapia nutricional com dieta via oral.

5.2.3 Coleta de dados

O recrutamento foi realizado nas primeiras 48 horas de admissão na UTIP, e aqueles que preencheram os critérios de inclusão foram selecionados e os responsáveis foram convidados a participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), e quando aplicável, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (APÊNDICE B).

5.2.3.1 Características clínicas

Os dados foram coletados a partir de prontuário. O diagnóstico primário coletado por meio de prontuário foi categorizado em motivo cirúrgico ou clínico (IMAMURA et al., 2012). Como índice prognóstico de mortalidade foi utilizado PIM 2, o qual utiliza oito variáveis coletadas no momento da admissão: admissão eletiva ou não, doença de base, reação pupilar, VM, pressão arterial sistólica, pressão inspirada de oxigênio/pressão arterial de oxigênio (FiO_2/PAO_2) e excesso de base arterial (SLATER et al., 2003). O balanço hídrico (mL/kg/dia) foi considerando a média dos primeiros 3 dias e a sobrecarga de fluidos foi

considerada como o balanço hídrico >20 mL/kg/dia (FLORI et al., 2011).

5.2.3.2 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica ocorreu nas primeiras 72h de admissão e foi repetida semanalmente até a alta da UTIP. A avaliação antropométrica foi realizada de acordo a metodologia proposta pela WHO (1995), porém, por se tratar de população restrita ao leito, adaptações da metodologia foram realizadas conforme a condição clínica do paciente (ZAMBERLAN et al., 2011).

O peso corporal foi avaliado pelos técnicos de enfermagem do serviço, por meio de balança pediátrica com precisão de 0,05 kg para as crianças de até 15 kg (Filizola BP Baby[®], São Paulo, São Paulo, Brasil). Nas crianças maiores, no qual não foi possível utilizar a balança pediátrica, utilizou-se o peso referido. O comprimento foi aferido com antropômetro pediátrico (Caumaq[®], Cachoeira do Sul) com escala de precisão de 0,1 cm ou fita inelástica, flexível, graduada em cm, e os valores expressos em 0,1 cm (TBW[®], São Paulo, São Paulo, Brasil). 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 (cm) (WHO, 1995). Na impossibilidade de aferição do comprimento, foi realizada a coleta de altura do joelho e o cálculo da estimativa por meio da fórmula de Chumlea; Gui; Steinbaugh (1994). 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).

A partir dos dados de peso e comprimento, foi calculado o IMC, por meio da divisão do peso, em quilos (kg), pela altura, em metros (m), ao quadrado, sendo o resultado expresso em kg/m² (WHO, 1995).

A CB foi aferida com o auxílio de uma fita inelástica, flexível, graduada em cm e os valores foram expressos em 0,1 cm (TBW[®], São Paulo, São Paulo, Brasil), e aferida no ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio, estando a criança deitada com os braços livres, foi medida sem compressão dos tecidos moles.

Para as crianças de até cinco anos, a avaliação dos dados foi realizada pelas curvas de crescimento WHO (2006), os resultados descritos em escore-z para os índices antropométricos de P/I, IMC-paridade, (IMC/I) e CB para idade (CB/I). Para crianças acima de cinco anos, os indicadores foram avaliados por meio das curvas de crescimento WHO (2007), os resultados descritos em escore z para o

índice antropométrico IMC/I. O escore-z de CB/I para crianças acima de cinco anos foi calculado conforme valores de referência de Frisancho (1981).

5.2.3.3 Avaliação laboratorial

A amostra de sangue foi coletada nos mesmos dias da avaliação nutricional e realizada por profissionais treinados do laboratório. As análises foram determinadas pelo Laboratório prestador de serviços ao HIJG Ciência Laboratório Médico Ltda[®], Florianópolis, SC.

A albumina sérica foi avaliada pelo método verde de bromocresol, por meio do Kit Quimialb – Albumina e equipamento automatizado QUIMISAT 450 (EBRAM[®] Produtos Laboratoriais Ltda., São Paulo, Brasil). Os valores foram expressos em g/dL. A PCR sérica foi mensurada pelo método de imunoturbidimetria Látex por meio do Kit Turb – PCR e equipamento automatizado QUIMISAT 450 (EBRAM[®] Produtos Laboratoriais Ltda., São Paulo, Brasil). Os valores foram expressos em mg/L. A relação PCR/albumina foi obtida pela razão entre a concentração de PCR e albumina e expressa em mg/L:g/dL.

Leucograma foi analisado pelo método semi automatizado utilizando o equipamento Heco 5 Plus Radim Company[®] (Pomezia, Rome, Italy) e os valores de leucócito, neutrófilo e linfócito foram expressos em células/mm³.

5.2.3.4 Indicadores de terapia nutricional

Foram coletados os dados dos primeiros 7 dias de admissão na UTIP referentes ao tempo para início da dieta (em horas), via de administração, prescrição de energia e proteína, infusão de energia e proteína, tempo para atingir a meta de energia e proteína, e o número de interrupções.

Terapia nutricional, enteral e/ou parenteral, precoce foi considerada como início nas primeiras 24 horas. A partir dos dados de peso e estatura coletados no momento da admissão, foi calculada a necessidade energética pela equação de Schofield (1985) sem adição do fator injúria. A necessidade proteica foi de 1,5 g/kg/dia, considerada o mínimo de proteína necessária ao paciente pediátrico grave (MEHTA et al., 2017). A adequação de energia e proteína foi calculada como o percentual da necessidade pela ingestão atual, sendo considerado adequado > 80% (MORENO et al., 2016)

5.2.3.5 Desfechos clínicos

Os dados de desfechos clínicos foram coletados a partir do prontuário do paciente. O tempo de permanência na UTIP foi definido pelo número de dias entre a admissão na UTIP e a alta da unidade. O tempo de permanência hospitalar foi definido pelo número de dias desde a admissão hospitalar até a alta hospitalar. A presença de infecção nosocomial foi definida como a presença de pneumonia adquirida, infecção do trato urinário e infecções sanguíneas, desenvolvidas após 48 horas de admissão na UTIP (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008). O tempo em VM foi definido pelo número de dias em ventilação invasiva. Também foi avaliada a mortalidade total.

5.2.4 Definição de PICS

Até o momento, não foi encontrada a definição de PICS para paciente pediátrico grave. Portanto, foram selecionadas variáveis para propor diferentes modelos para identificar pacientes com PICS. Para definir o ponto de corte do tempo de internação na UTIP para doença crítica crônica, foi construída uma curva ROC, utilizando como desfecho a mortalidade geral. Da mesma forma que observado na definição adulta, foi encontrado o ponto de corte >14 dias, como área abaixo da curva (AUC – Do inglês: *area under the curve*) 0,70; IC95% 0,59; 0,82; sensibilidade 50% e especificidade 85%.

Para inflamação persistente, contagem de neutrófilos, PCR (mg/L) e razão PCR/albumina foram utilizadas. As concentrações $\geq 10,0$ mg/L de PCR foram classificadas como elevadas (LEITE et al., 2015). Contagem de leucócitos e linfócitos foram utilizados como biomarcadores para imunossupressão. Os linfócitos <25% refletiram a linfopenia (PICON et al., 2002). Além disso, a infecção nosocomial foi considerada como um sinal de imunossupressão. Para definir o catabolismo de proteínas, utilizou-se a hipoalbuminemia, definida como albumina sérica <3,0 g/dL, a redução de CB/I ou a classificação < -2 escore-z.

5.2.5 Processamento e análise dos dados

A análise de dados estatísticos foi realizada pela STATA 11.0 (*Stata Corporation*[®], *College Station, TX*). As variáveis categóricas foram descritas em valores absolutos e frequência. As variáveis quantitativas foram descritas como mediana e IQR. Inicialmente, foi realizada análise de regressão logística, bruta e ajustada ao PIM 2, para análise dos diferentes modelos proposto de PICS e a mortalidade geral. Os resultados foram expressos como OR e IC 95%. Após a definição de

PICS, foi realizada análise de regressão logística univariada para explorar as variáveis associadas ao desenvolvimento da PICS. Para avaliar a influência da PICS sobre a duração da VM, tempo de internação hospitalar e de UTIP, foi utilizada regressão de Cox bruta e ajustada para o PIM 2, e os resultados foram expressos como HR e IC 95%. Para todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado significativo.

5.2.6 Procedimentos éticos da pesquisa

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HJG e Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob o protocolo CAAE: 15303913.9.0000.0121 (parecer no. 402.469) (ANEXO A).

Os responsáveis pelos pacientes foram informados sobre os objetivos, métodos e delineamento do estudo por meio de uma explicação verbal. Uma vez cientes da natureza dos procedimentos e desconfortos aos quais seriam submetidos, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação, foram convidados a participar do estudo após assinarem o TCLE (APÊNDICE A) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B) e puderam participar do estudo.

O estudo apresentou operações independentes que possuem relevância do ponto de vista ético, cujas práticas têm sido amplamente mencionadas na literatura. São elas: a) avaliação do estado nutricional por meio de antropometria; b) coleta de amostras de sangue para avaliação nutricional por meio de exames bioquímicos; c) avaliação dos desfechos clínicos.

A pesquisa obedeceu às recomendações para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos propostas pela Resolução nº 466 de junho de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa não interferiu no tratamento recebido pelo paciente, e a coleta de dados, referente às medidas antropométricas foi suspensa caso se percebeu algum desconforto por parte do paciente. Foi garantida a confidencialidade dos dados, de forma que não há como associar cada participante com resultados do estudo. O anonimato dos participantes foi garantido, pois sua identificação na ficha de coleta de dados foi retirada após o encerramento da coleta e digitação dos dados. Os dados coletados foram arquivados em local seguro pelo período de cinco anos e posteriormente serão incinerados.

5.3 ETAPA 3

A perguntas de pesquisa da presente etapa foi: “Qual efeito da suplementação proteica com módulo polimérico ou oligomérico nos parâmetros do estado nutricional, incidência de PICS e desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves?”

5.3.1 Delineamento do estudo

Ensaio clínico randomizado, controlado, realizado nas UTIP do HIJG, Florianópolis – SC, e do Instituto da Criança – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo - SP.

5.3.2 População do estudo

A população foi composta por todas as crianças e adolescentes, entre um mês e 15 anos, entre outubro de 2016 e fevereiro de 2018, de ambos os sexos, internadas na UTIP, que preencheram os critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão: crianças de ambos os sexos, entre um mês e 14 anos 11 meses e 29 dias de idade, com indicação de nutrição enteral com dieta polimérica e sonda vesical.

Critérios de exclusão: alta nas primeiras 48 horas, óbito nas primeiras 72 horas de internação, impossibilidade de iniciar nutrição enteral nas primeiras 72h, admissão em uso de nutrição parenteral, admissão por queimadura moderada a grave, alergia a proteína do leite bovino, erro inato do metabolismo, ou encefalopatia hepática.

5.3.3 Cálculo do tamanho de amostra e processo de amostragem

5.3.3.1 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi realizado com auxílio da ferramenta online OpenEpi (<http://www.openepi.com>). A diferença de 1g/kg/dia na ingestão de proteína entre os grupos intervenção e controle foi utilizada para o cálculo do tamanho da amostra. Baseado em valores reais de ingestão de proteína obtidos em estudo anterior (MORENO et al., 2016) - $0,73 \pm 0,5$ g/kg/dia, poder de 80%, alfa de 0,05, e considerando 10% para perdas e 10% de taxa de abandono, a amostra necessária foi de 10 em cada grupo. Além disso, com base em dados de balanço nitrogenado após a intervenção observado em um estudo anterior (de BETUE et al., 2011): 274 ± 127 versus 137 ± 53 , considerando a taxa de perda e abandono, a amostra necessária foi de 25 em cada grupo. Ainda, a partir de estudos anteriores do nosso grupo,

calculou-se tamanho amostral para uma diferença mínima no tempo de permanência na UTIP: 7,5 dias *versus* 9 dias (MORENO et al., 2018). Considerando a taxa de perda e abandono, a amostra necessária foi de 120 em cada grupo.

5.3.3.2 Randomização

As crianças e adolescentes incluídas no estudo foram distribuídas aleatoriamente nos grupos de intervenção (grupo proteína polimérica ou grupo proteína oligomérica) ou grupo controle. Para esse processo foi utilizada uma lista de randomização obtida pelo programa *Research Randomizer*[®] (disponível em: www.randomizer.org). Para evitar que um grupo apresentasse um tamanho amostral muito diferente, foi utilizada a randomização por bloco, com 6 pacientes por bloco. Os participantes do estudo e os pesquisadores não foram cegados devido à rotina dos hospitais.

5.3.4 Protocolo da pesquisa

O projeto foi registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (n° RBR-3h4x97). O recrutamento foi realizado nas primeiras 48 horas de admissão na UTIP, e foram incluídos aqueles que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, mediante assinatura do TCLE (APÊNDICE C) pelos responsáveis, e TALE (APÊNDICE D) quando aplicável. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos 5 dias.

5.3.5 Caracterização da suplementação

Nos grupos de intervenção, os módulos proteicos polimérico ou oligomérico, ambos à base de soro de leite bovino, foram oferecidos em quantidades suficiente para suprir a necessidade proteica. Em ambos os grupos, foi oferecido o suficiente para atingir a quantidade de proteína proposta pela ASPEN (2009) em 96 horas. Para tal, foi realizada evolução gradativa, conforme proposto no Quadro 4.

Quadro 4 – Evolução da meta de proteína no período da intervenção proteica.

Dias	Meta de ingestão de proteína (g/kg/dia) – grupos intervenção			Grupo controle
	0-2 anos	2 – 13 anos	13 – 18 anos	
1	0,75	0,5	0,37	Prescrição da equipe
2	1,5	1	0,75	Prescrição da equipe
3	2,25	1,5	1,25	Prescrição da equipe
4	3	2	1,5	Prescrição da equipe
5	3	2	1,5	Prescrição da equipe

Os módulos proteicos foram diluídos em 5 a 15 mL de água a temperatura ambiente, fracionados em 2 vezes ao dia e infundidos em bolus por meio de seringa. O grupo controle recebeu a terapia nutricional prescrita pela equipe do local, sem interferência por parte dos pesquisadores. As composições e informações nutricionais dos suplementos estão no Quadro 5.

Quadro 5 – Composição e informação nutricional dos módulos proteicos.

Variáveis	Módulo proteico de soro de leite de bovino oligomérico ¹ - 1 g	Módulo proteico de soro de leite bovino polimérico ² - 1g
Energia (kcal)	3,85	3,6
Proteína (%)	80% (100% soro de leite hidrolisado)	87% (100% soro de leite)
Carboidrato (g)	0,08	0
Lipídeos (g)	0,05	0
Sódio (mg)	6,5	5,5
Potássio (mg)	0	12
Fósforo (mg)	0	2,4

¹ Nutri Protein HWP® (Nutrimed, Campos dos Goitacazes – RJ, Brasil); ² Fresubin Protein Powder® (Fresenius, Barueri – SP, Brasil).

A necessidade energética foi baseada na equação proposta por Schofield (1985), sem acréscimo do fator injúria, e alcançada em 96 horas, da mesma maneira que o aporte proteico. A evolução da terapia nutricional foi adequada à condição clínica do paciente, conforme prescrição da equipe médica.

5.3.6 Coleta de dados

5.3.6.1 Características clínicas

O diagnóstico primário coletado por meio de prontuário foi categorizado em motivo cirúrgico ou clínico (IMAMURA et al., 2012). Como índice prognóstico de mortalidade foi utilizado PIM 2, o qual utiliza oito variáveis coletadas no momento da admissão: admissão eletiva ou não, doença de base, reação pupilar, VM, pressão arterial sistólica, $\text{FiO}_2/\text{PAO}_2$ e excesso de base arterial (SLATER et al., 2003). Os dados foram coletados a partir de prontuário e o índice calculado pela pesquisadora por meio. O balanço hídrico diário foi coletado por meio de prontuário, para controle das variáveis antropométricas, e expresso em mL/kg/dia.

5.3.6.2 Avaliação antropométrica e impedância bioelétrica

A avaliação do estado nutricional foi realizada por pesquisador treinado, após autorização da equipe da UTIP, nas primeiras 48h de admissão e repetidas semanalmente até a alta da UTIP. A avaliação antropométrica foi realizada de acordo a metodologia proposta pela WHO (1995), porém, por se tratar de população restrita ao leito, foram realizadas adaptações da metodologia conforme a condição clínica do paciente (ZAMBERLAN et al., 2011).

O peso corporal foi avaliado pelos técnicos de enfermagem do serviço, por meio de balança pediátrica com precisão de 0,05 kg para as crianças de até 15 kg (Filizola BP Baby[®], São Paulo, São Paulo, Brasil). Nas crianças maiores, no qual não foi possível utilizar a balança pediátrica, foi utilizado o peso referido ou aferido por meio da cama balança com capacidade para 200 kg (Linak[®], Dinamarca).

O comprimento foi aferido com antropômetro pediátrico (Caumaq[®], Cachoeira do Sul) com escala de precisão de 0,1 cm ou fita inelástica, flexível, graduada em cm, e os valores expressos em 0,1 cm (TBW[®], São Paulo, São Paulo, Brasil). 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 cm (WHO, 1995). Na impossibilidade de aferição do comprimento, foi realizada a coleta de altura do joelho e o cálculo da estimativa por meio da fórmula de Chumlea; Guo; Steinbaugh (1994), para as crianças acima de seis anos (Quadro 6). 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 6 - Fórmulas para estimativa da estatura pela altura do Joelho.

Meninos	Brancos: Estatura (cm) = $40,54 + (2,22 \times \text{altura do joelho [cm]})$ Negros: Estatura (cm) = $39,60 + (2,18 \times \text{altura do joelho [cm]})$
Meninas	Brancas: Estatura (cm) = $43,21 + (2,15 \times \text{altura do joelho [cm]})$ Negras: Estatura (cm) = $46,59 + (2,02 \times \text{altura do joelho [cm]})$

Fonte: Chumlea; Gui; Steinbaugh (1994).

A partir dos dados de peso e comprimento, foi calculado o IMC, por meio da divisão do peso, em kg, pela altura, em metros, ao quadrado, sendo o resultado expresso em kg/m^2 (WHO, 1995).

A CB foi aferida com o auxílio da uma fita inelástica, flexível, graduada em cm e os valores foram expressos em 0,1 cm (TBW[®], São Paulo, São Paulo, Brasil), e aferida no ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio, estando a criança deitada com os braços livres, sendo medida sem compressão dos tecidos moles. A DCT foi mensurada na parte posterior do ponto médio do braço com o compasso de pregas cutâneas Lange[®] (Beta Technology Corporated - Santa Cruz, Califórnia, EUA), com aproximação de 0,5mm. A circunferência da coxa foi aferida no ponto médio da coxa, entre a espinha ilíaca e a patela, com o auxílio da uma fita inelástica, flexível, graduada em cm e os valores expressos em 0,1 cm. A medida foi realizada sem que houvesse compressão dos tecidos (NHANES, 2004).

Para as crianças de até cinco anos, a avaliação dos dados foi realizada pelas curvas de crescimento WHO (2006), os resultados descritos em escore-z para os índices antropométricos de estatura-para-idade (E/I) e IMC/I. Para crianças acima de cinco anos, os indicadores foram avaliados por meio das curvas de crescimento WHO (2007), os resultados descritos em escore z para os índices antropométricos E/I e IMC/I.

A BIA foi realizada com a utilização do aparelho de análise de composição corporal tetrapolar Biodynamics modelo 310 (Biodynamics Corp, Seattle, Estado Unidos) que aplica uma corrente elétrica de intensidade de 800 μA com frequência simples de 50 kHz. Para avaliação, a criança ou adolescente permaneceu em posição confortável, relaxado, com pernas e braços afastados e as mãos abertas. Após higienização dos membros superiores e inferiores com álcool, dois pares de eletrodos auto aderentes foram colocados nas mãos, punhos, pés e

tornozelos (KYLE et al., 2004). Por fim, foram anotados os valores de resistência e reactância, expressos em Ohms.

O ângulo de fase foi calculado por meio da fórmula representada abaixo (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE 1988) e os valores expressos em graus:

$$\hat{\text{Ângulo de fase}} (^{\circ}) = \text{arco tangente} \left(\frac{\text{Reactância}}{\text{Resistência}} \right) \times \frac{180}{\pi}$$

5.3.6.3 Avaliação laboratorial

A amostra de sangue foi coletada nos mesmos dias da avaliação nutricional e amostra de urina de 24 horas, durante o período de intervenção, e foram realizadas por profissional treinado. As análises foram determinadas pelos laboratórios vinculados aos hospitais. Para as análises sanguíneas, foram coletados 4 mL de sangue periférico com *scalp* 23G (BD[®], Franklin Lakes, EUA), em tubo seco com gel separador, por profissional treinado. Para análise do balanço nitrogenado urinário, foi coletada a urina de 24h, por profissional treinado do laboratório, por meio de sonda vesical, e avaliado o volume total de urina, e após homogeneização, foi retirada alíquota de 1 mL.

5.3.6.3.1 Proteína C-reativa

A PCR sérica foi mensurada pelo método de imunoturbidimetria Látex por meio do Kit Turb – PCR e equipamento automatizado QUIMISAT 450 (EBRAM[®] Produtos Laboratoriais Ltda., São Paulo, Brasil). Os valores foram expressos em mg/L.

5.3.6.3.2 Albumina

A albumina sérica foi avaliada pelo método verde de bromocresol, por meio do Kit Quimialb – Albumina e equipamento automatizado QUIMISAT 450 (EBRAM[®] Produtos Laboratoriais Ltda., São Paulo, Brasil). Os valores foram expressos em g/dL.

5.3.6.3.3 Pré-albumina

A pré-albumina foi avaliada no soro pelo teste imunoturbidimétrico, por meio do equipamento automatizado QUIMISAT 450 (EBRAM Produtos Laboratoriais Ltda.[®], São Paulo, Brasil), e kit Prealbumin Aut Kit (APTEC Diagnostics nv[®], Sint-Niklaas, Bélgica). Os valores foram expressos em mg/dL.

5.3.6.3.4 *Ureia sanguínea*

A ureia sérica foi avaliada pelo método de uréase, de acordo com o protocolo de cada hospital, e os valores expressos em mg/dL.

5.3.6.3.5 *Creatinina*

Foi avaliada pelo método colorimétrico Jaffé Modificado, por meio do equipamento CB 400i, Wiener Lab[®] (São Paulo, Brasil), e os valores expressos em mg/dL.

5.3.6.3.6 *Fósforo*

Avaliado pelo método Molibdato UV, de acordo com protocolo dos hospitais, e os valores expressos em mg/dL.

5.3.6.3.7 *Balanço Nitrogenado Urinário*

Ureia urinária foi determinada pelo método colorimétrico e expresso em mg/24 horas. Posteriormente, foi realizada a conversão para NUT, utilizando o fator 1,25 corrigir para quantidade de nitrogênio urinário não ureico (van WAARDENBURG, 2009), conforme fórmula abaixo.

$$\text{NUT}(\text{mg/kg/24 h}) = \text{Uréia urinária} * 1,25$$

Em seguida, foi calculado o balanço nitrogenado (BN), expresso em mg/kg/24h:

$$\text{BN} = [\text{Proteína infundida (mg/kg/24 h)/6,25}] - \text{NUT}$$

5.3.6.4 Indicadores de Terapia Nutricional Enteral

Baseado nos dados de peso e estatura coletados no momento da admissão, foi calculado o gasto energético basal estimado pela equação de Schofield (1985) sem adição do fator injúria (Quadro 7). Para o cálculo de adequação de volume foi utilizada a equação de Holliday-Segar (1957).

Quadro 7 - Equação para estimativa de gasto energético basal de acordo com sexo e idade.

Sexo	Faixa etária	Fórmula
Masculino	<3 anos	$0,167 (P) + 15,17 (E) - 617,6$
	3 a 10 anos	$19,59 (P) + 1,303 (E) + 414,9$
	10 a 18 anos	$16,25 (P) + 1,372 (E) + 515,5$
Feminino	<3 anos	$16,252 (P) + 10,232 (E) - 413,5$
	3 a 10 anos	$16,969 (P) + 1618 (E) + 371,2$
	10 a 18 anos	$8,365 (P) + 4,65 (E) + 200$

Onde: P: peso (kg); E: estatura (cm)

Fonte: Schofield (1985)

O horário de início, prescrição e infusão da terapia nutricional foram coletados diariamente, a partir do registro da equipe de enfermagem, pela pesquisadora até a alta da UTIP. A nutrição precoce foi definida como início da terapia nutricional até 24 horas de admissão na UTIP (MEHTA et al., 2017).

A razão entre o volume prescrito *versus* o volume infundido foi calculada multiplicando-se o volume infundido por 100 e dividindo-se pelo volume prescrito (volume infundido*100 /volume prescrito). Foram calculados o percentual de adequação de energia e proteína, a partir da razão entre a necessidade *versus* infundido. O balanço cumulativo de energia e proteína foram obtidos pela diferença entre o infundido e a necessidade (HULST et al. 2004b).

Foram coletados o número, motivo e tempo em horas de interrupções de infusão de dieta enteral, a frequência, consistência e quantidade de fezes diárias e a presença diária de distensão abdominal.

5.3.6.5 Desfechos clínicos

O tempo de permanência na UTIP foi definido pelo número de dias entre a admissão na UTIP e a alta vivo da unidade. O tempo de permanência hospitalar foi definido pelo número de dias desde a admissão hospitalar até a alta hospitalar vivo, independente da unidade de internação. A presença de infecção nosocomial foi definida como a presença de pneumonia adquirida, infecção do trato urinário e infecções sanguíneas, desenvolvidas após 48 horas de admissão na UTIP (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008). O tempo em VM foi definido pelo número de dias em ventilação invasiva. Também foi avaliada a mortalidade geral. Para avaliar a incidência de PICS foi utilizada a definição proposta no artigo 2, disposto na seção 6.2 dos resultados.

5.3.6.6 Viabilidade, tolerância e segurança

Etapa desenvolvida a partir de dados coletados em estudo piloto, realizado no HIJG, de outubro de 2016 a setembro de 2017. A viabilidade do estudo foi avaliada pelo percentual de elegibilidade, recrutamento, randomização, taxa de consentimento e perda de seguimento. A segurança e a tolerância do suplemento proteico foram avaliadas pelo número de interrupções da nutrição enteral, frequência de evacuações, distensão abdominal e concentrações de ureia e creatinina no sangue.

5.3.7 Processamento e análise dos dados

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2007® e a análise estatística realizada no programa estatístico STATA® versão 11.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, EUA). As variáveis categóricas foram descritas em categorias de frequência absoluta e relativa; e as variáveis quantitativas apresentadas mediana e IQR. Para comparação entre características clínicas, do estado nutricional e de terapia nutricional entre os grupos intervenção e controle foi utilizado teste de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis com teste post-hoc de Mann-Whitney, e qui-quadrado ou qui-quadrado de Fisher. Para comparar o momento antes e depois de cada grupo foi utilizado teste t pareado ou Wilcoxon, e qui-quadrado de McNemar. Para avaliar o efeito da intervenção nos desfechos, foram aplicadas as regressões logística e de Cox. Para todas as análises, o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

5.3.8 Procedimentos éticos da pesquisa

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), sob o protocolo CAAE: 57977616.4.0000.0121 (parecer no. 2.320.437) (ANEXO B), e o início da coleta de dados ocorreu mediante aprovação. Os responsáveis pelos pacientes foram informados sobre os objetivos, métodos e delineamento do estudo por meio de uma explicação verbal e escrita. Uma vez cientes da natureza dos procedimentos e desconfortos aos quais seriam submetidos, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação, foram convidados a participar do estudo e, após assinarem o TCLE (APÊNDICE C) e TALE (APÊNDICE D), no caso de menores de idade que estejam possibilitados de assinar, foram incluídos no estudo.

A pesquisa obedeceu às recomendações para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos propostas pela Resolução nº 466

de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. Foi garantida a confidencialidade dos dados. O anonimato dos participantes foi garantido e os dados coletados serão arquivados em local seguro pelo período de cinco anos e posteriormente incinerados.

6 RESULTADOS

Este capítulo compõe os resultados da tese descritos em formato de 4 artigos. Inicialmente é apresentado o primeiro artigo referente à tese, publicado no periódico *Nutrition* (fator de impacto = 3,420 e Qualis 2013-2016 = A2) (HAUSCHILD, D.B.; VENTURA, J.C.; MEHTA, N.M.; MORENO, Y.M.F. Impact of the structure and dose of protein intake on clinical and metabolic outcomes in critically ill children: A systematic review. *Nutrition*, v. 41, p. 91-106, 2017). Esse primeiro artigo foi uma revisão sistemática com a proposta de atender ao primeiro objetivo específico da tese: avaliar se a quantidade e a estrutura da proteína da terapia nutricional enteral apresentam associação com desfechos clínicos e parâmetros nutricionais em pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral.

Considerando que a PICS é um dos desfechos clínicos utilizados no ECR proposto nessa tese, e que não há, até o presente momento, definição estabelecida na literatura para PICS em pacientes pediátricos graves, o segundo artigo apresentado foi desenvolvido com objetivo de estabelecer a definição de PICS para essa população. Esse artigo foi submetido ao *European Journal of Clinical Nutrition* (fator de impacto=3,057 e Qualis 2013-2016 = A2).

Baseado nos resultados preliminares do ECR foi elaborado o terceiro artigo oriundo da tese, com objetivo de avaliar a viabilidade, segurança e tolerância da suplementação de proteína enteral usando módulos de proteína polimérica e oligomérica. Foi aceito pelo *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* (fator de impacto = 4,22 e Qualis 2013-2016 = A1).

Por fim, o quarto artigo teve por objetivo atender ao objetivo geral da tese e descreve os principais resultados do ECR desenvolvido em duas UTIPs. O manuscrito está estruturado para futura submissão ao *Clinical Nutrition* (fator de impacto = 4,55 e Qualis 2013-2016 = A1).

6.1 ARTIGO 1

Title: Impact of the structure and dose of protein intake on clinical and metabolic outcomes in critically ill children: a systematic review (APÊNDICE E)

Authors: Daniela B. Hauschild; Julia C. Ventura; Nilesh M. Mehta; Yara M. F. Moreno

Abstract

Objective: The aim was to describe the impact of structure/type and total amount of protein intake on protein balance and clinical outcomes in critically ill children.

Research Methods & Procedures: Systematic review of relevant literature on Embase, PubMed/Medline, Web of Science, Scopus and Latin American and Caribbean Health Sciences. A partial gray literature search was undertaken and the reference lists of the selected articles were searched manually. Observational and clinical trials that evaluated the total protein intake and/or structure of the protein source in critically ill children were included. Nitrogen balance and clinical outcomes (mortality, length of stay, duration of mechanical ventilation) were the main outcomes of interest.

Results: We found 18 eligible studies, 17 assessed the quantity and 1 study described protein structure in relation to the outcomes. In total, 2118 pediatric critically ill patients less than 18 years of age were included. The total protein intake ranged from 0.67 to 4.7 g/kg/day. Average daily total protein intake greater than 1.1 g/kg/day, especially above 1.5 g/kg/day, was associated with positive protein balance and with lower mortality.

Conclusion: In critically ill children, total protein intake above 1.1 g/kg/day was associated with positive impact on clinical outcomes and protein balance. There are insufficient data to determine the optimal structure of protein delivered by enteral route in critically ill children.

Key words:

Pediatric Intensive Care Unit. Critically ill. Child. Protein. Enteral Nutrition. Systematic Review.

Abbreviations:

ASPEN - American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; CRP - C-reactive Protein; EPHPP - Effective Public Health Practice Project; ICU - Intensive Care Unit; LILACS - Latin American and Caribbean Health Sciences; MV - Mechanical Ventilation; OR - Odds Ratio; PICU - Pediatric Intensive Care Unit; PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis; RCT - Randomized Clinical Trials; TUN - Total Urinary Nitrogen; UUN - Urinary Urea Nitrogen;

Article**Introduction**

The metabolic response to critical illness is an adaptive response triggered by stress (trauma, illness, surgery) to increase the supply of energy substrates to vital tissues, and is characterized by protein catabolism.[1] During critical illness, protein breakdown increases by 25-127% and synthesis increases by 16-47%. There is an increased flux of amino acids from skeletal muscle and a net negative protein balance due to the breakdown being greater than synthesis.[2] Significant muscle loss has been documented in critically ill patients within a period of 5 days in the Intensive Care Unit (ICU). [3]

Protein and amino acid intake has an important role in maintaining homeostasis in critically ill patients. The accelerated rate of protein breakdown in this catabolic state might be offset by the synthetic effects of adequate amino acid peptides or protein delivery.[4] The protein intake required to optimize tissue repair, wound healing and inflammatory response, and to preserve lean body mass is thought to be higher in critically ill children compared to protein requirements in healthy children.[5] Thus, optimal protein intake is an important facet of pediatric intensive care.[5]

The desired amount of protein to be delivered is that which equilibrates nitrogen balance and maintains the lean body mass. In this context, nitrogen balance has been used in many studies as a tool to assess protein intake adequacy.[6] However, despite current interest in the optimal dose of protein during critical illness, the impact of the source and structure of delivered protein on muscle protein synthesis has not been addressed.[7]

Therefore, we aimed to examine the literature for studies that describe the role of total protein intake, particularly focusing on structure and amount, on protein balance, other metabolic parameters, and clinical outcomes in critically ill children.

Material and Methods

Studies selection

We conducted a systematic review, following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) recommendations [8] with the search question based on PICOS system (Participants; Interventions; Comparators; Outcomes; Study Design). In addition to randomized and non-randomized clinical trials, we also included prospective and retrospective observational studies. The initial search was not restricted by date or language.

The search was conducted on Embase, PubMed, Scopus, Web of Science and Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) databases using predetermined keywords and MeSH terms. The syntax was adapted to each database and an example of the search strategy used on PubMed is shown in appendices figure 1A. A partial gray literature search was taken using Google Scholar, limited to the first 150 most relevant articles. The end search date was August 9, 2016, across all databases. The references in the bibliography of the selected articles were searched manually. Selected papers were exported to EndNote® version X7 (Thomson Reuters, New York, EUA), excluding the duplicates. In the case of articles that were not available or had incomplete information, the authors were contacted by electronic mail. Titles and abstracts were analyzed for eligibility independently by two authors. In the case of any disagreement, a third author made the final decision.

Population

Studies with children or adolescents aged < 18 years in the Pediatric ICU (PICU) were included. Studies with a combination of critically ill children and other clinical conditions were included only if the data could be analyzed separately for patients with critical illness. Studies with adults and newborns were excluded.

Interventions/Exposure

Studies that evaluated total actual protein intake and/or structure of protein intake by enteral route in critically ill children were included. Studies involving patients on exclusive parenteral nutrition, and those with immunonutrients supplementation, such as antioxidants vitamins and omega-3 fatty acids, were excluded.

Outcomes

a) Hospital mortality, PICU and hospital length of stay, duration of mechanical ventilation (MV), and b) protein balance or others metabolic parameters including protein turnover, nitrogen balance, protein kinetics, and amino acid appearance rate, were the outcomes of interest.

Data extraction and quality analysis

Two authors independently extracted the relevant information from each selected study and any disagreement was resolved by a third author who made the final evaluation. When possible, data units were standardized to allow comparison. The adequacy of the actual protein intake was calculated using the recommended values as defined by ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition)[5].

A description of the total protein intake, protein adequacy (as a percentage of the ASPEN-recommended goal), total energy intake, and the non-protein calorie to nitrogen ratio were abstracted from the studies that evaluated protein intake and nitrogen balance. For the conversion of nitrogen to protein, we used a factor of 6.25, which is the average amount of nitrogen content in protein.

We performed a descriptive analysis of the results. Due to the heterogeneity of the interventions/exposures and the outcome variables, a meta-analysis could not be performed. The criteria from EPHPP (Effective Public Health Practice Project)[9], adapted to each study design, were used to determine the quality of the studies. The systematic review protocol was recorded at the International Prospective Register of Systematic Reviews under number CRD42016047539.

Results

An initial literature search was performed in October 2015 and updated in August 2016. After excluding duplicates, 754 articles were identified. A total of 26 articles met eligibility criteria, of which, 18 studies with complete and relevant data were included in the systematic review (Figure 1).

The relationship between the outcomes of interest and total protein intake for the studies included in our systematic review is summarized in Table 1. Eleven studies reported a positive association between the total daily dose of total protein intake and at least one of the outcomes of interest. Among these studies, daily protein intake greater than 1.1g/kg/day was associated with positive protein balance and with lower mortality.

Table 2 describes the studies that assessed total protein intake in critically ill children. Among the 18 selected studies, 8 (44.4%) were randomized clinical trials (RCT). Seventeen studies (94.4%) described the association between total protein intake and the outcomes of interest and 1 study (5.5%) evaluated the impact of protein structure on outcomes. In total, 2118 pediatric critically ill patients, aged >18 years, were evaluated and the total protein intake ranged from 0.67 to 4.7 g/kg/day. In observational studies, total protein intake ranged from 0.67 to 1.5 g/kg/day, and in RCT it was 2.8 to 4.7 g/kg/day.

Protein metabolism parameters

Chaparro et al. (2016) evaluated 402 measurements of nitrogen balance and indirect calorimetry in 74 children who were mechanically ventilated for at least 3 days. The positive nitrogen balance was reached on the eighth day. For the entire group, a positive nitrogen balance was achieved with a minimum protein intake of 1.5 g/kg/day (95% Confidence Interval [CI 95%] 1.4; 1.6), and positive energy balance, measured by indirect calorimetry, was achieved with intake of at least 58 kcal/kg/day (CI 95% 53; 63).[10] In Briassoulis et al. (2002) study, on the fifth day, nitrogen balance was reached by 62% of the sample and the mean protein intake was 1.9 ± 0.59 g/kg/day.[11] Briassoulis et al. (2005) found, on the fifth day, that nitrogen balance was reached by only 40% of the sample and the mean intake after 5 days of feeding was 2.2 ± 0.8 g/kg/day.[12] In de Klerk et al. (2002) study, nitrogen balance became positive with 1.9 g/kg/day (interquartile range [IQR] 0.4; 4.4).[13] In a cross-sectional study conducted by Joosten et al. (1999) there was a significant difference in protein intake in patients with positive and negative nitrogen balance (2.2 ± 0.2 g/kg/day vs 0.9 ± 0.2 g/kg/day, respectively).[14]

Botrán et al. (2011) conducted a RCT. [15] The control group (N=21) received a standard diet: breast milk (1.1 g protein/100 mL milk) or 13% cow's milk based infant formula (1.6 g protein/100 mL milk) for infants up to 12 months, and a commercial pediatric formula (2.6 g protein/100 mL milk) for children over 12 months. The intervention group (N=20) was supplemented with the same diet as the control group, plus a module of protein with structure nonhydrolyzed and a source based on bovine milk, containing 1.1 g protein/100 mL milk for 5 days. Protein intake was significantly higher in the intervention group ($p = 0.04$). On the fifth day, nitrogen balance became positive in the intervention group, but remained negative in the control group. Additionally, on the fifth day, although not significant ($p = 0.09$),

nitrogen balance was higher in the intervention group (0.5 g/kg/day, IQR -0.6; 0.80) compared to the control group (-0.4 g/kg/day, IQR -1.1; -0.1).

Betue et al. (2011) and van Waardenburg et al. (2009) conducted two double-blind RCTs in which the authors investigated the effect of a protein and energy enriched formula (intervention group) versus a standard formula on nitrogen balance. On the fifth day, nitrogen balance was significantly higher in the intervention group (Table 3).[16,17][16] [17]

Geukers et al. (2015) investigated the effect of a high-protein formula (5 g/kg/day) compared to a standard diet (2 g/kg/day), on the whole-body protein kinetics and albumin synthesis rate on day 2, following cardiac surgery. There was no difference between the groups regarding the fractional synthesis rate of albumin and plasma albumin concentration. However, in the intervention group, higher valine oxidation with high blood urea nitrogen concentration was observed, which could suggest that 5 g/kg/day may be considered excess protein.[18] van Waardenburg et al. (2009) found higher plasma levels of methionine, histidine, lysine and valine after the intervention.[17] Carlotti et al. (2008) assessed the protein anabolism, by the rate of appearance of urea, and it was associated with a higher protein intake (median 1.1 g/kg/day, range 0.7 to 2.2) compared to catabolism (median 0.1 g/kg/day, range 0.0 to 1.8) ($p < 0.001$).[19]

In a cross over study, Sheridan et al. (2004) evaluated the ability of enteral glutamine to enhance nitrogen accretion after 48 hours in 7 critically ill burn children aged 1 to 15 years. In both groups, total protein intake was similar (> 2.5 g/kg/day). There was no difference in the net balance of leucine accretion into proteins and nitrogen balance between the control and intervention group.[20] In critically ill children with burn injury, Marin et al. (2006) studied the effects of supplemental enteral arginine. After 14 days, there was no difference in total protein intake, total urinary nitrogen, C-reactive protein (CRP), albumin, or prealbumin concentrations.[21]

In a pilot study conducted by Barbosa et al. (1999), glutamine was added in a standard semi-elemental formula. In the control group, a module of casein was added to the standard formula. No significant differences in serum markers were found between the glutamine and control groups.[22] Betue et al. (2013) showed that an enteral formula enriched with arginine (83 mg of arginine/100mL) compared to a control formula (46 mg arginine/100 mL) resulted in higher arginine appearance rate, as well as increased nitric oxide synthesis. However,

there was no difference in CRP concentrations. It is noteworthy that the control group received less total protein compared to the intervention group.[23]

Total protein intake, energy and nitrogen balance

Out of the 14 studies that evaluated the protein metabolism, nitrogen balance was assessed in 10 (71.4%). Data from total protein intake, protein adequacy based on ASPEN, total energy intake and the non-protein calorie to nitrogen ratio from these studies are described in Table 3. Nitrogen balance was associated with total protein intake of 1.5 to 3.1 g/kg/day and a non-protein calories to nitrogen ratio of 131 to 317:1. Protein intake adequacy, based on ASPEN recommendations as the protein goal, ranged from 37.3 to 180%, and the intake values were lower in patients with a negative nitrogen balance.

Clinical Outcomes

The association between the dose of total protein intake and clinical parameters was evaluated in 7 studies [16, 17, 19, 22, 24-26]. In a multicenter, prospective, cohort study performed by Mehta et al. (2015), the 60-days-mortality OR was 0.14 (CI95% 0.04; 0.52; $p=0.003$) in patients with enteral protein adequacy $> 60\%$ compared to patients with adequacy $< 20\%$. Therefore, considering that the mean prescribed goal was 1.9 ± 0.7 g/kg/day, 60% of adequacy reflects approximately 1.14 g/kg/day as the threshold value associated with a positive outcome.[24] Wong et al. (2016) described nutrition delivery in critically ill children with acute respiratory distress syndrome. After adjusting for severity of illness, protein intake >1.5 g/kg/day was significantly associated with decreased mortality (OR 0.09; CI95% 0.01; 0.94; $p = .044$).[26]

Betue et al. (2011) and van Waardenburg et al. (2009) did not find an association between protein intake with duration of MV and PICU length of stay. However, the gestational age was significantly lower (35.0 ± 3.3 vs 37.3 ± 1.0 weeks) in the intervention group. [16],[17] No association between protein intake and clinical outcomes were observed in Carloti et al. (2008) and Hulst et al. (2004) studies.[19, 25] Also, no significant differences were found between the glutamine and control groups regarding clinical outcomes in Barbosa et al. (1999) study. However, bacterial infections occurred in 75% of the control group and 20% in the intervention group ($p < 0.10$). There were two deaths in the control group and no deaths in the intervention group ($p < 0.01$).[22]

Protein Structure

Only one study evaluated differences in the structure of the protein intake. In the study from Vidigal, Leite and Nogueira (2012), 85 (29.2%) received a peptide based formula as the first enteral nutrition prescription. This choice was associated with undernutrition (OR 2.94; CI95% 1.60; 5.39), fasting for > 2 days (OR 3.46; CI95% 1.93; 6.20), and use of adrenergic drugs (OR 2.32; CI95% 1.24; 4.31). It was also associated with clinical outcomes as mortality (OR 3.19; CI95% 1.54; 6.61), duration of MV (OR 2.19; CI95% 1.31; 3.68), PICU length of stay (OR 1.99; CI95% 1.19; 3.33).[27]

Discussion

The present systematic review suggests that for critically ill children, total protein intake above 1.1 g/kg/day, especially above 1.5 g/kg/day, is associated with positive protein balance and lower mortality. In observational studies, positive effects on the outcomes were associated with total protein intake from 1.1 to 2.2 g/kg/day; while in RCT it ranged from 2.8 to 4.7 g/kg/day. There were not enough studies that assessed differences in the protein structure and its association with clinical and nutritional outcomes. Moreover, regarding the quality of the studies, among the 16 selected articles, only 5 were classified as strong. The main weaknesses identified in RCT studies were related to patient selection, sample size and lack of blinding to intervention. In observational studies, the main problems were loss of follow-up, unrepresentative sample size and presence of confounding factors that could bias the results. Although, most studies used the enteral route for protein delivery, some used either PN alone or in combination with EN. The optimal route for protein delivery is unclear at this time. Also, total protein intake was lower in comparison to RCT studies, presumably due to interruptions to nutritional therapy and/or differences in nutritional therapy protocols. Finally, in both study designs, the metabolic outcomes were assessed using heterogeneous methodology; particularly in studies that explored protein or nitrogen balance.

The recent ASPEN guidelines for nutrition therapy in critically ill adults recommend an increased daily protein intake (especially during the initial phase of ICU stay. These values represent a significant increase (250%) compared to the dietary recommendations for healthy adults. The goal of optimal protein delivery in this phase of illness is to offset the catabolic burden from proteolysis and improve protein balance when combined with optimal energy intake.[28, 29] For critically ill

children, the current recommendations are based on ASPEN guidelines and are stratified by age: 1.5 – 3 g/kg/day. [5] Our results reinforce the conclusions reported in a previous systematic review conducted by Bechard et al. (2012), in which critically ill children required a minimum intake 1.5 g protein/kg/day to achieve a positive protein balance.[30]

In our current review, protein intake adequacy of 57% to 180% of the ASPEN recommended values was associated with achievement of a positive nitrogen balance. Furthermore, protein intake > 4 g/kg/day[18] may be associated with increase in oxidation, which may characterize protein overload. This could occur because of the amino acids excess that cannot be stored and are destined for oxidation.[31] Most studies showing benefit from protein intake have used the enteral route for macronutrient delivery. The impact of parenteral protein delivery on outcomes is less clear. In a study of 19 critically ill children on mechanical ventilation, parenteral protein intake above 2.8 g/kg/day was associated with a positive nitrogen balance.[32]

Lower lean mass and undernutrition in critically ill children caused several complications.[33, 34] Therefore, adequate nutritional support, specially protein delivery, is necessary in order to maintain nutritional status and lean body mass. It has been suggested that higher protein intake should be recommended for critically ill patients in comparison to healthy individuals. However, there is not enough evidence to define the optimal protein dose.[35] In a multicenter study with 2828 critically ill adults, protein adequacy above 80% was associated with lower mortality (OR 0.68; CI95% 0.50; 0.91).[36] To maintain the lean body mass, the oxidation and the consequent production of energy from the dietary amino acids should be prevented. For this, the dietary nitrogen should be administered concomitantly with a certain amount of non-protein energy.[37] In this way, protein and energy together must be considered in the nutritional support of critically ill patients, to improve nutritional status and to reduce morbidity and mortality. Thereby, non-protein energy intake is one of the major goals of nutritional support.[38] The identification of the adequate protein intake goal is crucial in offering adequate nutritional support.[4] However, the adequate energy/protein ratio for the pediatric population has not yet been set.

Furthermore, other factors, such as digestion rate and protein metabolism, are important for protein gain.[39] There are several enteral formulas available for clinical practice with different indications and they can be divided, mainly, as polymeric and semi-elemental.[40] Only

one study that evaluated protein structure was identified. Semi-elemental or elemental formulas may be necessary for children with severe malabsorption and difficulty in digestion. However, extensive hydrolysis of the protein and the lower molecular weight of carbohydrates leads to higher osmolarity of these formulations, which can promote the triggering of osmotic diarrhea.[41] There is no consensus in literature to recommend a oligomeric formula, except for patients with severe intolerance, severe acute pancreatitis, or short bowel syndrome.[42, 43]

The selected studies showed variability in the evaluation of the outcomes and in data collection methods, especially in nitrogen balance. Among the 8 studies that assessed nitrogen balance, 6 used urinary urea. However, the use of urinary urea nitrogen (UUN) as a surrogate for total urinary nitrogen (TUN) assumes that nitrogen from urea is a fixed proportion of the total nitrogen, which may not occur in a state of metabolic stress.[44] In addition, 60% of the studies that assessed nitrogen balance were RCT or clinical trials. A RCT design may be required in order to identify real differences in outcomes, rather than the estimated odds ratio and hazard ratios from observational studies. It is essential that the trial design is of a high level, the results from an RCT with weak design or cohort studies should be used with caution.[45]

Moreover, the accuracy of weight measurement in these studies may not always be reliable, particularly in the presence of edema, difficulty getting weights during critical illness, and the variable use of ideal or actual weight. These details are essential considering that protein recommendations are based on body weight.

Conclusion

Among the 18 studies identified in this review, positive effects on clinical outcomes and protein metabolism parameters were associated with protein intake above 1.1 g/kg/day, especially above 1.5 g/kg/day. There are insufficient data to determine the optimal structure of protein delivered enterally or the role of supplemental PN to enhance protein delivery in critically ill children. Considering that evidence for the use of semi-elemental formula was not identified in literature, the more physiological polymeric formula may be the first choice in cases where there are no signs of severe malabsorption or digestion disability. Although the focus of current studies is to determine optimal protein dose, future research should be directed to the quality of protein in addition to the quantity, since it might have some influence on protein synthesis and clinical outcomes.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the scholarship provided to Hauschild DB and Ventura JC.

References

- [1] Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):945-54.
- [2] Genton L, Pichard C. Protein catabolism and requirements in severe illness. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011;81(2-3):143-152.
- [3] Gamrin L, Andersson K, Hultman E, Nilsson E, Essen P, Wernerman J. Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness. *Metabolism.* 1997;46(7):756-762.
- [4] Weijs PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreymann G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(6):591.
- [5] Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):260-276.
- [6] Millward DJ. Identifying recommended dietary allowances for protein and amino acids: a critique of the 2007 WHO/FAO/UNU report. *Br J Nutr.* 2012;108(Suppl 2):S3-21.
- [7] Jonker R, Engelen MP, Deutz NE. Role of specific dietary amino acids in clinical conditions. *Br J Nutr.* 2012;108(Suppl 2):S139-148.
- [8] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
- [9] Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S. A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2004;1(3):176-184.
- [10] Jotterand Chaparro C, Laure Depeyre J, Longchamp D, Perez MH, Taffe P, Cotting J. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? *Clin Nutr.* 2016;35(2):460-7.
- [11] Briassoulis G, Tsoerva A, Zavras N, Hatzis T. Influence of an aggressive early enteral nutrition protocol on nitrogen balance in critically ill children. *J Nutr Biochem.* 2002;13(9):560-569.
- [12] Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, Papassotiriou I, Hatzis T. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children:

results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition*. 2005;21(7-8):799-807.

[13] de Klerk G, Hop WCJ, de Hoog M, Joosten KFM. Serial measurements of energy expenditure in critically ill children: useful in optimizing nutritional therapy? *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1781-1785.

[14] Joosten KFM, Verhoeven JJ, Hazelzet JA. Energy expenditure and substrate utilization in mechanically ventilated children. *Nutrition*. 1999;15(6):444-448.

[15] Botran M, Lopez-Herce J, Mencia S, Urbano J, Solana MJ, Garcia A. Enteral nutrition in the critically ill child: comparison of standard and protein-enriched diets. *J Pediatr*. 2011;159(1):27-32.

[16] de Betue CT, van Waardenburg DA, Deutz NE, van Eijk HM, van Goudoever JB, Luiking YC, et al. Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2011;96(9):817-22.

[17] van Waardenburg DA, de Betue CT, Goudoever JB, Zimmermann LJ, Joosten KF. Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy-enriched formula: a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2009;28(3):249-255.

[18] Geukers VG, Dijsselhof ME, Jansen NJG, Breur JM, van Harskamp D, Schierbeek H, et al. The effect of short-term high versus normal protein intake on whole-body protein synthesis and balance in children following cardiac surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Nutr J*. 2015;14:72.

[19] Carlotti APCP, Bohn D, Matsuno AK, Pasti DM, Gowrishankar M, Halperin ML. Indicators of lean body mass catabolism: emphasis on the creatinine excretion rate. *QJM*. 2008;101(3):197-205.

[20] Sheridan RL, Prelack K, Yu YM, Lydon M, Petras L, Young VR, et al. Short-term enteral glutamine does not enhance protein accretion in burned children: a stable isotope study. *Surgery*. 2004;135(6):671-678.

[21] Marin VB, Rodriguez-Osiac L, Schlessinger L, Villegas J, Lopez M, Castillo-Duran C. Controlled study of enteral arginine supplementation in burned children: impact on immunologic and metabolic status. *Nutrition*. 2006;22(7-8):705-712.

[22] Barbosa E, Moreira EA, Goes JE, Faintuch J. Pilot study with a glutamine-supplemented enteral formula in critically ill infants. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1999;54(1):21-24.

[23] de Betue CT, Joosten KF, Deutz NE, Vreugdenhil AC, van Waardenburg DA. Arginine appearance and nitric oxide synthesis in

critically ill infants can be increased with a protein-energy-enriched enteral formula. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):907-916.

[24] Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, Duggan CP, Heyland DK. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):199-206.

[25] Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJI, Hop WC, Albers MJ, Tibboel D, et al. The effect of cumulative energy and protein deficiency on anthropometric parameters in a pediatric ICU population. *Clin Nutr.* Dec 2004;23(6):1381-1389.

[26] Wong JJ, Han WM, Sultana R, Loh TF, Lee JH. Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016. [Epub ahead of print]

[27] Vidigal MVM, Leite HP, Nogueira PCK. Factors Associated With Peptide-based Formula Prescription in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):620-623.

[28] Hoffer LJ, Bistran BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):591-600.

[29] Singer P, Hiesmayr M, Biolo G, Felbinger TW, Berger MM, Goeters C, et al. Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr.* 2014;33(2):246-251.

[30] Bechard LJ, Parrott JS, Mehta NM. Systematic Review of the Influence of Energy and Protein Intake on Protein Balance in Critically Ill Children. *J Pediatr.* 2012;161(2):333.

[31] Elango R, Ball RO, Pencharz PB. Recent advances in determining protein and amino acid requirements in humans. *Br J Nutr.* 2012;108(Suppl 2):S22-30.

[32] Coss-Bu JA, Jefferson LS, Walding D, David Y, Smith EO, Klish WJ. Resting energy expenditure and nitrogen balance in critically ill pediatric patients on mechanical ventilation. *Nutrition.* 1998;14(9):649-652.

[33] Mehta NM, Duggan CP. Nutritional Deficiencies During Critical Illness. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(5):1143-1160.

[34] Verger J. Nutrition in the pediatric population in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2014;26(2):199-215.

[35] Liebau F, Norberg A, Rooyackers O. Does feeding induce maximal stimulation of protein balance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(2):120-4.

- [36] Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(1):45-51.
- [37] Kreymann G, DeLegge MH, Luft G, Hise ME, Zaloga GP. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups--a systematic review. *Clin Nutr.* 2012;31(2):168-175.
- [38] Oshima T, Deutz NE, Doig G, Wischmeyer PE, Pichard C. Protein-energy nutrition in the ICU is the power couple: A hypothesis forming analysis. 2016;35(4):968-74
- [39] Dangin M, Boirie Y, Guillet C, Beaufriere B. Influence of the protein digestion rate on protein turnover in young and elderly subjects. *J Nutr.* 2002;132(10):3228S-3233S.
- [40] Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Stimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD010605.
- [41] Pereira-da-Silva L, Pitta-Gros Dias M, Virella D, Serelha M. Osmolality of elemental and semi-elemental formulas supplemented with nonprotein energy supplements. *J Hum Nutr Diet.* 2008;21(6):584-590.
- [42] Araujo-Junqueira L, De-Souza DA. Enteral nutrition therapy for critically ill adult patients; critical review and algorithm creation. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):999-1008.
- [43] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211
- [44] Pencharz PB. Assessment of protein nutritional status in children. *Pediatr Blood Cancer.* Feb 2008;50(2 Suppl):445-446.
- [45] Garattini S, Jakobsen JC, Wetterslev J, Bertele V, Banzi R, Rath A, et al. Evidence-based clinical practice: Overview of threats to the validity of evidence and how to minimise them. *Eur J Intern Med.* 2016; 32:13-21.

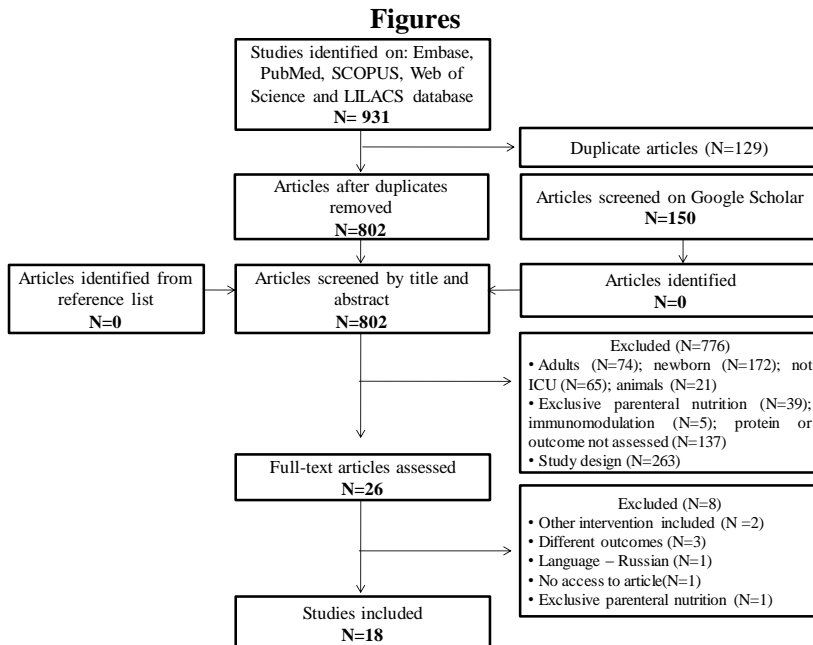


Figure 1 – Flowchart of selection of studies.

Abbreviations: ICU- Intensive Care Unit; LILACS - Latin American and Caribbean Health Sciences

Tables

Table 1 – Studies describing the impact of total protein intake on positive nitrogen balance and risk of mortality in critically ill children.

Total protein intake	Outcomes of interest reported by the studies	
	Positive nitrogen Balance	Decreased risk of Mortality
< 1.0 g/kg/day	-	-
1.0 – 1.5 g/kg/day	[10, 17]	[24, 26]
1.6 – 3.0 g/kg/day	[11, 13, 14, 17, 20]	-
> 3.0 g/kg/day	[15, 16, 21]	[22]

Table 2 – Characteristics of the included studies that evaluated the total protein intake in critically ill children (continue)

Reference	Study Design	N	Population	Follow-up	Intervention/ Exposure	Protein intake (g/kg/day)	Clinical outcomes	Protein Metabolism parameters	EPHPP
Total Actual Protein Intake									
Wong et al., 2016 [26]	Cohort	107	Median age: 5.2 y (IQR 1.0–10.4)	7 days	Goal = 1.5 g/kg in 3 days Route: EN and/or PN	13.1% achieved adequate protein intake day 3	28-d-mortality: ↓ ≥ 1.5 g/kg/day	NA	Strong
Mehta et al., 2015 [24]	Cohort	1245	Median age: 1.7 y (IQR 0.4–7.0)	10 days	Goal = 1.9 ± 0.7g/kg/d Route: EN	Mean intake 0.67 ± 0.65	60-d-mortality: ↓ ≥ 60% adequacy (1.14 g/kg/day)	NA	Strong
Chaparro et al., 2016 [10]	Cohort	74	Median age: 21 m (IQR 0.2 – 80)	14 days	Goal = ASPEN in 5 days 0-2 years = 2-3 g/kg/d 2-13 years = 1.5-2 g/kg/d Route: EN and/or PN	Mean intake Total: 1.19 ± 0.5 0-6 m: 1.31±0.09 7-12 m: 1.12±0.13 1-3 y: 1.12±0.12 4-8 y: 0.81±0.13	NA	NB positive (8° day): Group = 1.5 g/kg/d 7-12 m=1.5 g/kg/d 1-3 y = 1.5 g/kg/d 4-8 y = 1.9 g/kg/d	Strong

Table 2 – Characteristics of the included studies that evaluated the total protein intake in critically ill children (continue)

Reference	Study Design	N	Population	Follow-up	Intervention/ Exposure	Protein intake (g/kg/day)	Clinical outcomes	Protein Metabolism parameters	EPHPP
Total Actual Protein Intake									
Geukers et al., 2015 [18]	Double-blinded RCT	28 I=11 C= 9	I= Median age: 7 m C= Median age: 12 m	3 days	I= 5 g/kg/dia C= 2 g/kg/dia Route: EN	I= 4.7 (range 4.3-5.0) C= 2.0 (range 1.8-2.1)	NA	FSR alb ↔ BUN e valine oxidation: ↑ intervention	Strong
De Betue et al., 2013 [23]	Double-blinded RCT	18 I=8 C=10	I= Age: 3.1±0.3 m C= Age: 1.7±0.2 m	5 days	Goal = 130 mL/kg/d in 36 h I= protein-energy enriched formula C= standard formula Route: EN	Mean intake – 5 th day I= 3.1± 0.3 C= 1.7 ± 0.2	NA	CRP: ↔ Arginine appearance: ↑ intervention Nitric oxide synthesis: ↑ intervention	Mod.
Botrán et al., 2011 [15]	RCT	41 I=20 C=21	Median age: 7 m (IQR 3 - 13)	5 days	I= standard formula + 1.1 g /100mL C = standard formula Route: EN	Mean intake – 5 th day I= 3.1 (IQR 2.6 – 3.4) C= 1.5 (IQR 1.3 – 2.1)	NA	NB baseline: ↔ NB, Alb, prealb – 5 th day: ↔	Mod.

Table 2 – Characteristics of the included studies that evaluated the total protein intake in critically ill children (continue)

Reference	Study Design	N	Population	Follow-up	Intervention/ Exposure	Protein intake (g/kg/day)	Clinical outcomes	Protein Metabolism	EPHPP
Total Actual Protein Intake									
de Betue et al., 2011 [16]	Double-blinded RCT	18 I=8 C=10	I= Age: 2.7±1.4 m C= Age: 2.9±1.8 m	5 days	Goal = 130 mL/kg/d in 36 h I= protein-energy enriched formula (2.6 g/100 mL) C= standard formula (1.4 g/100 mL) Route: EN	Mean intake – 5 th day I= 3.1±0.3 C= 1.7 ± 0.2	MV (days), PICU LOS: ↔	5 th day: NB: ↑ intervention Protein balance, synthesis and breakdown: ↑ intervention	Mod.
Waardenburg et al., 2009[17]	Double-blinded RCT	18 I=8 C=10	I= Age: 2.7±1.4 m C= Age: 3.0 ±1.9 m	5 days	Goal = 130 mL/kg/d in 36 h I= 3.38 g/kg/d - protein-energy enriched formula (2.6 g/100 mL) C=1.82 g/kg/d - standard formula (1.4 g/100 mL) Route: EN	Mean intake – 5 th day I= 2.8±0.3 C= 1.5 ± 0.1	MV (days), PICU LOS: ↔	NB 2 th to 5 th day: ↑ intervention 5 th day: CRP: ↓ intervention	Mod
Carlotti et al., 2008 [19]	Cohort	17	Median age: 6 y (IQR 2-14)	10 days	NA - Route: EN and/or PN	NA	ICU LOS, mortality: ↔	Anabolism: 1.1 g/kg Catabolism: 0.1 g/kg	Mod.

Table 2 – Characteristics of the included studies that evaluated the total protein intake in critically ill children (continue)

Reference	Study Design	N	Population	Follow-up	Intervention/Exposure	Protein intake (g/kg/day)	Clinical outcomes	Protein Metabolism parameters	EPHPP
Total Actual Protein Intake									
Marin et al. 2006 [21]	Double-blinded RCT	28 I= 14 C= 14	Age: 1 –5 years	14 days	I= standard formula + 2% of energy as arginine C= standard formula + 2% of energy as casein Route: EN and/or PN	Mean intake I= 4.19 ± 0,67 C= 4,2 ± 0,94	NA	Glycemia, Alb, CRP, prealb: ↔ TUN: ↔	Mod.
Briassoulis et al., 2005 [12]	Double-blinded RCT	25 ^a	Age: 103±7 m	5 days	NA - Route: EN	Mean intake – 5 th day 2.2 ± 0.8	NA	NB baseline: ↓ NB positive – 5 th day: 40%	Mod.
Hulst et al., 2004[25]	Cohort	67	Age: 0.5 y (range 32 days –17y)	14 days	Goal = RDA Route: EN and/or PN	≥ 90% RDA: reached in median after 6 days	≥ 90% RDA vs clinical outcomes : ↔	NA	Strong

Table 2 – Characteristics of the included studies that evaluated the total protein intake in critically ill children (continue)

Reference	Study Design	N	Population	Follow-up	Intervention/ Exposure	Protein intake (g/kg/day)	Clinical outcomes	Protein Metabolism parameters	EPHPP
Total Actual Protein Intake									
Sheridan et al., 2004 [20]	Cross over	7	Age: 1.3 – 15.8 years	48 hours	Goral = < 3 years = 3 g/kg 3 years = 2.5 g/kg I= standard formula + 0.6g/kg/d glutamine C= standard formula + 0.6g/kg/d protein Route: EN	I= 2.7 ± 2.4 C= 2.6 ± 1.8	NA	Plasma glutamine: ↔ Protein synthesis, breakdown and balance: ↔ NB: ↔	Weak
Briassoulis et al., 2002 [11]	Cohort	71	Median age: 54 m	5 days	Goal = RDA – 2 th day and double – 4 th day Route: EN	Mean intake – 5 th day 1.9 ± 0.59	NA	NB baseline: ↓ NB positive – 5 th day: N= 44 (62%) NB ↓: mortality	Mod.
de Klerk et al., 2002 [13]	Cohort	18	Median age: 16 m (range 0.25-53)	7 days	Goal = 100% of energy in 2–4 days Route: EN and/or PN	NA	NA	NB positive: 1.9 g/kg/day (IQR 0.4–4.4).	Weak

Table 2 – Characteristics of the included studies that evaluated the total protein intake in critically ill children (conclusion)

Reference	Study Design	N	Population	Follow-up	Intervention/ Exposure	Protein intake (g/kg/day)	Clinical outcomes	Protein Metabolism parameters	EPHPP
Total Actual Protein Intake									
Barbosa et al., 1999 [22]	Pilot RCT	9 I=5 C=4	Age: 9.7 ± 7 m	5 days	I = formula + 0.3g/kg/d glutamine C= formula + 0.3g/kg /d casein - Route: EN	Mean intake – 5 th day I= 3.5 ± 0.5 C= 3.4 ± 1.0	MV (days), ICU and hospital LOS: ↔ Mortality: ↓	Alb, prealb – 5 th day: ↑ CR e CRP – 5 th day: ↓	Mod.
Joosten et al., 1999 [14]	Cross sectional	36	Median age: 10 mo	3 days (range 0–15)	Goal = 100% of energy in 2–4 days Route: EN and/or PN	NA	NA	NB positive: 2.2±0.2 g/kg/d NB negative: 0.9± 0.2g/kg/d	Weak
Protein Structure									
Vidigal et al., 2012 [27]	Cohort	291	Median age: 11 m (IQR 3–65)	First EN	Choice of peptide based formula Route: EN	Semi-elemental x polymeric	Mortality, MV (days), ICU LOF: ↑	NA	Mod.

Abbreviations: NA: not available, m: months, EN: enteral nutrition; PN: parenteral nutrition; y: years, Mod.: moderate; MV – mechanical ventilation, ARDS - acute respiratory distress syndrome; PICU – Pediatric Intensive Care Unit, I: intervention; C: control, ALB – albumin, FSR: Fractional Synthetic Rate, NB: nitrogen balance, BUN: blood urea nitrogen, TUN: total urinary nitrogen, LOS: length of stay, IQR: interquartile range, CRP: C-reactive protein, CR: creatinine, EPHPP – Effective Public Health Practice Project ^a Randomized controlled trial (RCT) with immunomodulation, it was used only data from control group.

Table 3- Protein, energy and non-protein calorie to nitrogen ratio and the nitrogen balance of the included studies (continue)

Reference	Study Design	N	Population characteristics	Intervention	Protein intake (g/kg/day)	Protein Adequacy % ASPEN	Energy intake (kcal/kg/day)	Non protein calorie/Nitrogen	Nitrogen Balance
Chaparro et al., 2016[10]	Prospective observational	74	Median age: 21 m (IQR 0.2 – 80) * MV > 3 days	-	1.5 ± 0.44 0-6 m: 1,3 ± 0.72 7-12 m: 1.5±0.29 1-3 y: 1.5 ± 0.59 4-8 y: 1.9± 0.32	50 – 100 % 0-6 m: 43 – 65% 7-12 m: 50 – 75 % 1-3 y: 50 - 100% 4-8 y: 95 - 127%	55 ± 4.39 0-6 m: 57 ± 9.57 7-12 m: 60 ± 11.55 1-3 y: 56 ± 8.92 4-8 y: 60 ± 9.67	204 0-6 m: 249 7-12 m: 225 1-3 y: 208 4-8 y: 173	+ + + +
Botrán et al., 2011[15]	Randomized controlled trial	41 I=20 C=21	Median age: 7 m (IQR 3 - 13) * MV > 3 days	I= standard formula + 1.1g /100mL C = standard formula	I: 3.1 (IQR 2.6; 3.4) C:1.5 (IQR 1.3; 2.1)	I: 103.3 - 155% C: 50 - 75%	I: 76.6 (IQR 66.3; 93) C: 67.5 (IQR 58.1; 72)	I: 131 C: 256	+ -
de Betue et al., 2011[16]	Double-blinded randomized controlled trial	18 I=8 C=10	I= Age: 2.7±1.4 m C= Age: 2.9±1.8 m * Viral bronchiolitis	I= protein-energy enriched formula C= standard formula	I: 3.1 ± 0.3 C:1.7 ± 0.2	I: 103.3 - 155% C: 56.7 - 85%	I: 119 ± 25 C: 84 ± 15	I: 215 C: 284	+ +

Table 3- Protein, energy and non-protein calorie to nitrogen ratio and the nitrogen balance of the included studies (continue)

Reference	Study Design	N	Population characteristics	Intervention	Protein intake (g/kg/day)	Protein Adequacy % ASPEN	Energy intake (kcal/kg/day)	Non protein calorie/Nitrogen	Nitrogen Balance
van Waardenburg et al., 2009[17]	Double-blinded randomized controlled trial	18 I=8 C=10	I=Age: 2.7±1.4 m C= Age: 3.0 ±1.9 m * Viral bronchiolitis	I= protein-energy enriched formula C= standard formula	I: 2.8 ± 0.85 C: 1.5 ± 0.32	I: 93.3 - 140% C: 50 - 75%	I: 112 ± 36.8 C: 82 ± 12.6	I: 225 C: 317	+ +
Marin et al., 2006[21]	Double-blinded randomized controlled trial	28 I=14 C=14	Age: 1 – 5 years * Burn	I= standard formula + 2% of energy as arginine C= standard formula + casein	I= 4.19 ± 0.67 C= 4.2 ± 0.94	I=209.5 - 139.7% C= 210 – 140%	I= 93 ± 14 C= 93 ± 20	I= 113,7 C= 113,7	+ +
Briassoulis et al., 2005[12]	Double-blinded randomized controlled trial	25	Age: 103±7 m * MV > 5days	-	2.2 ± 0.8	110 – 146.7%	64 ±30	158	-

Table 3- Protein, energy and non-protein calorie to nitrogen ratio and the nitrogen balance of the included studies (conclusion)

Reference	Study Design	N	Population characteristics	Intervention	Protein intake (g/kg/day)	Protein Adequacy % ASPEN	Energy intake (kcal/kg/day)	Non protein calorie/Nitrogen	Nitrogen Balance
Sheridan et al., 2004[20]	Clinical trial cross over	7	Age: 1.3 – 15.8 years *Burn	I= standard formula + glutamine C= standard formula + standard peptide based protein supplement	I= 2.7 ± 2.4 C= 2.6 ± 1.8	I=90 - 180% C=86.7 – 173.3%	ND	ND	+ +
Briassoulis et al., 2002[11]	Prospective observational	71	Median age: 54 m *MV > 1 day	-	1.9 ± 0.59	95 – 126.7%	66.27 ± 22.7	196	+
de Klerk et al., 2002 (Netherlands)[13]	Prospective observational	18	Median age: 16 m (range 0.25-53) *MV > 1 day	-	1.9 (IQR 0.4; 4.4)	63.3 – 126.7%	NA	NA	+
Joosten et al., 1999 (Netherlands)[14]	Cross sectional	36	Median age: 10 m (range 1 week – 13years) *MV	-	2.2 ± 0.2 0.9 ± 0.2	73.3 – 110% 30 – 45%	78.7 ± 5.02 41.6 ± 5.26	199 264	+ -

Abbreviations: m: months, y: years, MV – mechanical ventilation, PICU – Pediatric Intensive Care Unit, I: intervention; C: control, NB: nitrogen balance, LOS: length of stay, IQR: interquartile range, NA – not available.

Appendices

((("Intensive Care Units" [MeSH Terms] OR "Critical care" [MeSH Terms] OR "critical illness" [MeSH Terms] OR "critically ill" [All Fields]) AND (child [MeSH Terms] OR pediatrics [MeSH Terms] OR infant [MeSH Terms] OR adolescent [MeSH Terms] OR children [All Fields]) AND ("Amino Acids" [MeSH Terms] OR Proteins [MeSH Terms] OR Peptides [MeSH Terms] OR glutamine [MeSH Terms] OR dipeptides [MeSH Terms] OR arginine [MeSH Terms] OR caseins [MeSH Terms] OR "soybean proteins" [MeSH Terms] OR leucine [MeSH Terms] OR aminoacid* [All Fields] OR "whey protein" [All Fields] OR Soy [All Fields] OR "elemental" [All Fields] OR "semi-elemental" [All Fields] OR polymeric [All Fields]) AND (diet [MeSH Terms] OR "nutrition therapy" [MeSH Terms] OR "enteral nutrition" [MeSH Terms] OR "nutritional support" [MeSH Terms] OR Nutrition [All Fields] OR "enteral feeding" [All Fields] OR "tube feeding" [All Fields]) AND ("Respiration, Artificial" OR "mechanical ventilation" OR "pulmonary ventilator" OR "Pneumonia, Ventilator-Associated" OR "Pneumonia Ventilator-Associated" OR "Cross Infection" OR "Nosocomial infections" OR "hospital infection" OR mortality OR morbidity OR "length of stay" OR nitrogen OR "nitrogen balance" OR "protein turnover" OR "protein degradation" OR "protein synthesis" OR "fractional synthesis rate" OR "stable isotope tracer"))

OR

((("Intensive Care Unit*" OR "Critical care" OR "critical illness" OR "critically ill") AND (child OR pediatric* OR infant* OR adolescent* OR children) AND ("Amino Acid*" OR aminoacid* OR Proteins OR Protein OR Peptides OR Peptide OR glutamine OR dipeptides OR dipeptide OR arginine OR casein* OR "soybean protein*" OR "whey protein" OR leucine OR Soy OR "elemental" OR "semi-elemental") AND (diet OR "nutrition therapy" OR "enteral nutrition" OR "nutritional support" OR Nutrition OR "enteral feeding" OR "tube feeding") AND ("Respiration, Artificial" OR "mechanical ventilation" OR "pulmonary ventilator" OR "Pneumonia, Ventilator-Associated" OR "Pneumonia Ventilator-Associated" OR "Cross Infection" OR "Nosocomial infections" OR "hospital infection" OR mortality OR morbidity OR "length of stay" OR nitrogen OR "nitrogen balance" OR "protein turnover" OR "protein degradation" OR "protein synthesis" OR "fractional synthesis rate" OR "stable isotope tracer")) NOT MEDLINE[sb])

Figure A1 – Search strategy for PUBMED database

6.2 ARTIGO 2

Title: Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) in critically ill children is associated with mortality.

Authors: Daniela Barbieri Hauschild, Julia Carvalho Ventura, Luna Dias de Almeida Oliveira, Mirelle Sifroni Farias; Eliana Barbosa, Nilzete Liberato Bresolin, Yara Maria Franco Moreno

Abstract

Background & Objectives: Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) has been described in critically ill adults and may contribute to unfavorable outcomes. However, PICS has not been evaluated in critically ill children. This study aimed to define and characterize PICS in critically ill children and to verify its association with mortality and clinical outcomes.

Subjects & Methods: Prospective study conducted in a Pediatric Intensive Care Unit (PICU), with children aged between 1 month and 15 years. Clinical, demographic, nutritional status (NS), nutritional therapy (NT) parameters and clinical outcomes were assessed. Different models of PICS were developed. Mann-Whitney, Fisher's chi-square, Logistic and Cox regression were applied. P-value <0.05 was considered significant.

Results: There were included 201 children (median age 27 months, 63% male). The mortality rate was 13%. Among the 6 PICS models proposed, only the model 1 (PICU LOS >14 days; C-reactive protein (CRP) >10.0 mg/L; lymphocytes <25%; reduction of z-score mid-upper arm circumference) was associated with mortality. The prevalence of PICS was 3.5%. Clinical and NS at admission and NT variables were not associated with PICS. PICS was associated with mortality in crude (OR 5.58; p=0.031) and adjusted analysis (OR 5.09; p=0.043). It was also associated with PICU and hospital length of stay and duration of mechanical ventilation.

Conclusions: The definition of PICS proposed in this study was associated with mortality and clinical outcomes in critically ill children. More studies are needed to properly define PICS for this population.

Keywords: Length of Stay. Pediatric Intensive Care Units. Inflammation. Immunosuppression. Muscle Proteins. Mortality.

Abbreviations:

BMI/A: body mass index for age; CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome; CCI: chronic critical illness; HR: hazard ratio; hs-CRP: high-sensitive C-reactive protein; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; LOS: length of stay; MOD: multiple organ dysfunction syndrome; MUAC/A: mid-upper arm circumference for age; MV: mechanical ventilation; NS: nutritional status; NT: nutritional therapy; OR: odds ratio; PICS: persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome; PICU: pediatric intensive care unit; PIM2: Pediatric Index of Mortality 2; ROC: receiver operating characteristic; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; TSF: triceps skinfold thickness; WHO: World Health Organization.

Main Document**Introduction**

Critically ill patients, after a major insult, such as trauma or sepsis, may experience both the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS). These situations can lead to an early multiple organ dysfunction (MOD) syndrome and death, to recovery or to a chronic critical illness (CCI). CCI is characterized by prolonged ICU stays (>14 days), low-grade organ dysfunction, and a multiple phenotypes, including chronic long-term inflammation, immunosuppression and catabolism.(1)

This phenotype is called as persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS), which recently has been described in critically ill adults. The most common biomarkers that describes this syndrome in adults are inflammation - C-reactive protein (CRP) >50 µg/dL, retinol binding protein <1 mg/dL; immunosuppression - total lymphocyte count <0.80 × 10⁹; and protein catabolism - serum albumin <3.0 g/dL, creatinine height index <80%, weight loss.(2) These biomarkers are not direct measurements of inflammation, immunosuppression or protein catabolism, but they are considered as surrogates available in most services.(3)

Due to protein catabolism, poor nutrition status, cachexia and poor wound healing, patients with PICS have increased susceptibility to nosocomial infections, which leads to more inflammation, and resumption of the vicious cycle.(2) As a result, the clinical course of

patients with PICS is a persistent loss of muscle mass with failure to recover, recurrent sepsis with consequent re-hospitalization, increased functional dependence and death.(1)

The major challenges regarding this new phenotype are the early PICS identification, to understand the pathophysiology and to initiate appropriate therapies that target specific components of the syndrome.(3) In order to limit the progression of CCI into PICS, it may be necessary a combination of therapies, including pharmacotherapy, physiotherapy and nutritional support.(2) Thus, it is important to develop nutritional strategies. Based on observations made in other clinical conditions, high-protein diets seem to be a reasonable recommendation.(1) However, there are limited data available from critically ill patients with PICS.

Therefore, considering that PICS has not been evaluated and properly defined in critically ill children, this study aimed to define and characterize PICS in critically ill children and, to verify its association with mortality, pediatric ICU (PICU) and hospital LOS and duration of mechanical ventilation (MV).

Materials and Methods

Study Population and Design

A prospective single-center cohort study was conducted between July 2013 and January 2016. Critically ill children, aged 1 month to 15 years old, admitted for at least 48 hours to medical and surgical PICU in the south of Brazil were included. Exclusion criteria were death within 72 hours of admission, first nutritional assessment > 72 hours and oral nutrition. The study was approved by the local Institutional Review Board (Human Research Ethics Committee) (402.469). Informed consent was obtained from the parents or guardians of all the patients enrolled in the study.

Demographic and clinical characteristics

At admission, the Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) was calculated, expressed as probability of death, (4). The reason of admission was classified as medical or surgical. The duration, in days, of vasoactive drug and antibiotics were assessed. Fluid overload, in the first three days, was defined as a positive fluid balance ≥ 20 mL/kg/24 hours.(5)

Nutritional status

Weight, height and mid-upper arm circumference (MUAC) were measured within 72 hours of admission and repeated weekly until patient's discharge.(6) Weight was measured on a pediatric scale (Filizola BP Baby®, São Paulo, Brazil). Length/height was measured and when height was not feasible, for children ≥ 6 years old, it was predicted based on knee height.(7) The z-scores for body mass index-for-age (BMI/A) and weight-for-age were calculated by World Health Organization (WHO) Anthro or WHO AnthroPlus software (Geneva, Switzerland). MUAC was measured with a flexible inelastic tape (cm), and the z-score for MUAC-for-age (MUAC/A) was calculated according to WHO values in children < 5 years old, and according to Frisancho's (8) recommendations for children > 5 years old. Nutritional status was classified as risk/undernutrition (≤ -1 z-score) and eutrophic (> -1 z-score).(9)

Biochemical parameters

Biochemical parameters were measured within 72 hours of admission and repeated weekly until patient discharge. Serum albumin was assessed using the bromocresol green method, with Kit Quimialb – Albumin (EBRAM® Ltda., São Paulo, Brazil), by automated equipment QUIMISAT 450 (EBRAM® Ltda., São Paulo, Brazil). Serum high-sensitive CRP (hs-CRP) (mg/L) was determined using the latex immunoturbidimetric method with a commercial kit (Turb – PCR, EBRAM® Produtos Laboratoriais Ltda., São Paulo, Brazil). The hs-CRP/albumin ratio, obtained by dividing the hs-CRP concentration by the albumin concentration, was expressed as mg/L:g/dL. The leucogram was analyzed by the semi-automated method using the Heco 5 Plus Radim Company® equipment (Pomezia, Rome, Italy) and the values of leukocyte, neutrophil and lymphocytes were expressed in cels/mm³ x 10³.

Nutritional therapy (NT)

Nutritional therapy variables included time to initiate NT, route of delivery and actual energy and protein intake during the PICU stay, for a maximum of 7 days. Early NT (enteral and/or parenteral nutrition) was defined as initiation within 24 hours after PICU admission. Energy requirements were defined by the Schofield equations, based on weight and length/height (10), without addition of a stress factor.(11) Protein requirement was determined by the minimum protein intake for critically ill children, 1.5 g/kg/day.(11) Energy and protein adequacy

were calculated as the percentage of required and actual intake. Underfeeding was considered energy intake < 80%.

Clinical outcomes

Nosocomial infections, duration of MV, PICU and hospital LOS and overall-mortality were recorded in the patient chart. Nosocomial infection was considered as any acquired infection: bloodstream, urinary tract, or pneumonia after 48 hours of PICU admission.(12) Overall-mortality was defined as PICU and hospital mortality combined.

PICS definition

To our knowledge, PICS for children has not been defined. Therefore, based on the model proposed by adults, we selected several variables that were available in the clinical practice to propose different models to identify patients with PICS. To define the cutoff of PICU LOS for CCI, receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed, using as outcome the overall mortality. Similarly to the adult definition, (1) it was determined the cutoff ≥ 14 days (AUC 0.70; IC95% 0.59; 0.82; sensibility 50% and specificity 85%).

For persistent inflammation, we used hs-CRP (mg/L) after 14 days, classified as high when >10.0 mg/L.(13) Lymphocytes after 14 days were used as biomarker for immunosuppression. Lymphocytes <25% reflected lymphopenia.(14) In addition, nosocomial infection was considered as a sign of immunosuppression. To define protein catabolism we used hypoalbuminemia after 14 days, defined as serum albumin <3.0 g/dL, and the reduction, at any time or after 14 days, of MUAC/A z-score. Weight and BMI were not used due to the limitations of weight measurement.

Statistical Analysis

Statistical data analysis was performed by STATA 11.0 (Stata Corporation®, College Station, TX). Categorical variables were described in absolute values and frequency. Quantitative variables were reported as median and interquartile range (IQR).

Crude and adjusted for PIM2 logistic regression analyses were performed to explore the effect of different PICS models on the overall mortality. The results were expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). Univariate logistic regression analysis was performed to explore the variables associated with PICS development. To assess the influence of PICS on the duration of MV,

PICU and hospital LOS, crude and adjusted cox regression were used, and the results were expressed as hazard ratio (HR) and 95% CI. For all analyses, $p < 0.05$ was considered as significant.

Results

Patients characteristics

Between July 2013 and January 2016, 715 critically ill children were admitted to the PICU, 76 of whom did not meet the inclusion criteria and 427 the exclusion criteria. Among the 212 patients recruited, 201 were included in the study. Figure 1S (supplement) shows the flowchart of the recruitment of the participants. The median age was 26.9 months [IQR 5.4; 89.1], 62.7% were male and the median PIM2 was 4.2% [IQR 1.3; 15.9]. Patients were mainly admitted due to medical diagnostics (76.6%). Mortality was observed in 13% of the cohort. The clinical and nutrition characteristics are shown in Table 1.

PICS definition

Among the models proposed to define PICS (Table 2), model 1 (PICU LOS >14 days; CRP >10.0 mg/L; lymphocytes <25%; reduction of MUAC/A z-score after 14 days), after adjustment for PIM2, was associated with overall mortality (OR 5.09; 95% CI 1.06; 24.58; $p=0.043$).

Variables associated with PICS

Based on model 1, 3.48% ($n=7$) of the patients developed PICS. Table 3 shows the comparison of variables between patients with and without PICS. The PIM2 ($p=0.156$), and diagnostic ($p=0.208$) were not different between the groups, while the duration of vasoactive drugs and antibiotics, in days, were higher in patients with PICS ($p < 0.001$). Among the 47 surgical patients, 5 (10.64%) were neurosurgery, 10 (21.28%) were cardiac surgery and 32 (68.09%) were general surgery. Although not significant, patients with risk/undernutrition at PICU admission, classified by MUAC/A z-score, had higher odds for PICS development (OR 1.74; 95% CI 0.37; 8.09; $p=0.481$). In patients without PICS the prevalence of underfeeding, in the first 7 days, was 56.61%, while in patients with PICS was 85.71% ($p=0.242$). No other significant differences between patients with and without PICS were found regarding demographic, nutritional status, nutritional therapy and clinical parameters (Table 3).

Association between PICS and clinical outcomes

PICS (model 1) was associated with overall mortality, in crude and adjusted (Table 2). After adjustment for PIM2, patients with PICS had lower odds of an earlier PICU discharge (HR 0.28; 95% CI 0.10; 0.76; $p=0.012$), hospital discharge (HR 0.28; 95% CI 0.10; 0.77; $p=0.013$) and extubation (HR 0.28; 95% CI 0.10; 0.78; $p=0.015$). Similar results were found for a subset of critically ill children that required MV for more than 48 hours (Table 4).

Discussion

In this prospective cohort study, the incidence of PICS, based in our new definition including the variables of PICU LOS, CRP, lymphocytes and MUAC/A z-score, was associated with overall mortality in critically ill children. Our results highlight the importance of early identification of children that are at risk of developing PICS. Nutrition strategies in order to minimize the catabolism could contribute to better clinical outcomes in this population.

The mortality rate of our study cohort was 13%, which is comparable to a prospective multicenter cohort study conducted with 1,090 patients in South America that found a mortality rate of 14.2% (15) and, higher to another study in Brazil (8.12%). (16)

Although the mortality rate at PICU has decreased significantly over the years, there was an increase in severity of illness and in number of chronic health conditions, which may increase the mortality risk. (17) Prolonged PICU LOS may also increase up to five times the risk for mortality in critically ill children. (18) This condition has been described as CCI, a complex syndrome that affects patients who survive the acute phase but remain chronically dependent on the intensive care. (18, 19) There is no consensus of CCI definition for PICU and, consequently, few articles have used it as an outcome for this population. (19) Studies have shown that the definition of CCI in the pediatric population ranges from ≥ 12 days to 30 days. More recently, authors have suggested a definition for CCI in PICU that includes ≥ 14 consecutive days; or who have a history of prolonged PICU stay and ≥ 2 acute care/PICU admissions within 12 months. (18) In an observational study with 1,629 critically ill children, the prevalence of prolonged PICU LOS (>14 days) was 19.6% and the mortality rate was 14.7% vs. 11.1% in patients with no prolonged PICU LOS. (20)

Patients that progress to CCI usually show signs of a persistent inflammatory response and immunosuppression. In adults, based on genomic analysis, current evidence suggests that critically ill patients

with complicated clinical outcomes exhibit a persistent genomic expression change with defects in the adaptive immune response and increased inflammation.(21) Critically ill children with septic shock exhibit an early adaptive immunosuppression, with reduced CD4+ T-cell cytokine-production capacity and it is associated with poor outcomes.(22) In a study with 113 critically ill children, prolonged lymphopenia (lymphocyte count of $<1,000$ cells/mm³ for longer than 1 week) was associated with the development of nosocomial infection (OR 5.5; 95% CI 1.7; 17; $p<0.05$), and mortality (OR 6.8; 95% CI 1.3; 34; $p<0.05$). (23) Acute-phase proteins, such as CRP, increase after an injury, while other proteins decrease, as serum albumin.(24) Therefore, although the role of CRP is not entirely clear, it is considered an established biomarker of infection and inflammation, especially in pediatrics.(25) Critically ill children, in the presence of SIRS, have higher CRP levels.(24)

The continued activation of inflammation may lead to a prolonged catabolism.(1) It has been established that critically ill children are exposed to a catabolic state, characterized by increased protein turnover and muscle protein breakdown, resulting in negative protein balance.(26) Lower lean mass and undernutrition, in critically ill children, have been associated with infectious and non-infectious complications, longer duration of MV and mortality. (27, 28) In order to promote positive nitrogen balance, anabolism and lower risk of nutrition deterioration, adequate energy and protein intake should be prioritized. Several nutritional status markers are available for use in critically ill children, such as weight and height and MUAC, (11) however, the adequate measurement of weight and height is a barrier. Immobility, need for MV, edema and hemodynamic instability are the main reasons that weight accuracy may be limited in this population.(29) In addition, MUAC seems to be less affected by hydration status than weight.(30) Therefore, considering the limitations for weight measurement in a PICU, our PICS model proposes the use of the MUAC as catabolism surrogate.

The term PICS is a newly proposed definition for the persistent inflammation, immunosuppression and catabolism framework that occurs in CCI patients, and it is considered a substitute for the late multiple-organ failure in critically ill patients.(3) However, the definition of CCI, and consequently of PICS, varies across the studies. Regardless the lack of a unified definition, PICS has been associated with poor outcomes in adults. Besides in neonates,(31) no studies were found in the pediatric population. In our study, patients with PICS had

longer PICU and hospital LOS, duration of MV and higher risk of mortality. PICS in neonates has been associated with metabolic dysregulation, growth impairment and longer LOS. (31) In a study with 123 adults with enterocutaneous fistula, the incidence of PICS was 43.1%. Moreover, similarly to our study, PICS group experienced longer ICU LOS and higher rate of mortality (28.3% vs. 7.1%).(32) In a retrospective cohort study conducted with 214 adults patients with severe acute pancreatitis and prolonged intensive care (>14 days), 149 (69.6%) met the criteria of PICS. Patients with PICS showed longer ICU LOS and higher post-ICU mortality (HR 4.5; 95% CI, 1.2; 16.3; $p=0.024$). In agreement with our study, there was no difference in nutritional biomarkers at admission between PICS and patients without PICS. However, at ICU discharge, PICS patients showed significantly worse nutritional status, although all the patients started enteral nutrition within 48 hours of admission.(33)

In our study, only days in use of vasoactive drugs and antibiotics were associated with PICS development. This result may be due to the longer PICU LOS observed in PICS patients. Energy intake was not associated with PICS. However, there was a trend of underfeeding and PICS development. It has been shown that cumulative energy deficit, in the first week of PICU admission, is associated with worst clinical outcomes and nutritional status deterioration.(11) Nonetheless, the excess of energy intake may inhibit autophagy and increase the risk of cell death, organ dysfunction and, consequently, it might be associated with prolonged hospitalization and mortality. (34) Therefore, since the most published predictive equations are considerable inaccurate and could lead to under or overfeeding, there is a concern with cumulative energy excess.(35) Protein intake was not associated with PICS. However, it is noteworthy that more than 70% of the patients did not achieved >80% of protein adequacy within the first 7 days. There are limited data regarding the recommendations of nutrition support for patients with PICS. Considering that the alterations observed in cancer cachexia is similar to PICS, the recommendations for cachexia, such as high-protein diets, should be applicable to PICS.(1)

Our study has some limitations. Despite being a single-center study, it was conducted in a reference center of south of Brazil. In addition, the use of MUAC/A z-score, available for children >3 months of age, as a nutritional status marker, instead of BMI or albumin, since it was the most feasible measure and it seems to be less affected by hydration status than weight,(30) reflecting the deterioration of nutritional status more accurately. Even though the sample size was

small and only 3.48% developed PICS, to our knowledge, this is the first study describing PICS in a pediatric population.

There is no consensus for the criteria to diagnose CCI or PICS, especially in critically ill children. The model for PICS for critically ill children, proposed in our study, was associated with mortality, PICU and hospital LOS, and duration of MV, even in a subset of critically ill children mechanical ventilated for more than 48 hours. However, this model must be validated in a future study. It is not clear the reason why PICS is observed in certain patients, and why other patients recover relatively quickly. Therefore, better characterization of this new framework is necessary.(21, 36) In addition, efforts to determine the factors associated with PICS development are important to improve outcomes in this population. Specific nutritional strategies for this subset of critically ill children may reduce the catabolism and improve the clinical outcomes.

Acknowledgements

We thank the staff of Joana de Gusmão Children's Hospital for their support during this study and the children and their parents who agreed to participate in this study.

Conflict of Interest Statement

All authors declare that they have no financial disclosures or conflict of interest.

Funding sources

Hauschild DB, Ventura JC and Oliveira LDA received a scholarship provided by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

References

1. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, Patel JJ, Martindale RG. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017 Apr;32(1_suppl):121S-7S.
2. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Critical care clinics*. 2017 Apr;33(2):245-58.
3. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common

syndrome and new horizon for surgical intensive care. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012 Jun;72(6):1491-501.

4. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive care medicine*. 2003 Feb;29(2):278-85.

5. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Critical care research and practice*. 2011;2011:854142.

6. World Health Organization Expert Committee on Physical Status. *The Use and Interpretation of Anthropometry : Report of a WHO Expert Committee: World Health Organization; 1995.*

7. Chumlea WC, Guo SS, Steinbaugh ML. 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*. 1994 Dec;94(12):1385-8, 91.

8. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1981 Nov;34(11):2540-5.

9. Becker PJ, Nieman Carney L, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014 Dec;114(12):1988-2000.

10. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Human nutrition Clinical nutrition*. 1985;39 Suppl 1:5-41.

11. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2017 Jul;18(7):675-715.

12. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 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*. 2008 Jun;36(5):309-32.

13. Leite HP, Nogueira PC, Iglesias SB, de Oliveira SV, Sarni RO. Increased plasma selenium is associated with better outcomes in

children with systemic inflammation. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2015 Mar;31(3):485-90.

14. Picon PX, Marostica PJC, Barros E, cols. *Pediatrics: consulta rápida*. 2002. 1096 p.

15. de Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AM, Bouso A, Troster EJ. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016 Aug;17(8):727-34.

16. Leite HP, Rodrigues da Silva AV, de Oliveira Iglesias SB, Koch Nogueira PC. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016 Feb;17(2):e50-7.

17. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical care (London, England)*. 2013 Apr 27;17(2):R81.

18. Shapiro MC, Henderson CM, Hutton N, Boss RD. Defining Pediatric Chronic Critical Illness for Clinical Care, Research, and Policy. *Hospital pediatrics*. 2017 Apr;7(4):236-44.

19. Marcus KL, Henderson CM, Boss RD. Chronic Critical Illness in Infants and Children: A Speculative Synthesis on Adapting ICU Care to Meet the Needs of Long-Stay Patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016 Aug;17(8):743-52.

20. Briassoulis G, Filippou O, Natsi L, Mavrikiou M, Hatzis T. Acute and chronic paediatric intensive care patients: current trends and perspectives on resource utilization. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2004 Aug;97(8):507-18.

21. Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, Ungaro R, Davis R, Cuenca AG, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2014 Jan;76(1):21-9.

22. Muszynski JA, Nofziger R, Greathouse K, Steele L, Hanson-Huber L, Nateri J, et al. Early adaptive immune suppression in children with septic shock: a prospective observational study. *Critical care (London, England)*. 2014 Jul 08;18(4):R145.

23. Felmet KA, Hall MW, Clark RS, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children

- with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2005 Mar 15;174(6):3765-72.
24. Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness. *Clin Dev Immunol*. 2010;2010:354047.
25. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2013 Jan-Feb;50(1):23-36.
26. Joosten K, van Puffelen E, Verbruggen S. Optimal nutrition in the paediatric ICU. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2016 Jan 28.
27. Bechard LJ, Duggan C, Touger-Decker R, Parrott JS, Rothpletz-Puglia P, Byham-Gray L, et al. Nutritional Status Based on Body Mass Index Is Associated With Morbidity and Mortality in Mechanically Ventilated Critically Ill Children in the PICU. *Critical care medicine*. 2016 Aug;44(8):1530-7.
28. Grippa RB, Silva PS, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM, Moreno YM. Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2017 Jan;33:91-5.
29. Hulst JM, Joosten KF, Tibboel D, van Goudoever JB. Causes and consequences of inadequate substrate supply to pediatric ICU patients. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2006 May;9(3):297-303.
30. Modi P, Nasrin S, Hawes M, Glavis-Bloom J, Alam NH, Hossain MI, et al. Midupper Arm Circumference Outperforms Weight-Based Measures of Nutritional Status in Children with Diarrhea. *The Journal of nutrition*. 2015 Jul;145(7):1582-7.
31. Ellis N, Hughes C, Mazurak V, Joynt C, Larsen B. Does Persistent Inflammatory Catabolic Syndrome Exist in Critically Ill Neonates? *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2017 Nov;41(8):1393-8.
32. Hu D, Ren J, Wang G, Gu G, Chen J, Zhou B, et al. Persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome, a common manifestation of patients with enterocutaneous fistula in intensive care unit. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2014 Mar;76(3):725-9.
33. Yang N, Li B, Ye B, Ke L, Chen F, Lu G, et al. The long-term quality of life in patients with persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome after severe acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Journal of critical care*. 2017 Jul 08;42:101-6.

34. De Cosmi V, Milani GP, Mazzocchi A, D'Oria V, Silano M, Calderini E, et al. The Metabolic Response to Stress and Infection in Critically Ill Children: The Opportunity of an Individualized Approach. *Nutrients*. 2017 Sep 18;9(9).
35. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017 Jul;41(5):706-742
36. Nomellini V, Kaplan LJ, Sims CA, Caldwell CC. Chronic Critical Illness and Persistent Inflammation: What can we Learn from the Elderly, Injured, Septic, and Malnourished? *Shock*. 2018 Jan;49(1):4-14.

Tables

Table 1 - Characterization of critically ill children in a Pediatric Intensive Care Unit (n = 201).

Variables	Median [IQR]/ n (%)
Sex (female)	75 (37.3)
Age (months)	26.9 [5.4; 89.1]
Diagnostic category	
Medical	154 (76.6)
Surgical	47 (23.4)
<i>Sepsis/ septic shock</i>	37 (18.4)
<i>Burn</i>	5 (2.9)
<i>Trauma</i>	20 (9.95)
PIM2 (%)	4.2 [1.3; 15.9]
C-reactive protein (mg/L)	29.4 (7.7; 65.9)
Lymphocytes (%)	28.0 (9.4; 37.7)
Nutritional status at admission	
BMI z-score (n = 191)	-0.13 [-1.26; 0.91]
MUAC z-score (n = 153)	-0.05 [-1.16; 0.99]
Early NT	130 (65.7)
Clinical outcomes	
Nosocomial infection (n = 195)	51 (26.1)
PICU LOS (days)	7 [4; 12]
Hospital LOS (days) (n = 196)	22 [13; 43]
Duration of MV (days) (n = 163)	5 [3; 11]
Overall mortality (n = 197)	26 (13.2)

IQR: interquartile range; PIM2: Pediatric Index of Mortality 2; BMI/A: body mass index-for-age; MUAC/A: mid upper arm circumference-for-age; NT: nutritional therapy; PICU: pediatric intensive care unit; LOS: length of stay; MV: mechanical ventilation.

Table 2 – Different models for Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS) and the association with overall mortality.

Models	PICS	Crude	P-value	Adjusted ^a	
	N (%)	OR (95% CI)		OR (95% CI)	P-value
Model 1	7	5.58	0.031	5.09	0.043
PICU LOS > 14 days	(3.48)	(1.17; 26.51)		(1.06; 24.58)	
CRP > 10.0 mg/L					
lymphocytes < 25%					
reduction of MUAC/A z-score after 14 days					
Model 2	7	2.83	0.228	3.30	0.172
PICU LOS >14 days	(3.48)	(0.52; 15.43)		(0.60; 18.26)	
CRP > 10.0 mg/L					
nosocomial infection					
albumin < 3.0 g/dL					
Model 3	5	4.78	0.096	5.43	0.073
PICU LOS > 14 days	(2.49)	(0.76; 30.07)		(0.85; 34.68)	
CRP > 10.0 mg/L					
lymphocytes < 25%					
albumin < 3.0 g/dL					
Model 4	5	1.71	0.637	1.47	0.737
PICU LOS > 14 days	(2.49)	(0.18; 15.92)		(0.15; 14.07)	
CRP > 10.0 mg/L					
nosocomial infection					
reduction of MUAC/A z-score after 14 days					
Model 5	3	3.46	0.318	2.61	0.450
PICU LOS > 14 days	(1.49)	(0.30;39.57)		(0.22; 31.34)	
CRP > 10.0 mg/L					
nosocomial infection					
MUAC/A z-score < -2 at any time					
Model 6	8	4.43	0.051	4.17	0.064
PICU LOS > 14 days	(3.85)	(0.99; 19.80)		(0.92; 18.86)	
CRP > 10.0 mg/L					
nosocomial infection					
reduction of MUAC/A z-score at any time					

^a adjusted for Pediatric Index of Mortality (PIM) 2 OR: odds ratio; PICU: Pediatric Intensive Care Unit; LOS: length of stay; CRP: C-reactive protein; BMI/A: body mass index-for-age; MUAC/A: mid upper arm circumference-for-age;

Table 3 - Characterization of critically ill children in a Pediatric Intensive Care Unit stratified by PICS – model 1 (n = 201) (continue)

Variables	Median [IQR]/ n (%)			PICS development	
	Without PICS (n = 194)	With PICS (n = 7)	p-value	OR (95% CI)	p-value ^e
Sex (female)	71 (36.60)	4 (57.14)	0.236 ^c	2.31 (0.50; 10.62)	0.282
Age (months)	26.7 [4.6; 89.1]	43.8 [16.2; 123.7]	0.316 ^d	-	-
Diagnostic category					
Medical	150 (77.3)	4 (57.1)	0.208 ^c	1.00	0.230
Surgical	44 (22.7)	3 (42.9)		2.56 (0.55; 11.86)	
PIM 2 (%)	4.1 [1.3; 15.7]	12 [3.8; 44.9]	0.156 ^d	1.02 (0.99; 1.05)	0.290
Vasoactive drug (days) (n = 156)	2.00 [1.00; 6.00]	19.50 [10.00; 36.00]	< 0.001 ^d	1.06 (1.01; 1.10)	0.011
Antibiotics (days) (n = 196)	6.00 [3.00; 9.00]	24.00 [17.00; 35.00]	< 0.001 ^d	1.07 (1.03; 1.12)	0.002
Edema at PICU admission	18 (9.28)	1 (14.29)	0.507 ^c	1.63 (0.19; 14.30)	0.659
Fluid overload ^a (> 20 ml/kg/day)	162 (83.50)	6 (85.70)	1.000 ^c	1.19 (0.14; 10.18)	0.877
Biochemical parameters at PICU admission					
Albumin (g/dL) (n=200)	3.00 [2.50; 3.40]	2.70 [2.30; 3.20]	0.308 ^d	0.59 (0.18; 1.98)	0.393
C-Reactive Protein (mg/L) (n=186)	26.70 [7.10; 65.90]	63.10 [36.50; 89.30]	0.126 ^d	1.01 (1.00; 1.02)	0.168
C-Reactive Protein/albumin (g/L.mg/dL) (n =179)	10.64 [2.19; 24.65]	27.43 [14.04; 27.91]	0.129 ^d	1.02 (0.99; 1.04)	0.257
NS at PICU admission					
Risk/undernutrition by BMI/A (n = 191)	58 (31.52)	1 (14.29)	0.440 ^c	0.36 (0.04; 3.08)	0.352
Risk/undernutrition by MUAC/A (n = 153)	44 (30.14)	3 (42.86)	0.677 ^c	1.74 (0.37; 8.09)	0.481

Table 3 - Characterization of critically ill children in a Pediatric Intensive Care Unit stratified by PICS – model 1 (n = 201) (conclusion).

Variables	Median [IQR]/ n (%)	PICS development		OR (95% CI)	p-value ^e
	Without PICS (n = 194)	With PICS (n = 7)	p-value		
<i>Nutritional Therapy</i>					
Early NT	126 (66.0)	4 (57.1)	0.453 ^c	0.69 (0.15; 3.17)	0.631
Route of NT (n=184)				1.00	
Enteral only	144 (81.36)	6 (85.71)	1.000 ^c	0.73 (0.08; 6.25)	0.772
Parenteral + Enteral or Parenteral	33 (18.64)	1 (14.29)			
Energy adequacy^b (n = 196)				1.00	
> 80%	82 (43.39)	1 (14.29)	0.242 ^c	4.60 (0.54; 38.94)	0.162
< 80%	107 (56.61)	6 (85.71)			
Protein adequacy^b				1.00	
> 80%	58 (29.90)	2 (28.57)	1.000 ^c	1.07 (0.20; 5.65)	0.940
< 80%	136 (70.10)	5 (71.43)			

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2; BMI/A: body mass index-for-age; MUAC/A: mid upper arm circumference-for-age; NT: nutritional therapy; PICU: pediatric intensive care unit; LOS: length of stay; MV: mechanical ventilation; ^a on the first 3 days; ^b on the first 7 days. ^c Fisher's Chi-square; ^d Mann-Whitney test; ^e Logistic Regression

Table 4 - Cox Regression of clinical outcomes in critically ill children (n=201) and in a sample of critically ill children with mechanical ventilation (MV) > 48 hours (n=146).

Variables	PICS – model 1 ^a			
	Crude HR (95% CI)	p-value	Adjusted ^c HR (95% CI)	p-value
All children (n=201)				
PICU LOS (days) (n = 201)	0.26 (0.10; 0.71)	0.009	0.28 (0.10; 0.76)	0.012
Hospital LOS (days) (n = 196)	0.27 (0.10; 0.73)	0.010	0.28 (0.10; 0.77)	0.013
Duration MV (days) (n = 179)	0.27 (0.10; 0.74)	0.011	0.28 (0.10; 0.78)	0.015
<i>MV > 48 hours</i> (n=146)				
PICU LOS (days) (n = 146)	0.31 (0.11; 0.84)	0.022	0.33 (0.12; 0.90)	0.031
Hospital LOS (days) (n = 142)	0.31 (0.11; 0.86)	0.024	0.33 (0.12; 0.91)	0.033
Duration MV (days) (n = 146)	0.28 (0.10; 0.78)	0.015	0.30 (0.10; 0.82)	0.019

HR: Hazard ratio; PICU: Pediatric Intensive Care Unit; LOS: length of stay; MV: mechanical ventilation; CI95%: confidence interval 95%; ^a PICU LOS > 14 days and C-reactive protein (CRP) > 6.0 mg/dL and lymphocytes < 25% and reduction of mid upper arm circumference-for-age z-score after 14 days ^c Adjusted for Pediatric Index of Mortality 2

Appendices

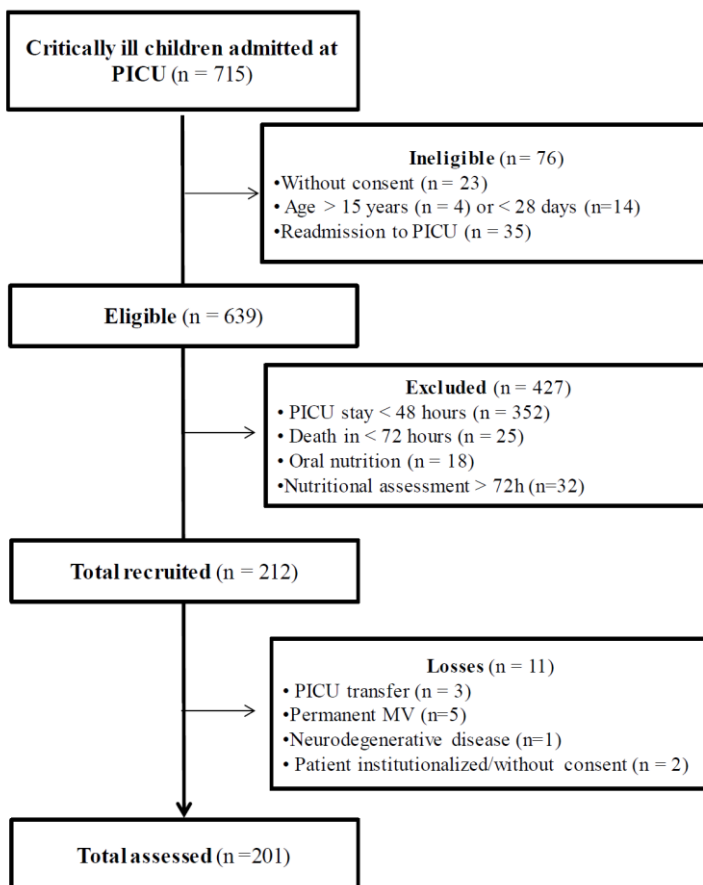


Figure 1S – Recruitment Flowchart

PICU: Pediatric Intensive Care Unit; MV: mechanical ventilation

6.3 ARTIGO 3

Title: Enteral protein supplementation in critically ill children: a randomized controlled pilot and feasibility study

Authors: Daniela B. Hauschild; Luna D. A. Oliveira, Mirelle S. Farias; Eliana Barbosa, Nilzete L. Bresolin; Nilesh M. Mehta; Yara M. F. Moreno

Abstract

Background: Loss of muscle mass in critically ill children can negatively impact outcomes. The aims of this study were to conduct a pilot randomized control trial (RCT) to examine the difference in protein delivery and nitrogen balance in critically ill children with enteral protein supplementation versus controls. We also aimed to assess the feasibility, safety and tolerance of the pilot trial.

Methods: Three-arm RCT in critically ill children eligible for enteral nutrition therapy. Patients were randomized to one of the 3 groups: i) control (routine enteral nutrition), ii) polymeric protein module added to EN to reach protein goal by Day 4, or iii) oligomeric protein supplementation. Demographics, clinical characteristics, nutritional status, and daily nutritional intake variables were recorded. Protein delivery, nitrogen balance, feasibility variables and rate of adverse events were the outcomes.

Results: After screening 286 consecutive patients admitted to the PICU over 11 months, 25 were enrolled and randomized. Twenty-two patients (88% of the enrolled) completed the study procedures. Significantly higher protein prescription and actual protein intake within the first 5 days was achieved in the intervention groups, compared to control group. Nitrogen balance were obtained in 15 patients. There was no significant difference between the groups for the rate of adverse effects and clinical outcomes.

Conclusion: In our pilot trial, protein supplementation was safe and well tolerated. Our preliminary results suggest that a larger RCT is potentially feasible, with some modifications of the entry criteria. Trial enrollment was low, likely due to restrictive entry criteria.

Trial registration: Brazilian Registry of Clinical Trials n° RBR-3h4x97

Keywords: Pediatric intensive care units. Enteral nutrition. Protein. Randomized controlled trial.

Clinical Relevancy Statement:

The results from our pilot study results suggest that protein delivery can be boosted safely in critically ill children by supplementation with enteral protein modules, with no adverse effects. These findings are clinically relevant for guiding future clinical trials designed to examine the role of higher versus lower protein intake in critically ill children. In a subset of critically ill children with persistent inflammatory catabolic syndrome (PICS) protein supplementation could be beneficial in preventing loss of lean body mass. A larger RCT may provide evidence for the optimal protein dose for critically ill children.

Article**Background**

Critical illness can lead to protein muscle loss, hyperglycemia and hypoalbuminemia. The catabolic phase of critical illness is associated with an increase in protein breakdown, and consequently results in a negative net protein balance with a substantial loss of muscle mass. [1, 2] The muscle mass in critically ill children is associated with disease severity and clinical outcomes.[3]

The role of nutrition therapy in the pediatric intensive care unit (PICU), particularly the impact of optimal protein intake on muscle mass, is of significant interest. Energy and protein deficits are associated with negative protein balance, morbidity and mortality. [4-7] In a multicenter prospective study, protein intake higher than 60% of the prescribed value was associated with a lower mortality in 60 days. [8] Therefore, the provision of adequate amount of protein, to enhance protein synthesis to offset protein loss and preserve the muscle mass, is an important goal of nutrition therapy in critically ill children.[9] The recently published ASPEN guideline provided evidence-based recommendations for a minimum protein intake of 1.5 g/kg/day to achieve a positive protein balance in critically ill children. Actual requirements in some populations may be higher than this minimum value. [10] However, the impact of protein dose, route of delivery and type of protein delivery on clinical outcomes in critically ill children has not been studied.

Enteral protein modules are often used to achieve higher protein goals in the hospital setting. [11-13] However, the addition of single nutrients could be associated with azotemia and gastrointestinal intolerance. Thus, patients receiving protein module should be monitored constantly regarding safety and tolerance. [14] In order to

plan a larger multicenter trial, a pilot study to examine the feasibility of enteral protein supplementation and its tolerance is essential.

Aims

We aimed to conduct a pilot RCT to examine the difference in protein delivery and nitrogen balance in critically ill patients, eligible for enteral nutrition, who were prescribed enteral modular protein supplementation versus controls. We also aimed to assess the feasibility, safety and tolerance of the enteral protein supplementation using polymeric and oligomeric protein modules in this pilot study.

Methods

Study design and setting

This study was designed as three arm parallel, non blinded, RCT that conformed to the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, 2010) statement.[15] Critically ill children admitted in the PICU with a minimum length of stay greater than 48 hours, were eligible for screening. The study protocol has been approved by local ethics committee. A written informed consent form was signed by the guardians. The study was registered on Brazilian Registry of Clinical Trials n° RBR-3h4x97.

Eligibility

Patients were enrolled in this clinical trial if they met the age criteria for admission to the PICU at our institution, 1 month to 14 years 11 months and 29 days, and with no contraindication to receiving enteral polymeric protein. Patients who were already prescribed an elemental or semi-elemental formula for a clinical reason were not included as they would not qualify for randomization to the study interventions. Discharge or death in the first 48 hours, inability to initiate enteral nutrition in the first 72 hours, need for parenteral nutrition, oral nutrition, moderate or severe burn injury, allergy to cow's milk protein or inborn error of metabolism, hepatic encephalopathy were the exclusion criteria.

Interventions

Eligible patients were approached within 72 hours of admission to PICU, and after informed consent, were randomized using a block randomization list, obtained by the Research Randomizer® program (available at: www.randomizer.org).

Patients were randomized to one of the three groups: i) intervention with polymeric protein module; ii) intervention with oligomeric protein module or iii) control group. In the intervention groups, polymeric or oligomeric whey protein modules were offered as supplement to routine enteral diet, in order to reach the protein delivery goal by Day 4. Patients were prescribed age-based protein goals recommended by ASPEN guidelines (2009).[9] The intervention was continued until PICU discharge. The total amount of protein did not exceed 20% of the total energy value, as per the protocol for PICU patients in our institution. Protein modules were diluted in 5 to 15 mL of water, fractionated 2 times/day and infused by syringe before the standard enteral nutrition therapy. The protein goal and advancement strategy for the control group was prescribed by the local dietitian, without interference from the researchers. According to PICU protocol from our center, enteral nutrition and the protein supplement, were delivered via postpyloric route, into the duodenum in all patients. In order to monitor adherence to the intervention protocols, protein syringes were checked before and after administration. The composition and nutritional information of the protein modules are described in Supplementary Table 1.

Outcomes

The primary outcomes were the difference in daily protein delivery and nitrogen balance between the control and intervention arms. The safety and tolerance of the protein supplement was assessed by the number of enteral nutrition interruptions, stool frequency, abdominal distension, and blood urea and creatinine levels. The feasibility of the study was assessed by the percentage of patients that were eligible, recruited, enrolled, randomized, consented and completed the study procedures and follow-up. The secondary outcomes included mortality, nosocomial infection, hospital and PICU length of stay and duration of mechanical ventilation. Nosocomial infection was considered as any acquired infection: bloodstream, urinary tract, or pneumonia after 48 hours of PICU admission.[16]

Data collection

Demographic and clinical data

Demographic and clinical characteristics, including diagnostic category, Pediatric Index of Mortality (PIM) 2 on admission[17], fluid balance, and clinical outcomes were recorded.

Anthropometry, bioelectrical impedance and laboratorial variables

Nutrition status assessment was performed within 48 hours of admission and repeated after 5 days. Weight, length/height, mid upper arm circumference (MUAC), and triceps skinfold thickness (TSF) (mm) were assessed. [18] When height was not feasible, a predicted equation was used. [19] The z scores of the anthropometric indices were calculated. [20, 21] Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) was performed [22] with a single frequency tetrapolar Biodynamics analyzer model 310 (Biodynamics Corp®, Seattle, WA) and the phase angle was obtained. [23] Serum albumin (g/dL), prealbumin (mg/dL), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) (mg/dL), phosphorus (mg/dL), urea (mg/dL) and creatinine (mg/dL) were assessed. For nitrogen balance, the 24-hour urine was collected and a conversion to total urinary nitrogen was performed, using a correction factor 1.25. Nitrogen balance, expressed in mg/kg/24h, was calculated.

Nutrition therapy

Details of nutrition therapy were collected daily until the discharge of the PICU, and included time to initiate nutrition, prescribed energy and protein goals, and actual energy and protein intake. The energy goal was defined by the Schofield (1985) weight and height equations, [24] with no correction for stress factors and the volume goal was based on Holliday-Segar equation.[25]

Statistical analysis

A difference of 1 g/kg/day in protein intake was used for sample size calculation. We used the actual protein intake values obtained in a previous study[26]: 0.73 ± 0.5 g/kg/day. Using a power of 80% and an alpha of 0.05, and considering 10% for loss and 10% dropout rate, the sample required was 10 in each group. In addition, based on the nitrogen balance after the intervention of a previous study: 274 ± 127 vs. 137 ± 53 , [27] considering loss and dropout rate, the sample required is 25 in each group. Furthermore, based on previous study of our group, we calculated the sample size for a minimum difference in PICU length of stay: 7.5 days vs 9 days.[28] Considering loss and dropout rate, the sample required for this outcome was 120 in each group.

Statistical data analysis were performed by STATA 11.0 (Stata Corporation®, College Station, Texas, EUA). Categorical variables were described in absolute values and frequency. Quantitative variables were reported as median and interquartile range (IQR). Kruskal-Wallis, chi-

square of Fisher and Wilcoxon test were used. The area under the curve and the 95% confidence interval were calculated for protein ingestion across the first 5 days. For all analyses, $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Enrollment and allocation

Between October 2016 and September 2017, we screened 286 patients for eligibility (Figure 1). Of the 52 eligible patients, 25 patients were included and randomized, representing 48% of eligible patients and 83.3% of the recruited patients. Twenty-two patients (88% of the enrolled) completed the study procedures (Table 1). Clinical and demographic characteristics of the three groups at baseline were not different (Table 2).

Intervention

Among the 17 patients in the intervention group, 13 (76.5%) received protein supplement during the first 5 days and 1 (14.3%) patient in the control group received the protein supplement. The median day to start protein supplement was 3 (IQR 2; 3). The median amount of protein supplement in the polymeric group was 3 g/day (IQR 1.4; 4.8) and in the oligomeric group 4.6 g/day (1.3; 5.8). Of the 61 protein modules prescribed in the first 5 days, 2 doses were not administered due to fasting for medical or surgical procedure and in one case there were technical difficulties with the infusing syringe (Table 1).

Enteral nutrition was initiated within 48 hours in all patients. The intervention groups had higher daily prescription ($p=0.014$) and achieved higher actual protein intake ($p=0.009$) and protein adequacy ($p=0.021$) in the first 5 days of admission (Table 3). A significant difference in protein intake between control and the intervention arms was seen on Day 3 ($p=0.015$) and Day 4 ($p=0.002$) (Figure 2). There was no difference in total energy and volume intake between the groups (Table 3 and Figure 2). Due to the small number of patients with nitrogen balance, it was not possible to compare the results between the groups.

Variables collection feasibility

Nitrogen balance values were obtained in 15 patients. After the intervention, MUAC was the most feasible anthropometric variable. Isolation, hemodynamic instability and access to the patient were the

main reasons for not obtaining anthropometric and BIA measurements (Table 1).

Tolerance and safety

There were no significant differences in the prevalence of enteral nutrition interruption, abdominal distension and diarrhea (≥ 3 stools/day) between the groups (Table 4). Blood phosphorus, urea and creatinine did not increase in the intervention groups and were not higher compared to the control group (Table 4). The fluid balance was similar in the three groups ($p=0.724$). No patient, in the interventions or control groups, died.

Discussion

Optimal nutrition support in critically ill children includes adequate protein dose to avoid negative nitrogen balance and to maintain the lean body mass.[3] However, the optimal dose of protein needs to be determined in a controlled trial. Achieving delivery of optimal protein dose without increasing the caloric dose is often challenging due to the fixed protein:calorie ratios in current enteral formulations. [12] This fact highlights the potential role of a supplementary source of protein or amino acid using protein modules. Our results provide insights into the feasibility of enrolling and completing a RCT, and the actual delivery, safety and tolerability of protein modules.

The eligibility criteria in our trial could be modified in a larger study in order to include more patients. Use of semi-elemental formula or need for parenteral nutrition accounted for 20.6% of the reasons for ineligibility. The protein composition and structure are relevant for muscle synthesis. [29-31] Therefore, we chose the 3-arm trial design. However, the enrollment rate was low and required sample size for such a trial is high. The sample size was not powered to detect differences in nitrogen balance. MUAC was the most frequently measured anthropometric parameter. MUAC reflects muscle mass and it is considered a simple, low-cost and accurate measure. [32, 33] This measure might have a role in the assessment of nutritional status in protein trials. [33, 34] In the pediatric population, due to total fluid restriction, the protein supplement is often added to the enteral nutrition formula. [35] In our study, we decided to offer the protein supplement separately to avoid alterations in the composition, osmolality and viscosity of the enteral formula. In a larger study, other modes of

administration of protein supplement, such as mixed with the enteral nutrition formula, may be considered.

Our results demonstrate the ability to successfully enhance protein delivery, without impacting total energy and volume, in the groups with protein supplementation. In a previous RCT in critically ill children, Botrán et al. (2011) [36] achieved significantly higher protein intake by addition of 1.1 g protein/100 mL milk for 5 days. A positive nitrogen balance was achieved on Day 5 in the intervention group, but remained negative in the control group.

The safety of protein supplementation is an important consideration. Patients receiving protein module should be monitored constantly, with evaluation of nutrition assessment, hydration, nutritional intake, serum biochemistries and osmolality. [14] In our pilot study, no adverse effects were observed. Protein supplement was diluted in water in our study and administered via a post-pyloric tube into the duodenum as an infusion. However, this protocol might not reflect the practice of others centers. Although there is no consensus regarding the optimal site for enteral nutrition, the gastric route is recommended as it is considered more physiologic.[10, 37] future trials will need to address the varying routes for protein supplementation and their tolerance. The use of parenteral protein (amino acid) supplementation must be considered in these trials, as it could improve eligibility, protein delivery and might help enroll some of the sicker patients in the intensive care unit.

Our current study has several limitations. The small numbers in each group limit the inferences on safety and efficacy; although they highlight important considerations for future trial design. The difficulty of measuring anthropometric measures and nitrogen balance remains a challenge for us and other centers. Nitrogen balance has limitations as a method for assessing protein balance.[4] Stable isotope protocols have been used in critically ill children, they too have limitations and are not easily available in most centers.[38] The use of post-pyloric route in our center may have influenced the tolerance of protein supplement.

Future research to define the optimal protein dose and structure during critical illness is desirable. Most previous studies evaluating the association with protein intake and nutritional or clinical outcomes are observational studies or focus primarily on a fixed amount of protein. Our pilot trial will provide useful data that will guide the development of a study protocol for a larger trial of low versus high protein in this population.

Conclusion

Our pilot trial demonstrates the safety and tolerability of enteral protein supplementation in critically ill children. The use of protein supplement significantly enhanced protein delivery without impacting caloric and fluid delivery. A large, multicenter, RCT designed to assess the effect of protein supplementation on clinical outcomes and nutritional status parameters in critically ill children is potentially feasible. Simplification of the study protocol by focusing on the protein dose, modifications of the eligibility criteria, use of parenteral route, and adherence to the protocol will allow efficient conduct of a larger trial of low versus high dose in critically ill children.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Nutrimed, Campos dos Goitacazes – RJ, Brazil, for the donation of the Nutri Protein HWP®. Also, the authors would like to thank the Joana de Gusmão Children’s Hospital and the PICU staff for their support.

References

1. Martinez EE, Mehta NM. The science and art of pediatric critical care nutrition. *Curr Opin Crit Care*. Aug 2016;22(4):316-324.
2. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. Oct 16 2013;310(15):1591-1600.
3. Coss-Bu JA, Hamilton-Reeves J, Patel JJ, Morris CR, Hurt RT. Protein Requirements of the Critically Ill Pediatric Patient. *Nutr Clin Pract*. Apr 2017;32(1_suppl):128S-141S.
4. Bechard LJ, Parrott JS, Mehta NM. Systematic Review of the Influence of Energy and Protein Intake on Protein Balance in Critically Ill Children. *Journal of Pediatrics*. Aug 2012;161(2):333-9.
5. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, Wang M, Day A, Duggan CP, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children-An international multicenter cohort study. *Critical Care Medicine*. Jul 2012;40(7):2204-2211.
6. Joosten K, van Puffelen E, Verbruggen S. Optimal nutrition in the paediatric ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Mar;19(2):131-7.
7. Wong JJ, Han WM, Sultana R, Loh TF, Lee JH. Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017 Aug;41(6):1007-1013.

8. Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, Duggan CP, Heyland DK. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*. Jul 2015;102(1):199-206.
9. Mehta NM, Compher C, Directors AB. ASPEN Clinical Guidelines: Nutrition Support of the Critically Ill Child. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. May-Jun 2009;33(3):260-276.
10. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017 Jul;41(5):706-742.
11. Sion-Sarid R, Cohen J, Houry Z, Singer P. Indirect calorimetry: a guide for optimizing nutritional support in the critically ill child. *Nutrition*. Sep 2013;29(9):1094-1099.
12. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. February 1, 2016 2016;40(2):159-211.
13. van Zanten AR. Should We Increase Protein Delivery During Critical Illness? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Aug 2016;40(6):756-762.
14. Davis A, Baker S. The use of modular nutrients in pediatrics. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. May-Jun 1996;20(3):228-236.
15. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. Mar 24 2010;8:18.
16. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. Jun 2008;36(5):309-332.
17. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. Feb 2003;29(2):278-285.
18. World Health Organization Expert Committee on Physical Status. The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee: World Health Organization; 1995.
19. Chumlea WC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to

- mobility-impaired or handicapped persons. *J Am Diet Assoc.* Dec 1994;94(12):1385-1388, 1391.
20. World Health Organization - WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* Apr 2006;450:76-85.
 21. O World Health Organization - WHO. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization.* 2007;85(09):660-667.
 22. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* Dec 2004;23(6):1430-1453.
 23. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr.* Jul 1988;48(1):16-23.
 24. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39 Suppl 1:5-41.
 25. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* May 1957;19(5):823-832.
 26. Moreno YM, Hauschild DB, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM. Problems With Optimal Energy and Protein Delivery in the Pediatric Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract.* Oct 2016;31(5):673-680.
 27. de Betue CT, van Waardenburg DA, Deutz NE, van Eijk HM, van Goudoever JB, Luiking YC, et al. Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood.* Sep 2011;96(9):817-U167.
 28. Moreno YMF, Hauschild DB, Martins MD, Bechard LJ, Mehta NM. Feasibility of Enteral Protein Supplementation in Critically Ill Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Jan 2018;42(1):61-70.
 29. Dangin M, Boirie Y, Guillet C, Beaufriere B. Influence of the protein digestion rate on protein turnover in young and elderly subjects. *J Nutr.* Oct 2002;132(10):3228S-3233S.
 30. Devries MC, Phillips SM. Supplemental protein in support of muscle mass and health: advantage whey. *J Food Sci.* Mar 2015;80 Suppl 1:A8-A15.
 31. Hauschild DB, Ventura JC, Mehta NM, Moreno YMF. Impact of the structure and dose of protein intake on clinical and metabolic outcomes in critically ill children: a systematic review. *Nutrition.* 2017 Jul;41(5):706-742.
 32. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, et al. Defining pediatric malnutrition a paradigm shift toward

etiology-related definitions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;37(4):460-481.

33. Modi P, Nasrin S, Hawes M, Glavis-Bloom J, Alam NH, Hossain MI, et al. Midupper Arm Circumference Outperforms Weight-Based Measures of Nutritional Status in Children with Diarrhea. *J Nutr*. Jul 2015;145(7):1582-1587.

34. Zamberlan P, Leone C, Tannuri U, Carvalho WB, Delgado AF. Nutritional risk and anthropometric evaluation in pediatric liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. Dec 2012;67(12):1387-1392.

35. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Mar-Apr 2009;33(2):122-167.

36. Botran M, Lopez-Herce J, Mencia S, Urbano J, Solana MJ, Garcia A. Enteral nutrition in the critically ill child: comparison of standard and protein-enriched diets. *J Pediatr*. Jul 2011;159(1):27-32 e21.

37. Capriati T, Cardile S, Chiusolo F, Torroni F, Schingo P, Elia D, et al. Clinical management of post-pyloric enteral feeding in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Jul 2015;9(7):929-941.

38. Fullerton BS, Sparks EA, Khan FA, Fisher JG, Anzaldi R, Scoville MR, et al. Whole Body Protein Turnover and Net Protein Balance After Pediatric Thoracic Surgery: A Noninvasive Single-Dose ¹⁵N Glycine Stable Isotope Protocol With End-Product Enrichment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Nov 15 2016. [Epub ahead of print]

Tables

Table 1 – Feasibility results of the pilot study

Variables	N/total (%)
Enrollment and allocation	
Eligible	52/286 (18.2%)
Consent rate	25/30 (83.3%)
Patients randomized	30/30 (100.0%)
Loss to follow-up	3/25 (12.0%)
Intervention groups	
Patients that use protein supplementation	13/17 (76.5%)
Median day start protein supplementation	3 (IQR 2; 3)
Number of syringes administered ¹	59/61 (96.7%)
Variables collection at baseline	
<i>Anthropometry</i>	
BMI	25/25 (100.0%)
MUAC	23/25 (92.0%)
TSF	15/25 (60.0%)
Phase Angle	10/25 (40.0%)
<i>Laboratory parameters</i>	
Albumin	24/25 (96.0%)
Prealbumin	16/25 (64.0%)
hs-CRP	24/25 (96.0%)
Urea	24/25 (96.0%)
Creatinine	25/25 (100.0%)
Variables collection after intervention	
<i>Nutritional status</i>	
BMI	17/22 (77.3%)
MUAC	19/22 (86.4%)
TSF	12/22 (54.5%)
Phase Angle	7/22 (31.8%)
<i>Laboratory parameters</i>	
Albumin	12/22 (54.5%)
Prealbumin	11/22 (50.0%)
hs-CRP	18/22 (81.8%)
Urea	12/22 (54.5%)
Creatinine	21/22 (95.4%)
Nitrogen balance measurements (N=15 patients)	21

IQR: interquartile range; BMI: body mass index; MUAC: mid-upper arm circumference; TSF: triceps skinfold thickness; hs-CRP: high sensitive C-reactive protein; ¹ In the first 5 days

Table 2 – Baseline characteristics of the population on mechanical ventilation and enteral nutrition

Variable	Total N=25	Polymeric N=8	Oligomeric N=9	Control N=8	p-value
Sex (male) n (%)	13 (52.0)	2 (25.0)	5 (55.6)	6 (75.0)	0.150 ¹
Age (months)	3.7 (1.9; 14.6)	4.7 (2.2; 17.5)	2.84 (1.7; 13.5)	7.6 (2.3; 43.3)	0.935 ²
Prematurity n (%)	7 (28.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	1 (12.5)	0.628 ¹
PIM2 (%)	3.6 (1.9; 13.4)	2.4 (1.4; 8.5)	2.6 (2.0; 31.5)	4.2 (2.7; 15.4)	0.574 ²
Diagnostic n (%)					
Medical	21 (84.0)	6 (75.0)	8 (88.9)	7 (87.5)	0.818 ¹
Surgical	4 (16.0)	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (12.5)	
Anthropometry					
z-BMI	-0.06 (-1.10; 1.45)	-0.27 (-0.60; 1.84)	-0.35 (-1.10; 0.85)	0.66 (-1.63; 2.09)	0.697 ²
MUAC (cm)	13.7 (11.5; 15.0)	14.4 (12.1; 15.5)	13.1 (11.7; 14.2)	12.5 (10.8; 17.5)	0.789 ²

Median (interquartile range) ¹ Fischer ² Kruskal-Wallis; PIM 2: Pediatric Index of Mortality; z-BMI: escore-z of body mass index; MUAC: mid upper arm circumference

Table 3 – Nutrition therapy characteristics of the population on mechanical ventilation and enteral nutrition during the first 5 days of admission

Variable	Polymeric N=7	Oligomeric N=8	Control N=7	p-value
Early EN (within 24 h) n (%)	7 (100.0)	6 (75.0)	3 (42.9)	-
EN delivery				
Prescribed energy (kcal/kg/day)	53.3 (34.7; 60.1)	39.3 (33.1; 53.0)	35.9 (12.0; 50.2)	0.383 ²
Actual energy intake (kcal/kg/day)	51.2 (32.7; 60.3)	38.5 (32.7; 52.9)	29.4 (8.6; 46.3)	0.351 ²
Energy adequacy (%)	80.3 (55.7; 120.2)	70.4 (66.7; 110.8)	81.3 (21.2; 129.5)	0.968 ²
Prescribed protein (g/kg/day)	1.36 (1.20; 1.47)	1.40 (1.30; 1.78)	0.98 (0.21; 1.31)	0.014²
Actual protein intake (g/kg/day)	1.31 (1.17; 1.41)	1.39 (1.28; 1.73)	0.83 (0.15; 1.21)	0.009²
Protein adequacy (%)	43.8 (38.9; 70.6)	49.8 (43.7; 64.4)	37.7 (8.8; 41.4)	0.021²
Prescribed volume intake (mL/kg/day)	64.9 (42.2; 92.7)	48.5 (43.2; 59.0)	43.0 (17.9; 58.5)	0.273 ²
Actual volume intake (mL/kg/day)	55.1 (40.1; 87.8)	47.4 (42.7; 58.9)	34.0 (12.9; 57.0)	0.253 ²
Volume adequacy (%)	50.4 (45.0; 60.2)	50.4 (45.0; 60.2)	41.3 (12.9; 57.0)	0.266 ²

Median (interquartile range) ¹ Fisher; ² Kruskal-Wallis; EN: enteral nutrition

Table 4 – Adverse effects and clinical outcomes in included patients

Variables	Polymeric N=7	Oligomeric N=8	Control N=7	p-value
Adverse effects during the study period				
EN interruption n (%)	6 (85.7)	4 (50.0)	5 (71.4)	0.453 ²
Abdominal distension n (%)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	-
≥ 3 defecations/day n (%)	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (14.3)	1.000 ²
0 defecation n (%)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (14.3)	-
Laboratory parameters				
Urea (mg/dL)				
Baseline	24 (14; 51)	23 (15; 35)	25 (17; 32)	0.822 ¹
After intervention	13 (12; 35)	19 (9; 35)	25 (24; 46)	0.369 ¹
p-value ³	0.593	0.465	0.893	
Creatinine (mg/dL)				
Baseline	0.35 (0.30; 0.40)	0.35 (0.22; 0.40)	0.30 (0.25; 1.08)	0.891 ¹
After intervention	0.30 (0.30; 0.40)	0.30 (0.27; 0.45)	0.20 (0.20; 0.40)	0.414 ¹
p-value ³	1.000	0.831	0.671	
Phosphorus (mg/dL)				
Baseline	4.00 (3.45; 5.05)	4.50 (4.30; 5.30)	4.5 (3.65; 5.40)	0.870 ¹
After intervention	4.60 (3.20; 5.00)	5.65 (4.55; 6.00)	3.70 (3.00; 5.60)	0.101 ¹
p-value ³	0.463	0.069	0.866	

Median (interquartile range) ¹ Kruskal-Wallis; ² Fischer; ³ Wilcoxon paired test. EN: enteral nutrition; MV: mechanical ventilation; LOS: length of stay; PICU: Pediatric Intensive Care Unit

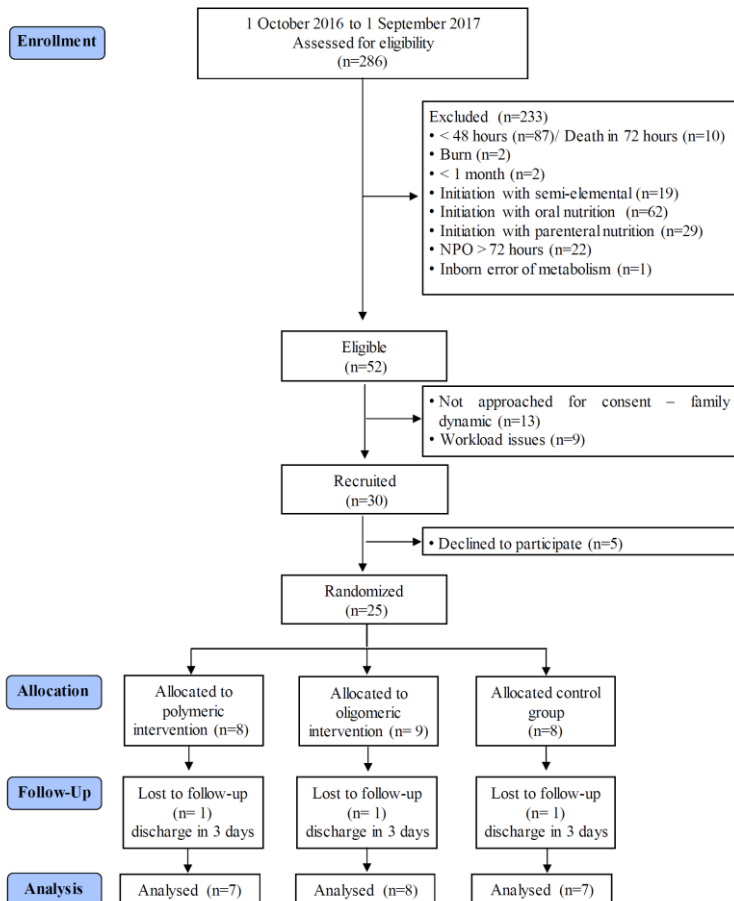


Figure 1- Recruitment Flowchart. NPO: *nil per os*;

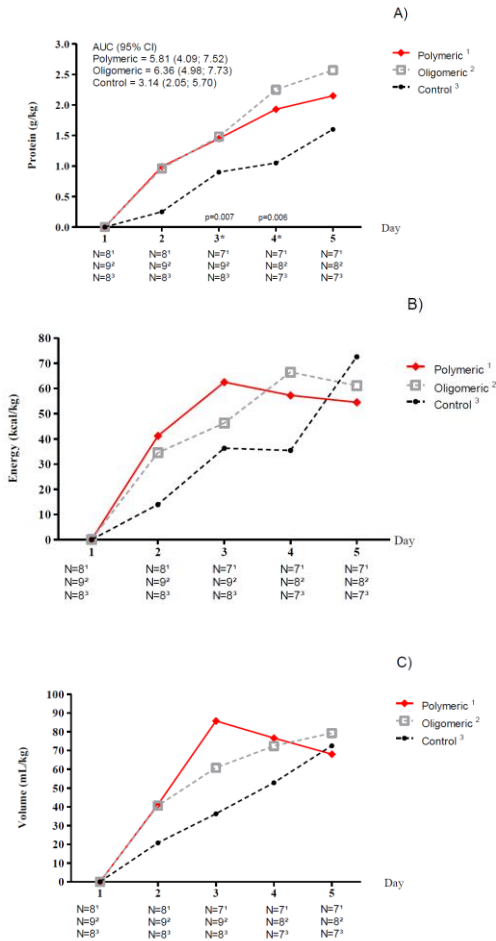


Figure 2 – Median of enteral nutrition intake, stratified by intervention groups, of A) protein (g/kg/day), B) energy (kcal/kg/day) and C) volume (mL/kg/day). Kruskal-Wallis test. AUC: area under the curve; 95% CI: 95% confidence interval

Appendices

Supplementary Table 1 – Composition and nutritional information of the protein modules.

Variables	Oligomeric whey protein ¹ - 1 g	Polymeric whey protein ² - 1g
Energy (kcal)	3.2	3.6
Protein (% - g)	82% - 0.80 (100% whey protein)	97% - 0.88 (100% whey protein)
Carbohydrate (g)	0.08	0
Lipids (g)	0.05	0
Sodium (mg)	6.5	5.5
Potassium (mg)	0	12
Phosphorus (mg)	0	2.4

¹Nutri Protein HWP® (Nutrimed, Campos dos Goitacazes – RJ, Brazil);

²Fresubin Protein Powder® (Fresenius, Barueri – SP, Brazil).

6.4 ARTIGO 4

Title: Enteral protein supplementation in critically ill children: a randomized controlled study

Abstract

Aims and Objectives: Protein supplementation may be associated with improvement in clinical outcomes in critically ill children. The aim of this study was to assess the effect of protein supplementation on clinical and nutritional outcomes in critically ill children on enteral nutrition.

Methods: Pilot study, three-arm, controlled trial with critically ill children on mechanic ventilation and enteral nutrition therapy were randomized to 2 intervention groups, i) polymeric or ii) oligomeric protein modules, diluted in water, 2 times daily and infused in bolus by syringe before the enteral nutrition therapy, in order to reach the protein delivery goal within 4 days. The control group received routine nutritional therapy. Demographic, clinical characteristics, nutritional status and clinical outcomes were recorded.

Results: Among the 472 patients admitted, 40 patients (4.9 months median age) were randomized. At baseline there were no differences between the groups. For the analysis, the 2 intervention groups were combined and compared to the control group. Among the 35 patients who completed the study, there were no differences between the groups in energy and protein delivery in the first 5 days of admission. However, on day 4, protein intake was significantly higher ($p=0.004$) in the intervention group compared to the control group (2.25 g/kg/day; interquartile range (IQR) 1.93; 2.85 versus 1.44 g/kg/day IQR 0.67; 2.14). There were no significant differences between the interventions and control groups in any anthropometric or laboratory variables during the study. Clinical outcomes were not different between the groups. In addition, once a few patients in the control group received protein module, we performed an analysis to evaluate the impact of protein supplementation, regardless the group that the patients were allocated, on the outcomes. Protein supplementation, regardless the group, was not associated with clinical outcomes

Conclusion: Protein supplementation did not enhance protein delivery in the first 5 days of admission and it was not associated with clinical outcomes and nutritional status in critically ill children. More studies are necessary to assess the impact of protein supplementation on clinical outcomes.

Trial registration: Brazilian Registry of Clinical Trials n° RBR-3h4x97

Keywords: Pediatric intensive care units. Enteral nutrition. Protein. Randomized controlled trial. Morbidity. Length of stay.

Financial Support received from: Scholarships were awarded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

Introduction

The main causes of admission into Pediatric Intensive Care Units (PICU) are acute stress conditions, as sepsis or severe infections, which may lead to translocation of amino acids from muscle for energy production and synthesis of acute-phase proteins. In addition, the inflammation and the catabolic processes may increase the protein breakdown, and consequently, loss of muscle mass. [1] Therefore, in critically ill children, protein breakdown is higher than synthesis, resulting in a net negative protein balance.[2] The muscle mass loss in critically illness is associated with several complications, such as increased hospital length of stay and mortality. [3, 4]

In order to achieve protein balance, protein requirements for critically ill children are higher than protein recommendations for healthy children.[5] The recent guideline of the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) recommend a minimum protein intake of 1.5 g/kg/day, and it may be even higher such as 2.5–3 g/kg/day. [6] However, several barriers impede the adequate delivery of enteral protein. Fasting, fluid restriction, procedures requiring nutrition therapy cessation are the most common reasons for not meeting the target recommendations.[7] In a large multicenter the mean protein intake as percentage of prescribed was 42.9%.[8] In an observational cohort study with 130 critically ill children, 64.61% had at least on interruption of nutrition therapy due to planned intubation or extubation (25.38%), surgical procedures (12.5%), hemodynamic or respiratory instability (14.61%), and intolerance to enteral nutrition (14.04%).[9]

In addition, standard formulas frequently used have lower amount of protein and a high non-protein calorie to nitrogen ratio. [10] For this reason, in an attempt to offer adequate protein, protein module might be used. There are mainly two types of protein modules: intact or polymeric protein and hydrolyzed protein. The addition of modules may

lead to azotemia and gastrointestinal intolerance. For this reason, patients receiving protein module should be monitored constantly. [11] The aim of this study was to assess the effect of protein supplementation on nutrition status, PICS incidence and clinical outcomes in critically ill children on enteral nutrition.

Methods

Study Design and Settings

A three parallel randomized controlled trial, according to the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, 2010) statement,[12] was conducted between October 2016 and November 2017, with critically ill children admitted in the PICU of two tertiary hospital in Brazil: Joana de Gusmão Children's Hospital, in Florianópolis, and Child's Hospital, in São Paulo. Both centers are medical and surgical PICUs, with 8 to 15 beds.

Participants

Children aged 1 month to 14 years 11 months and 29 days, with no contraindication to receiving enteral polymeric protein were included. The exclusion criteria were discharge or death in the first 48 hours, inability to initiate enteral nutrition in the first 72 hours, need for parenteral nutrition, admission for moderate or severe burn, allergy to cow's milk protein or inborn error of metabolism, hepatic encephalopathy.

The study protocol has been approved by ethics committee of Santa Catarina Federal University. At the beginning of the study, a written informed consent form was signed by the guardians and dated by subjects and investigators. The study was registered on Brazilian Registry of Clinical Trials n° RBR-3h4x97.

Study Protocol

After informed consent, the critically ill children included in the study were randomly assigned to intervention groups (polymeric protein group or oligomeric protein group) or control group, as previously described.[13]

The intervention groups received polymeric whey protein or oligomeric whey protein modules in amount that meet the protein requirement in 4 days, defined by ASPEN, 2009. [14] The control group received the nutritional therapy prescribed by the local dietitian, without

interference by the researchers. More details of the study protocol can be found elsewhere. [13]

Outcomes

The primary outcome was PICU length of stay. We also assess clinical outcomes as mortality, nosocomial infection, persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome – PICS, hospital length of stay and duration of mechanical ventilation. The second outcomes were nutritional status parameters and nutritional therapy details.

Clinical data

The diagnostic category, Pediatric Index of Mortality (PIM), [15] daily hydric balance (mL/kg/day), PICU and hospital length of stay (in days), 60-day mortality, the occurrence of hospital-acquired infection [16], ventilator-associated pneumonia and duration of invasive mechanical ventilation in the PICU were record. Based on previous study of our group, PICS was defined as PICU LOS >14 days; C-reactive protein >10.0 mg/L; lymphocytes <25%; reduction of MUAC.

Anthropometric, phase angle, and laboratorial parameters

Weight and height were measured and the z scores for body mass index-for-age (BMI/A) was calculated with World Health Organization (WHO) Anthro or WHO AnthroPlus software (Geneva, Switzerland). The BMI/A < -1 z-score was classified as risk/undernutrition. In addition, the mid upper arm circumference (MUAC) and triceps skinfold thickness (TSF) were assessed. BMI/A, MUAC and TSF deterioration were defined as a reduction of at least 2% within 5 days of PICU admission. Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) was performed [17] with a single frequency tetrapolar Biodynamics analyzer model 310 (Biodynamics Corp®, Seattle, WA) and the phase angle was obtained. [18] Blood lymphocytes and serum albumin (g/dL), and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) (mg/dL) were determined.

Nutrition therapy

Details of nutrition therapy, from the nursing record, were collected daily until the discharge of the PICU, and it included time to initiate nutrition, prescribed energy and protein goals, and actual energy and protein intake. Early nutrition therapy was considered when enteral nutrition was initiated within the first 24 hours after PICU admission.

Statistical analysis

Statistical data analysis were performed by STATA 11.0 (Stata Corporation®, College Station, Texas, EUA). Categorical variables were described in absolute values, frequency and 95% confidence interval (95% CI). Quantitative variables were reported as median and interquartile range (IQR). For the comparison between clinical characteristics, nutritional status and nutritional therapy between the intervention and control groups, Kruskal-Wallis and chi-square of Fisher were applied. Considering that clinical and demographic characteristics of the three groups at baseline were not different (Table 1), and there was no difference between the 2 PICUS (data not shown), the interventions groups were combined for the analysis. To compare variables before and after the intervention, it was used Wilcoxon, and to compare the characteristics between the two groups, Mann-Whitney was applied. A logistic regression and Cox's regression, adjusted for PIM2, sex and age, were applied to test the association of being in the intervention group and the outcomes of interest. In addition, once a few patients in the control group received protein module, we performed an analysis to evaluate the impact of protein supplementation, regardless the group that the patients were allocated, on the outcomes. For all analyses, the value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Patients characteristics

Over the study period, in both PICUs, 472 patients were screened for eligibility of which 101 were eligible, and 40 consenting patients were enrolled and randomized (Figure 2). Among these patients, 5 were lost of follow up due to PICU discharge within 5 days, remaining 35 patients for analysis.

Nutritional therapy

Among the 35 patients who completed the study, early enteral nutrition (within 24 h) was observed in 74.2% ($n=26$). The mean of energy delivery within the first 5 days was 52.6 (IQR 35.1; 60.9) kcal/kg/day in the intervention group and 45.9 (IQR 26.1; 63.3) in the control group ($p = 0.651$). Although 86.9% of the patients in the intervention group received protein supplement, while only 33.3% in the control group used it, there were no difference in total protein delivery, in the first 5 days, between the groups (intervention group: 1.41

g/kg/day IQR 1.30; 1.85, control group: 1.25 IQR 0.75; 2.06 g/kg/day, $p = 0.209$) (Supplementary Table 1).

Energy and protein intake on days 1–5, for both groups, are illustrated in Figure 2. Regarding energy intake, there was no difference between the groups. Protein intake were significantly higher ($p=0.004$) on day 4 in patients in the intervention group compared to the control group (2.25 g/kg/day IQR 1.93; 2.85 versus 1.44 g/kg/day IQR 0.67; 2.14). On day 4, it was observed a significantly ($p=0.049$) higher prevalence of enteral nutrition interruption in the control group (50%) compared to intervention group (16%).

Phase angle, anthropometric and laboratorial parameters

There were no significant differences between the 2 groups in phase angle or in any anthropometric or laboratory variables during the study (Supplementary Table 2). Protein supplementation, regardless the group (intervention vs control), was not associated with anthropometric variables deterioration and albumin (Table 2).

Clinical outcomes

PICS was observed in only 1 patient (2.5%). The overall mortality was 5%. There was no difference in clinical outcomes between the groups (Table 1). After adjustment for sex, age and PIM2, patients in the intervention group did not show significantly lower chance of PICU discharge, hospital discharge and extubation (Table 3). In addition, protein supplementation, regardless the group, was not associated with clinical outcomes (Table 3)

Discussion

During the catabolic state, nutritional strategies in order to minimize further nutritional deterioration is recommended. Nonpharmacological therapies, such as adequate nutrition therapy, may reduce the muscle loss, improve strength and function, and, therefore, clinical outcomes.[19, 20] Enteral nutrition interruption for non avoidable reasons, such as procedures, gastrointestinal bleeding, enterocutaneous fistula, and surgery may also be considered as sign of feeding intolerance. A strategy to compensate for the time of enteral nutrition is interrupted, and improve energy and protein intake, is the early introduction of protein modular.[21] In this multicenter, pragmatic RCT, conducted with critically ill children, clinical and nutritional outcomes were not different between intervention and control group

However, it was not observed higher amount of protein intake in the interventions group in comparison to the control group.

Our study population was characterized by a lower median age (4.9 months) compared to a previous study conducted in our center (21.1 months)[22] and to an international multicenter cohort study (4.5 years).[8] This is important since younger children present differences regarding clinical outcomes. It has been shown that in a subset of critically ill children with influenza A, age < 24 months was associated with poorer outcome.[23] Moreover, a study with acute bronchiolitis infections showed that younger children were more likely to be admitted to the PICU with severe disease.[24]

Another important consideration is that there was a high incidence of early enteral nutrition, in both groups. Different result was found in a study in Turkey, with 95 critically ill children (4 ± 4.7 years old), in which enteral nutrition was initiated in 47.4% of patients within 24 h after PICU admission. In many patients, the delay was without an evidence-based reason. In addition, it was observed that patients receiving more than 25% of the energy requirement within 48 h was independent significant predictor of mortality. [25]

The exactly amount of protein intake for critically ill patients remains controversial.[26] Besides the total amount of protein, the route of protein intake may be associated with differences in clinical outcomes. In our study, some patients did not achieve the protein goal in 5 days, which could have been seen with parenteral nutrition. According to the ASPEN recommendation, enteral nutrition should be the first-choice for patients without impairment in the gastrointestinal tract. The role of supplemental parenteral nutrition to enhance energy delivery is not known.[6] In the PEPaNIC study, it was observed that withholding parenteral nutrition for 1 week compared to early parenteral nutrition was associated with superior clinical outcomes.[27] Therefore, parenteral nutrition in addition to enteral nutrition is recommended only after evaluating the nutritional status and nutritional therapy delivery. The priority should be the initiation with enteral nutrition and advancing it as much as feasible.[28]

Similarly to protein amount, the optimal protein structure has not been defined. Considering that there is no evidence of any benefits of oligomeric enteral nutrition formula on tolerance or diarrhea, and the higher costs of hydrolyzed protein feeds, polymeric formula is the main structure of enteral nutrition that should be prescribed. [26, 29] In our study it was not observed differences between supplementation with polymeric or oligomeric protein. Although it may be due to the small

sample size, it reinforces the hypothesis that oligomeric is not superior to polymeric structure in critically ill children.

Since the protein content of the pediatric formulas commonly used in PICU are not adequate to achieve the protein recommendation in critically ill children, enteral protein modules are often used to achieve higher protein intake. [10, 30-32] Therefore, our hypothesis was that protein supplementation, in addition to enteral nutrition, would improve protein delivery, nutritional status and clinical outcomes. However, although in a pilot study a difference in protein intake between the groups was observed,[13] in this study, this difference was not detected. Actually, the study was interrupted in one center by no difference between the arms due to hospital protocol change, which lead to higher amount of protein intake in the control group. The four patients in the control group that received protein module were admitted due to respiratory insufficient and received pediatric formulas (data not shown). The literature shows that the implementation of an enteral nutrition protocol improve energy and protein delivery.[33] Different result was observed in a previous study, in which the addition of 1.1 g protein/100 mL milk for 5 days to enteral nutrition in critically ill children, the nitrogen balance became positive in the intervention group, but remained negative in the control group. Also, the intervention group received higher protein delivery in comparison to control group (1.5 IQR 1.3; 2.1 versus 3.1 IQR 2.6; 3.4 g/kg/day).[34]

Furthermore, protein supplementation, in our study, was not associated with nutrition status after 5 days of admission and at PICU and hospital discharge. Besides the fact that the groups received similarly amount of protein, critically ill patients are at risk of micronutrient deficiency that may lead to poor outcomes.[35] Therefore, there are other factors, such as zinc and selenium,[36] that were not assessed in this study, which may affect clinical outcomes. Another important factor is the heterogeneity of the population. Our study included surgical and medical patients. However, nutritional therapy protocols should be individualized o each patient condition. Future studies should emphasize in one condition in order to minimize this bias. In addition, nutritional status at admission is associated with poor outcomes.[22] However, due to the small sample size, a stratified analysis was not possible. Moreover, a higher dose of protein intake than recommended by ASPEN may have an impact on nutrition status. Furthermore, protein supplementation is an intervention designated to increase protein balance; however protein quality is usually overlooked and it might influence the outcomes. Leucine has a potential to reduce

muscle protein breakdown, and is an insulin secretagogue and a potent activator of the mTOR signaling pathway. [37] Whey protein is a richer source of leucine and branched chain amino acids, and it has been shown to have a greater postprandial muscle protein synthetic response comparing to casein or soy protein.[38] Despite the poor evidence destined to pediatric or adult critically ill patients, it has been suggested that enteral formulas with whey protein (rich in leucine) should be prioritized to formulas containing casein and soy, due to its greater potential to promote muscle synthesis.[39] However, the amino acid content of the protein supplements or the enteral formulas used in this population, in order to confirm the amount of leucine, were not evaluated.

In addition, extra amount of protein could lead to kidney impairment, especially in acute kidney injury. However, in a retrospective study with 520 critically ill children, protein intake $\geq 80\%$ of estimated requirement, after adjustment for severity of illness, was not significantly: The protein content of current pediatric formulas is not adequate to achieve recommended delivery in critically ill children associated with persistent acute kidney injury. These results may suggest that protein intake is not associated with the delay of renal recovery. [40]

Another concern regarding protein supplementation is the addition of modular protein supplements to standard formula may alter its osmolality, with the risk of diarrhea and abdominal distention. [41] However, our group in a previous study demonstrated that additional protein supplementation of whey protein increased osmolality by 23.5 mOsm/L per 0.5-g increment, up to a maximum of 605 mOsm/L. Therefore, osmolality of the protein supplemented formulas is unlikely to be a barrier to tolerance of feedings. [32] Moreover, in our study the median of non-protein calories to nitrogen ratio offered by enteral nutrition in the control group was 190.9 (IQR 166.6; 234.6), higher than the recommendation for critically ill children. To reduce the potential complications associated with overfeeding, for critically ill children, it is recommended an increase in protein intake and non-protein calories to nitrogen ratio of 150:1 to 80:1.[42, 43] However, our protocol included strategy to enhance protein intake, but did not interfere in energy intake. Therefore, patients might have received more energy than necessary, limiting our results.

Our study has several limitations. Some differences might not have been detected due to the small sample size, mainly due to the restricted eligibility criteria. The inclusion and exclusion criteria could

be modified in a larger study in order to include more patients. However, the study was conducted in two reference centers for treatment of critically ill children in Brazil. The determination of the energy requirement, due to the high cost of indirect calorimetry, was evaluated by the Schofield predictive equation. The period of 5 days of intervention might be not enough to observe differences in the outcomes. In addition, prealbumin and bioelectrical impedance were not feasible [13], and therefore the anthropometric parameters used for muscle mass assessment were fragile and have some limitations. Future studies using ultrasound might be more appropriated for this population. The interventions groups did not achieve a higher amount of protein intake and it was a non blinded study, due to the hospital routine. This was a pragmatic study, and therefore, it did not intend to modify the routine of the PICUs. Long-term outcomes, as quality of life after hospital discharge, were not evaluated.

Conclusion

In this RCT, the interventions groups did not achieve a higher amount of protein intake in comparison to standard care. Protein supplementation was not associated with clinical outcomes. In the past few years, in addition to mortality and morbidity during the critical illness, it has been seen a concern to rehabilitation, functional outcomes, and quality of life. Consequently, strategies to enhance the anabolism and to reduce the muscle loss may improve the recovery and long-term outcomes.[20] Future studies should evaluate not only clinical outcomes but long term outcomes as well. More studies are necessary to confirm the impact of a high protein dose on clinical outcomes, nutritional status, and long-term health consequences, especially in malnourished critically ill children.

References

1. De Cosmi V, Milani GP, Mazzocchi A, D'Oria V, Silano M, Calderini E, Agostoni C: The Metabolic Response to Stress and Infection in Critically Ill Children: The Opportunity of an Individualized Approach. *Nutrients* 2017, 9.
2. Fullerton BS, Sparks EA, Khan FA, Fisher JG, Anzaldi R, Scoville MR, Yu YM, Wagner DA, Jaksic T, Mehta NM: Whole Body Protein Turnover and Net Protein Balance After Pediatric Thoracic Surgery: A Noninvasive Single-Dose ¹⁵N Glycine Stable Isotope Protocol With End-Product Enrichment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016.

3. Wandrag L, Brett SJ, Frost G, Hickson M: Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2015, 28:313-330.
4. Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, Duggan CP, Heyland DK: Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015, 102:199-206.
5. Coss-Bu JA, Hamilton-Reeves J, Patel JJ, Morris CR, Hurt RT: Protein Requirements of the Critically Ill Pediatric Patient. *Nutr Clin Pract* 2017, 32:128S-141S.
6. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, McKeever L, Hall AM, Goday PS, Braunschweig C: Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017:148607117711387.
7. Mara J, Gentles E, Alfheaid HA, Diamantidi K, Spenceley N, Davidson M, Young D, Gerasimidis K: An evaluation of enteral nutrition practices and nutritional provision in children during the entire length of stay in critical care. *Bmc Pediatrics* 2014, 14.
8. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, Wang M, Day A, Duggan CP, Heyland DK: Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children-An international multicenter cohort study. *Critical Care Medicine* 2012, 40:2204-2211.
9. Moreno YM, Hauschild DB, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM: Problems With Optimal Energy and Protein Delivery in the Pediatric Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract* 2016, 31:673-680.
10. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, et al: Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2016, 40:159-211.
11. Davis A, Baker S: The use of modular nutrients in pediatrics. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996, 20:228-236.
12. Schulz KF, Altman DG, Moher D: CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010, 8:18.

13. Hauschild; DB, Oliveira; LDA, Farias; MS, Barbosa; E, Bresolin; NL, Mehta; NM, Moreno YMF: Enteral protein supplementation in critically ill children: a randomized controlled pilot and feasibility study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018, X:XX-XX.
14. Mehta NM, Compher C, Directors AB: ASPEN Clinical Guidelines: Nutrition Support of the Critically Ill Child. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2009, 33:260-276.
15. Slater A, Shann F, Pearson G: PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003, 29:278-285.
16. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA: CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008, 36:309-332.
17. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, et al: Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004, 23:1430-1453.
18. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF: Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988, 48:16-23.
19. Wolfe RR: The 2017 Sir David P Cuthbertson lecture. Amino acids and muscle protein metabolism in critical care. *Clin Nutr* 2017.
20. Mehta NM: The Quest to Preserve Muscle Mass-Lessons From Pediatric Burn Injury. *Pediatr Crit Care Med* 2017, 18:1186-1187.
21. Kozeniecki M, Pitts H, Patel JJ: Barriers and Solutions to Delivery of Intensive Care Unit Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract* 2018, 33:8-15.
22. Grippa RB, Silva PS, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM, Moreno YM: Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. *Nutrition* 2017, 33:91-95.
23. Torres SF, Iolster T, Schnitzler EJ, Farias JA, Bordogna AC, Rufach D, Montes MJ, Siaba AJ, Rodriguez MG, Jabornisky R, et al: High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2012, 13:e78-83.
24. Sala KA, Moore A, Desai S, Welch K, Bhandari S, Carroll CL: Factors associated with disease severity in children with bronchiolitis. *J Asthma* 2015, 52:268-272.
25. Bagci S, Keles E, Girgin F, Yildizdas DR, Horoz OO, Yalindag N, Tanyildiz M, Bayrakci B, Kalkan G, Akyildiz BN, et al: Early initiated feeding versus early reached target enteral nutrition in critically ill children: An observational study in paediatric intensive care units in Turkey. *J Paediatr Child Health* 2017.

26. Jakob SM, Bütikofer L, Berger D, Coslovsky M, Takala J: A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient—the SPIRIT trial. *Critical Care* 2017, 21:140.
27. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Debaveye Y, Vlasselaers D, Desmet L, Casaer MP, et al: Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med* 2016, 374:1111-1122.
28. Koletzko B, Goulet O, Jochum F, Shamir R: Use of parenteral nutrition in the pediatric ICU: should we panic because of PEPaNIC? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017, 20:201-203.
29. van Zanten ARH, Elke G: Hydrolysed protein enteral nutrition is not superior to polymeric whole protein feeding with regard to gastrointestinal feeding tolerance and feeding adequacy. *Crit Care* 2017, 21:232.
30. Sion-Sarid R, Cohen J, Houry Z, Singer P: Indirect calorimetry: a guide for optimizing nutritional support in the critically ill child. *Nutrition* 2013, 29:1094-1099.
31. van Zanten AR: Should We Increase Protein Delivery During Critical Illness? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016, 40:756-762.
32. Moreno YMF, Hauschild DB, Martins MD, Bechard LJ, Mehta NM: Feasibility of Enteral Protein Supplementation in Critically Ill Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018, 42:61-70.
33. Meyer R, Harrison S, Sargent S, Ramnarayan P, Habibi P, Labadarios D: The impact of enteral feeding protocols on nutritional support in critically ill children. *J Hum Nutr Diet* 2009, 22:428-436.
34. Botran M, Lopez-Herce J, Mencia S, Urbano J, Solana MJ, Garcia A: Enteral nutrition in the critically ill child: comparison of standard and protein-enriched diets. *J Pediatr* 2011, 159:27-32 e21.
35. Dao DT, Anez-Bustillos L, Cho BS, Li Z, Puder M, Gura KM: Assessment of Micronutrient Status in Critically Ill Children: Challenges and Opportunities. *Nutrients* 2017, 9.
36. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Berger J, Meert KL, Anand KJS, Zimmerman J, Newth CJL, Harrison R, Burr J, et al: The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatric Critical Care Medicine* 2012, 13:165-173.
37. Paddon-Jones D, Coss-Bu JA, Morris CR, Phillips SM, Wernerman J: Variation in Protein Origin and Utilization: Research and Clinical Application. *Nutr Clin Pract* 2017, 32:48S-57S.

38. Marik PE: Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care* 2015, 5:51.
39. Hooper MH, Marik PE: Controversies and Misconceptions in Intensive Care Unit Nutrition. *Clin Chest Med* 2015, 36:409-418.
40. Kyle UG, Akcan-Arikan A, Silva JC, Goldsworthy M, Shekerdemian LS, Coss-Bu JA: Protein Feeding in Pediatric Acute Kidney Injury Is Not Associated With a Delay in Renal Recovery. *J Ren Nutr* 2017, 27:8-15.
41. Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR: Strategies to manage gastrointestinal symptoms complicating enteral feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009, 33:21-26.
42. Leite HP, Iglesias SB, Faria CM, Ikeda AM, de Albuquerque MP, de Carvalho WB: Evolution of the nutritional support pattern in pediatric intensive care. *Sao Paulo Med J* 1998, 116:1606-1612.
43. Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, Papassotiriou I, Hatzis T: Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2005, 21:799-807.

Tables and Figures

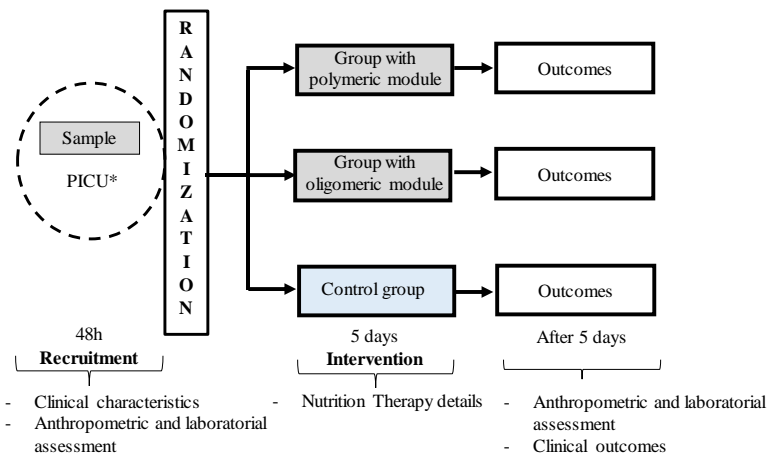


Figure 1 – Research protocol.

*From Joana de Gusmão Children’s Hospital, in Florianópolis, and Child’s Hospital, in São Paulo, Brazil. PICU: Pediatric Intensive Care Unit

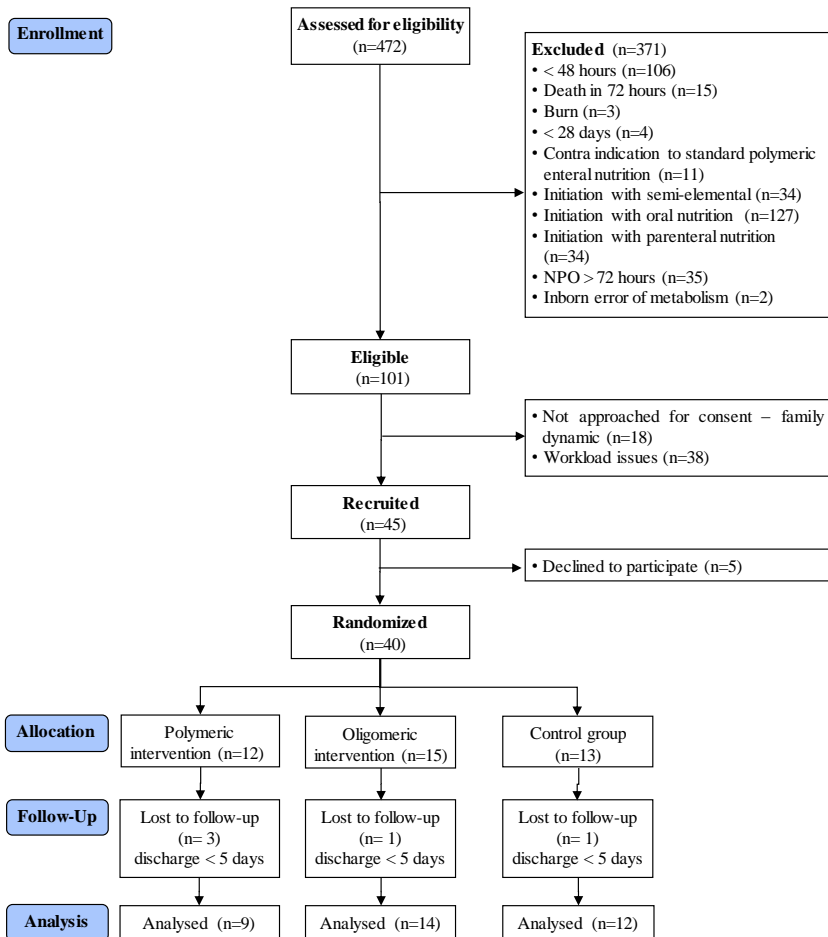


Figure 2 - Recruitment Flowchart.

NPO: *nil per os*;

Table 1 – Baseline characteristics and clinical outcomes of the critically ill children (continue)

Variable	Total	Polymeric	Oligomeric	Control	p-value
	Median [IQR]/ n (%)	Median [IQR]/n (%)	Median [IQR]/n (%)	Median [IQR]/n (%)	
N	40	12	15	13	-
Baseline characteristics					
Sex (male)	22 (55.0)	4 (33.3%)	9 (60.0)	9 (69.2)	0.175 ¹
Age (months)	4.9 [2.0; 14.0]	4.1 [2.3; 17.4]	3.7 [1.7; 13.5]	7.7 [3.4; 12.9]	0.864 ²
Prematurity n=36	10 (27.8)	4 (36.4)	4 (28.6)	2 (18.2)	0.737 ³
PIM2 (%)	3.6 [1.7; 12.3]	3.2 [1.5; 12.7]	2.6 [1.5; 18.8]	4.1 [1.9; 7.9]	0.920 ²
Diagnostic					
Medical	35 (87.5)	9 (75.0)	14 (93.3)	12 (92.3)	0.410 ³
Surgical	5 (12.5)	3 (25.0)	1 (6.7)	1 (7.7)	

Table 1 – Baseline characteristics and clinical outcomes of the critically ill children (continue)

Variable	Total	Polymeric	Oligomeric	Control	p-value
	Median [IQR]/ n (%)	Median [IQR]/n (%)	Median [IQR]/n (%)	Median [IQR]/n (%)	
Nutritional status					
z-BMI/A	-0.51 [-1.66; 1.07]	-0.51 [-1.80; 1.84]	-0.35 [-1.10; 0.85]	-1.36 [-1.70; 1.03]	0.937 ²
Risk/Undernutrition ⁴ n (%)	15 (37.5)	4 (33.3)	4 (26.7)	7 (46.7)	0.357 ³
MUAC (cm) n=36	12.8 [11.1; 14.4]	14.3 [11.5; 16.0]	12.5 [11.2; 14.0]	12.7 [10.9; 14.0]	0.689 ²
Clinical Outcomes					
Overall mortality	2 (5.0)	1 (8.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	-
Nosocomial infection	10 (25.0)	3 (25.0)	3 (20.0)	4 (32.5)	0.899 ³
Duration of MV (days) n=36	7 [4; 12]	4 [4; 14]	8 [4; 11]	7 [4; 10]	0.937 ²
Hospital LOS (days)	22.5 [11.0; 31.0]	18.0 [10.5; 26.5]	25.0 [16.0; 31.0]	20.0 [12.0; 31.0]	0.604 ³
PICU LOS (days)	8.0 [6.0; 17.0]	6.0 [4.5; 16.0]	8.5 [8.0; 15.0]	9.0 [6.0; 19.0]	0.257 ³
PICS	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.69)	-

¹ Chi square test ² Kruskal Wallis ³ Fisher test ⁴ z-BMI/A < -1 z-score. IQR: interquartile range; PIM: Pediatric Index of Mortality; BMI/A: body mass index for age; MUAC: mid upper arm circumference; LOS: length of stay; PICU: pediatric intensive care unit; PICS: Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome

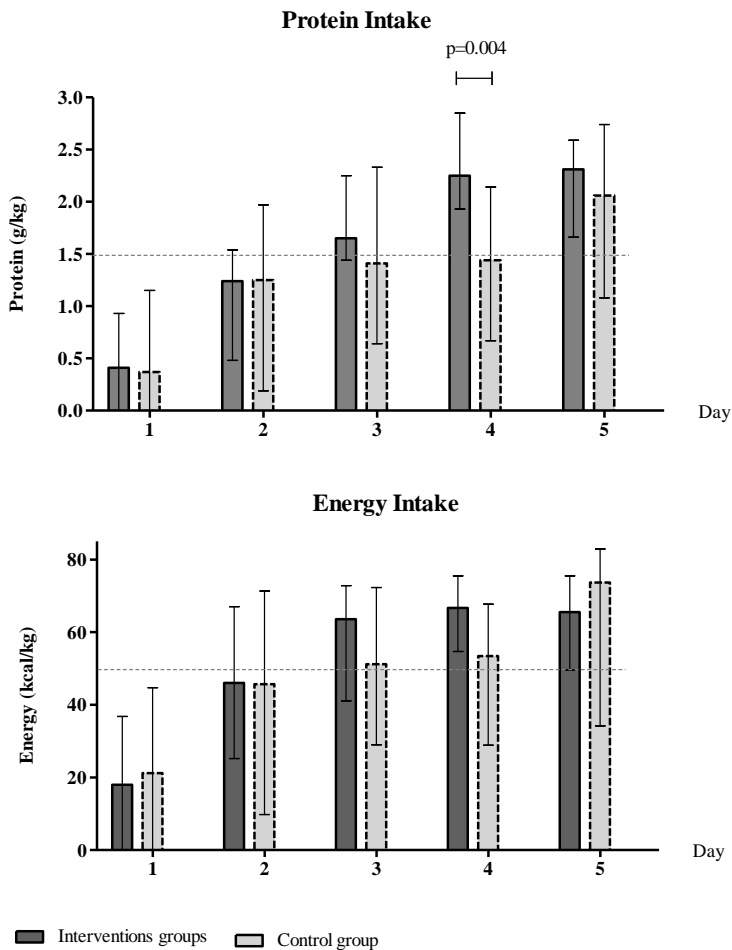


Figure 2 – Energy and Protein intake on days 1-5. Data are presented as median with error bars representing interquartile range. Dotted lines represent population reference for energy (Schofield) and protein (ASPEN, 2017). Mann-Whitney test

Table 2 – Effect of protein intake on nutritional status in critically ill children (continue)

Variables	N (%)	Crude Odds Ratio (CI 95%)	p-value	Adjusted ¹ Odds Ratio (CI 95%)	p-value¹	Adjusted ² Odds Ratio (CI 95%)	p-value¹
<i>Intervention x Control</i> ³							
Anthropometric deterioration after 5 days							
BMI/A	16 (57.1)	0.33 (0.06; 1.71)	0.187	0.36 (0.07; 2.03)	0.251	0.31 (0.04; 2.09)	0.229
MUAC	9 (31.1)	0.73 (0.14; 3.65)	0.701	0.70 (0.11; 4.15)	0.697	0.70 (0.12; 4.17)	0.695
TSF	8 (42.1)	0.10 (0.00; 1.19)	0.069	0.10 (0.01; 1.28)	0.078	0.01 (0.00; 1.99)	0.089
Phase angle	7 (63.6)	5.9 (0.33; 107.44)	0.224	569 (0.20; 160.93)	0.308	5.53 (0.19; 159.62)	0.319
Anthropometric deterioration at PICU discharge							
BMI/A	20 (69.0)	0.28 (0.04; 1.72)	0.172	0.23 (0.03; 1.68)	0.147	0.23 (0.03; 1.69)	0.148
MUAC	23 (79.3)	0.78 (0.18; 5.16)	0.795	0.96 (0.11; 8.10)	0.974	0.78 (0.09; 7.00)	0.825
Laboratory parameter after 5 days							
Albumin (< 3 g/dL)	9 (45.0)	1.67 (0.27; 10.33)	0.583	1.73 (0.24; 12.49)	0.584	2.37 (0.23; 24.09)	0.466

Table 2 – Effect of protein intake on nutritional status in critically ill children (conclusion)

Variables	N (%)	Crude Odds Ratio (CI 95%)	p-value	Adjusted ¹ Odds Ratio (CI 95%)	p-value ¹	Adjusted ² Odds Ratio (CI 95%)	p-value ¹
<i>Protein supplementation x No supplementation⁴</i>							
Anthropometric deterioration after 5 days							
BMI/A	16 (57.1)	0.33 (0.05; 2.07)	0.238	0.34 (0.04; 2.60)	0.300	0.13 (0.01; 1.91)	0.141
MUAC	9 (31.1)	0.21 (0.03; 1.19)	0.078	0.34 (0.05; 2.22)	0.263	0.35 (0.05; 2.31)	0.278
TSF	8 (42.1)	0.37 (0.04; 3.01)	0.353	0.44 (0.03; 6.00)	0.542	0.16 (0.01;3.53)	0.245
Anthropometric deterioration at PICU discharge							
BMI/A	20 (69.0)	0.19 (0.02; 1.80)	0.147	0.08 (0.00;1.99)	0.122	0.07 (0.00; 1.88)	0.114
MUAC	23 (79.3)	-	-	-	-	-	-
Laboratory parameter after 5 days							
Albumin (< 3 g/dL)	9 (45.0)	1.14 (0.18; 7.28)	0.888	0.56 (0.06; 5.00)	0.606	0.38 (0.03; 5.35)	0.473

PIM: Pediatric Index of Mortality; BMI: body mass index; TSF: triceps skinfold thickness

Deterioration: reduction of > 2% ¹ Adjusted for age and PIM 2 ²Adjusted for age, PIM 2 and fluid balance (mL/kg/day) in the first 5 days of admission

³ Group allocated in the intervention versus control ⁴ Group that received protein supplementation, regardless the randomization allocation versus no supplementation with protein module

Table 3 – Cox regression of clinical outcomes and intervention with protein supplementation (intervention group) in critically ill children

Variables	Crude		Adjusted ¹		Adjusted ²	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
<i>Intervention x Control</i> ³						
PICU LOS (days)	0.86 (0.43; 1.73)	0.684	1.18 (0.56; 2.45)	0.660	1.20 (0.57; 2.52)	0.620
Hospital LOS (days)	0.92 (0.47; 1.83)	0.825	1.02 (0.51; 2.05)	0.944	0.99 (0.49; 1.98)	0.976
Duration MV (n=36)	0.87 (0.43; 1.74)	0.696	1.32 (0.60; 2.92)	0.485	1.32 (0.60; 2.92)	0.487
<i>Protein supplementation x No supplementation</i> ⁴						
PICU LOS (days)	0.67 (0.33; 1.34)	0.262	0.84 (0.37; 1.89)	0.683	0.82 (0.37; 1.83)	0.626
Hospital LOS (days)	0.78 (0.39; 1.54)	0.473	0.88 (0.42; 1.84)	0.736	0.74 (0.35; 1.58)	0.438
Duration MV (n=36)	0.82 (0.41; 1.65)	0.584	1.22 (0.52; 2.87)	0.652	1.20 (0.51; 2.84)	0.674

¹ Adjusted for age and PIM ; ² Adjusted for age, PIM 2 and fluid balance (mL/kg/day) in the first 5 days of admission ³ Group allocated in the intervention versus control ⁴ Group that received protein supplementation, regardless the randomization allocation versus no supplementation with protein module

PIM: Pediatric Index of Mortality; LOS: length of stay; PICU: pediatric intensive care unit; MV: mechanical ventilation; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

Supplementary Table

Supplementary Table 1– Nutrition therapy characteristics of the population on mechanical ventilation and enteral nutrition

Variables	Intervention N=23	Control N=12	p-value
Early EN (within 24 h) n (%)	19 (82.6)	7 (58.3)	0.220 ¹
<i>EN delivery</i>			
Prescribed energy (kcal/kg/day)	53.4 (36.6; 62.5)	52.5 (32.3; 66.4)	0.972 ²
Actual energy intake (kcal/kg/day)	52.6 (35.1; 60.9)	45.9 (26.1; 63.3)	0.651 ²
Energy adequacy (%)	93.7 (68.6; 126.0)	116.5 (63.1; 137.7)	0.889 ²
Prescribed protein (g/kg/day)	1.45 (1.33; 1.93)	1.32 (0.92; 2.29)	0.404 ²
Actual protein intake (g/kg/day)	1.41 (1.30; 1.85)	1.25 (0.75; 2.06)	0.209 ²
Protein adequacy (%)	51.7 (43.8; 70.6)	42.3 (30.2; 68.8)	0.224 ²
Prescribed volume intake (mL/kg/day)	60.5 (46.5; 87.0)	66.9 (39.4; 93.0)	0.986 ²
Actual volume intake (mL/kg/day)	55.1 (46.0; 81.9)	58.9 (31.7; 84.8)	0.781 ²
Volume adequacy (%)	56.9 (48.2; 81.9)	58.9 (39.1; 84.8)	0.728 ²
<i>EN formulas characteristics</i>			
Amount of energy (kcal/100mL)	80.6 (68.6; 100.0)	82.0 (70.0; 100.0)	0.861 ²
Amount of protein (g/100mL)	2.65 (2.19; 3.21)	2.48 (1.99; 2.55)	0.118 ²
Non protein calorie to nitrogen ratio	190.9 (166.6; 234.6)	209.5 (173.1; 253.1)	0.626 ²

¹ Fisher; ² Mann-Whitney; EN: enteral nutrition

Supplementary Table 2 – Anthropometric and laboratory outcomes in included patients

Variables	N	Intervention (N=23)	Control (N=12)	p-value ¹
<i>Anthropometric parameters</i>				
BMI/A (z-score)				
Baseline	29	-0.03 (-1.10; 1.12)	-1.36 (-1.70; 1.81)	0.621
After	29	0.07 (-1.25; 0.91)	0.22 (-1.34; 1.71)	0.621
intervention				
p-value ²		0.931	0.183	
MUAC (cm)				
Baseline	28	12.5 (11.5; 14.2)	12.5 (10.8; 14.1)	0.925
After	28	13.0 (11.5; 14.8)	13.0 (11.0; 13.7)	0.946
intervention				
p-value ²		0.849	0.714	
TSF (mm)				
Baseline	19	8.0 (5.0; 8.0)	10.0 (6.0; 10.0)	0.188
After	19	7.0 (6.0; 8.0)	7.0 (6.0; 9.0)	0.778
intervention				
p-value ²		0.822	0.056	
Phase angle (°)				
Baseline	11	3.8 (3.0; 8.4)	3.4 (0.9; 5.5)	0.414
After	11	4.1 (2.5; 6.3)	3.6 (2.9; 4.0)	0.408
intervention				
p-value ²		0.262	0.593	
<i>Laboratory parameter</i>				
Albumin (g/dL)				
Baseline	20	3.5 (3.0; 3.8)	3.2 (2.7; 3.7)	0.199
After	20	3.0 (2.4; 3.8)	3.2 (2.7; 3.5)	0.757
intervention				
p-value ²		0.099	1.000	

¹ Mann-Whitney; ² Wilcoxon paired test; BMI: body mass index; MUAC: mid upper arm circumference; TSF: triceps skinfold thickness.

6.5 LIMITAÇÕES

Dentre as limitações do estudo, destaca-se a dificuldade de aferição das medidas antropométricas, o que pode comprometer a avaliação do estado nutricional. Ainda, ressalta-se que tendo em vista o elevado custo da calorimetria indireta, a determinação do gasto energético foi avaliada por meio de equação preditora. Ainda, as medidas de desfechos não refletem adequadamente alterações de massa muscular. O balanço nitrogenado apresenta limitações enquanto instrumento de monitoramento das necessidades proteicas. No entanto, o método de aminoácido marcado não foi viável no presente estudo em decorrência da logística e do elevado valor financeiro. Também se deve considerar que foi um estudo não cego, em decorrência da logística e da rotina hospitalar, e as interrupções da terapia nutricional por motivos não relacionados à pesquisa, o que pode ter comprometido a oferta proteica dos pacientes. Além disso, o estudo foi interrompido em um dos centros por não haver diferença entre os braços devido à mudança do protocolo de terapia nutricional do serviço, durante a execução da pesquisa, o que levou ao aumento da oferta de proteína no grupo controle. Ainda, a meta proteica baseada nas recomendações da ASPEN 2009, e o tempo curto de avaliação da intervenção, de apenas 5 dias, pode não ser suficiente para alcançar balanço proteico positivo em pacientes pediátricos graves.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo objetivou-se avaliar o efeito da suplementação proteica nos parâmetros do estado nutricional, incidência de PICS e desfechos clínicos. Para tal, a presente tese foi composta de três etapas, das quais, chegaram-se as seguintes conclusões:

- De acordo com revisão sistemática da literatura, a ingestão média diária total de proteína acima de 1,1 g/kg/dia, especialmente acima de 1,5 g/kg/dia, foi associada ao balanço proteico positivo e menor mortalidade em pacientes pediátricos graves. Não foram identificados estudos para definição de estrutura de proteína ideal;
- A partir de um estudo observacional, longitudinal, com pacientes pediátricos graves, a PICS definida como tempo de UTIP > 14 dias; PCR > 10,0 mg/L; linfócitos < 25%; redução da CB esteve associado a maior chance de mortalidade e maior tempo de internação hospitalar e em ventilação mecânica;
- Em ECR piloto, realizado em uma UTIP, a suplementação de módulo proteico, polimérico ou oligomérico, foi seguro e bem tolerado. Embora a taxa de elegibilidade tenha sido pequena, os dados preliminares demonstraram que o ECR foi viável;
- Em ECR, realizado em duas UTIPs, o grupo intervenção de pacientes não apresentou maior ingestão proteica nos primeiros 5 dias quando comparado ao grupo controle. Não houve diferença entre os parâmetros antropométricos e laboratoriais entre pacientes do grupo intervenção e controle após 5 dias;
- Na população do ECR, apenas 1 paciente (2,5%) desenvolveu PICS, sendo esse paciente do grupo controle;
- A prevalência de mortalidade e infecção nosocomial, tempo de internação hospitalar e UTIP e tempo em ventilação mecânica não foi diferente entre os grupos de intervenção com módulo polimérico e oligomérico, e controle.

Assim, estudos futuros, com maior tamanho amostral, com meta proteica alta *versus* baixa, incluindo pacientes em terapia nutricional parenteral e enteral com fórmula oligomérica, são necessários. Ainda, deve-se considerar a inclusão de marcadores de massa muscular que sejam mais apropriados a essa população, como a avaliação do ultrassom. Por fim, sugere-se a elaboração de fórmulas enterais hiperproteicas destinadas a população pediátrica grave.

REFERÊNCIAS

ALDER ; LINDSELL ; WONG. The pediatric sepsis biomarker risk model: potential implications for sepsis therapy and biology. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 12, n. 7, p. 808-8016, 2014.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE. Guidelines for Developing Admission and Discharge Policies for the Pediatric Intensive Care Unit. **Pediatrics**, v. 103, n. 4, p. 840-2, 1999.

AMIB - ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA. **Censo AMIB 2016**. Disponível em: http://www.amib.com.br/pdf/Analise_de_Dados_v4_1.20.1095_AMIB_Atualizado_by_AM_24Fev17_TemplateAMIB.pdf > Acessado em 06 de abril de 2018.

ANGUS, D.C.; BARNATO, A.E.; LINDE-ZWIRBLE, W.T.; WEISSFELD, L.A., WATSON, R.S.; RICKERT, T.; RUBENFELD, G.D.; ROBERT WOOD JOHNSON FOUNDATION ICU END-OF-LIFE PEER GROUP. Use of intensive care at the end of life in the United States: an epidemiologic study. **Critical Care Medicine**, v.32, n.3, p.638-43, 2004.

AZEVEDO, Z.M.A. et al. Bioelectrical impedance parameters in critically ill children: Importance of reactance and resistance. **Clinical Nutrition**, v. 32, p.824-9, 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 Pediatrics**, v. 82, n. 7, p. 601-5, 2015.

BARBOSA, E.; MOREIRA, E.A.; GOES, J.E.; FAINTUCH, J. Pilot study with a glutamine-supplemented enteral formula in critically ill infants. **Revista do Hospital das Clínicas**, v.54, n.1, p. 21-4, 1999.

BARBOSA-SILVA, M.C.G.; BARROS, A.J.; WANG, J.; HEYMSFIELD, S.B.; PIERSON, R.N.Jr.. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.82, n.1, p.49-52, 2005.

BARBOSA-SILVA, M.C.G.; BARROS, A.J.D. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 8, p. 311–7, 2005.

BAUMGARTNER, R. N.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Bioelectric impedance phase angle and body composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 48, p. 16-43, 1988.

BECHARD, L.J.; DUGGAN, C.; TOUGER-DECKER, R.; PARROTT, J.S.; ROTHPLETZ-PUGLIA, P.; BYHAM-GRAY, L.; HEYLAND, D.; MEHTA, N.M. Nutritional Status Based on Body Mass Index Is Associated With Morbidity and Mortality in Mechanically Ventilated Critically Ill Children in the PICU. **Critical Care Medicine**, v. 44, n.8, p.1530-7, 2016.

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 Pediatrics**, v. 161, n.2, p. 333-9.e1, 2012.

BEKHIT, O.el S.; ALGAMEEL, A.A.; ELDASH, H.H. Application of pediatric index of mortality version 2: score in pediatric intensive care unit in an African developing country. **The Pan African Medicine Journal**, v. 11, n.17, p. 185, 2015.

BHARADWAJ, S.; Ginoya, S.; Tandon, P.; Gohel, T.D.; Guirguis, J.; Vallabh, H.; Jevann, A.; Hanouneh, I. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. **Gastroenterology Report**, v. 4, n. 4, p. 272-80, 2016.

BOCKENKAMPA, B.; JOUVETA, P.; ARSENAULTA, V.; BEAUSÉJOURC, M.; PELLETIERA, V.A. Assessment of calories prescribed and delivered to critically ill children. **The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, v. 4, p. 172-5, 2009.

BOEDDHA, N.P. SCHLAPBACH, L.J.; DRIESSEN, G.J.; HERBERG, J.A.; RIVERO-CALLE, I.; CEBEY-LÓPEZ, M., EUCLIDS consortium. Mortality and morbidity in community acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). **Critical Care**, v. 22, n.1, p. 143, 2018.

BOONEN, E.; van den BERGHE, G. Endocrine Responses to Critical Illness: Novel Insights and Therapeutic Implications. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.99, n.5, p. 1569–82, 2014.

BOSY-WESTPHAL, A.; DANIELZIK, S.; DÖRHÖFER, R.P.; LATER, W.; WIESE, S.; MÜLLER, M.J. Phase Angle From Bioelectrical Impedance Analysis: Population Reference Values by Age, Sex, and Body Mass Index. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 30, n. 4, p. 309-16, 2006.

BOTRÁN, M.; LÓPEZ-HERCE, J.; MENCÍA, S.; URBANO, J.; SOLANA, M.J.; GARCÍA, A. Enteral nutrition in the critically ill child: comparison of standard and protein-enriched diets. **The Journal of Pediatrics**, v. 159, n.1, p. 27-32, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. **Resolução RDC nº 63 de 6 de julho de 2000**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Enteral.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. **Resolução RDC nº 7, de 24 de fevereiro de 2010**. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências.

BRASIL. **Portaria nº 466, de 04 de Junho de 1998**. Proposta de Portaria que estabelece o Regulamento Técnico para o Funcionamento dos Serviços de Tratamento Intensivo e sua respectiva classificação de acordo com o grau de complexidade, capacidade de atendimento e grau de risco inerente ao tipo de atendimento prestado.

BRIASSOULIS, G.; BRIASSOULI, E.; TAVLADAKI, T.; ILIA, S.; 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 Medicine**, v. 40, n. 1, p. 120-2, 2014.

BRIASSOULIS, G.; FILIPPOU, O.; HATZI, E.; PAPASSOTIRIOU, I.; HATZIS T. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. **Nutrition**, v. 21, n. 7-8, p. 799-807, 2005.

BRIASSOULIS, G.; TSORVA, A.; ZAVRAS, N.; HATZIS, T. Influence of an aggressive early enteral nutrition protocol on nitrogen balance in critically ill children. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 13, p. 560-9, 2002.

BRIASSOULIS, G.; ZAVRAS, N.; HATZIS, T. Malnutrition, Nutritional Indices, and Early Enteral Nutrition Feeding in Critically ill Children. **Nutrition**, v. 17, p. 548-57, 2001.

BURNS, J.P.; SELLERS, D.E.; MEYER, E.C.; LEWIS-NEWBY, M.; TRUOG, R.D. Epidemiology of Death in the PICU at Five U.S. Teaching Hospitals. **Pediatric Critical Care**, v. 42, n. 9, p.2101-8, 2014.

CAMPBELL, S.M. An Anthology of Advances in Enteral Tube Feeding Formulations. **Nutrition in Clinical Practice**, v.21, p.411-5, 2006.

CASAMASSIMA, M.G.S.; SALAZAR, J.H.; PAPANDRIA, D.; FACKLER, J.; CHROUSER, K.; BOSS, E.F.; ABDULLAH, F. Use of risk stratification indices to predict mortality in critically ill children. **European Journal of Pediatrics**, v. 173, n. 1, p. 1-13, 2014.

CHAPARRO, C.J.; DEPEYRE, J.L.; LONGCHAMP, D.; PEREZ, M.H.; TAFF, P.; COTTING, J. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? **Clinical Nutrition**, v. 35, n.2, p. 460-7, 2015.

CHAPARRO, C.J.; MOULLET, C.; TAFF, P.; DEPEYRE, J.C.; PEREZ, M.H.; LONGCHAMP, D.; COTTING, J. Estimation of Resting Energy Expenditure Using Predictive Equations in Critically Ill Children: Results of a Systematic Review. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. X, n. X, p. 1-10; 2018.

CHARLES, M.V.P.; KALI, A.; EASOW, J.M.; JOSEPH, N.M.; RAVISHANKAR, M.; SRINIVASAN, S.; KUMAR, S.; UMADEVI, S. Ventilator-associated pneumonia. **Australasian Medical Journal**, v. 7, n. 8, p. 334-44, 2014.

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.

COHEN, S.; NATHAN, J.A.; GOLDBERG, A.L. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v.14, n.1, p. 58-74, 2015.

CORREIA, M.I.T.D.; ALMEIDA, C.T. Metabolic Response to Stress. Capítulo 1. In: CRESCI, G. **Nutrition support for the critically ill patient: a guide to practice**. Taylor & Francis group: Estados Unidos, 2005. p. 3-15.

COSS-BU, J.A.; JEFFERSON, L.S.; WALDING, D.; DAVID, Y.; SMITH, E.O.; KLISH, W.J. Resting Energy Expenditure and Nitrogen Balance in Critically Ill Pediatric Patients on Mechanical Ventilation. **Nutrition**, v. 14, n.9, p. 649-52, 1998.

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.

CUESTA, J.M.; SINGER, M. The stress response and critical illness: A review. **Critical Care Medicine**, v.40, n.2, 2012.

CUTHBERTSON, D.P. Post-shock metabolic response. **Lancet**, v.239, n.6189, p. 433-7, 1942.

CZAJA, A.S.; HOSOKAWA, P.W.; HENDERSON, W.G. Unscheduled Readmissions to the PICU: Epidemiology, Risk Factors, and Variation Among Centers. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 14, p. 571-579, 2013.

DANDAGI, G.L. Nosocomial pneumonia in critically ill patients. **Lung India**, v. 27, n. 3, p. 149-53, 2010.

DANGIN, M.; BOIRIE, Y.; GARCIA-RODENAS, C.; GACHON, P.; FAUQUANT, J.; CALLIER, P.; BALLÈVRE, O.; BEAUFRÈRE, B. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 280, n. 2, p. 340-8, 2001.

DANGIN, M.; BOIRIE, Y.; GUILLET, C.; BEAUFRÈRE, B. Influence of the Protein Digestion Rate on Protein Turnover in Young and Elderly Subjects. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 10, p. 3228S-33S, 2002.

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.115-22, 2015.

De PALO, T.; MESSINA, G.; EDEFONTI, A.; PERFUMO, F.; PISANELLO, L.; PERUZZI, L.; DI IORIO, B.; MIGNOZZI, M.; VIENNA, A.; CONTI, G.; PENZA, R.; PICCOLI, A. Normal Values of the Bioelectrical Impedance Vector in Childhood and Puberty. **Nutrition**, v. 16, p. 417-24, 2000.

DELGADO, A.F.; OKAY, T.S.; LEONE, C.; NICHOLS, B.; DEL NEGRO, G.M.; VAZ, F.A.G. Hospital Malnutrition and Inflammatory Response in Critically Ill Children and Adolescents Admitted to a Tertiary Intensive Care Unit. **Clinics**, v. 63, n. 3, p. 357-62, 2008.

DEVRIES, M.C.; PHILLIPS, S.M. Supplemental protein in support of muscle mass and health: advantage whey. **Journal of Food Science**, v. 80, n. 1, p. 8-15, 2015.

DOKKEN, M.; RUSTØEN, T.; STUBHAUG, A. Indirect Calorimetry Reveals That Better Monitoring of Nutrition Therapy in Pediatric Intensive Care Is Needed. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.39, n. 3, p. 344-52, 2015.

DUFFETT, M.; CHOONG, K.; HARTLING, L.; MENON, K.; THABANE, L.; COOK, D.J. Randomized controlled trials in pediatric critical care: a scoping review. **Critical Care**, v. 17, n. 5, p. R256, 2013.

DÜNSER, M.W.; HASIBEDER, W.R. Sympathetic Overstimulation During Critical Illness: Adverse Effects of Adrenergic Stress. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 24, n. 5, p. 293-316, 2009.

EDWARDS, J.D.; HOUTROW, A.J.; VASILEVSKIS, E.E.; REHM, R.S.; MARKOVITZ, B.P.; GRAHAM, R.J.; DUDLEY, R.A. Chronic conditions among children admitted to U.S. PICUs: their prevalence and

impact on risk for mortality and prolonged length of stay. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 7, p. 2196–203, 2012.

EL HALAL, M.G.S.; BARBIERI, E.; FILHO, R.M.; TROTTA, E.A.; CARVALHO, P.R.A. Admission source and mortality in a pediatric intensive care unit. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 16, n. 2, p. 81-86, 2012.

ELLIS, N.; HUGHES, C.; MAZURAK, V.; JOYNT, C.; LARSEN, B. Does Persistent Inflammatory Catabolic Syndrome Exist in Critically Ill Neonates? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n. 8; p. 1393-1398, 2017.

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

FEFERBAUM, R.; DELGADO, A.F.; ZAMBRLAN, P.; LEONE, C. Challenges of nutritional assessment in pediatric ICU. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, p. 245–50, 2009.

FENTON, T.R.; PREMJI, S.S.; AL-WASSIA, H.; SAUVE, R.S. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 21, n. 1, CD003959, 2014.

FERNÁNDEZ, A.L.; ARIAS LÓPEZ, M.P.; RATTO, M.E.; SALIGARI, L.; SIABA SERRATE, A.; DE LA ROSA, M.; RAÚL, N.; BOADA, N.; GALLARDO, P.; KO, I.; SCHNITZLER, E. Validation of the Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) in Argentina: a prospective, multicenter, observational study. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 113, n. 3, p. 221-8, 2015.

FERRIE, S.; ALLMAN-FARINELLI, M. Commonly used "nutrition" indicators do not predict outcome in the critically ill: a systematic review. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 28, n. 4, p. 463-84, 2013.

FISCHER, M.; JEVENN, A.; HIPSKIND, P. Evaluation of Muscle and Fat Loss as Diagnostic Criteria for Malnutrition. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 2, p. 239-48, 2015.

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**. v. 2011, p. 1-5, 2011.

FRAMSON, C.M.; LELEIKO, N.S.; DALLAL, G.E.; ROUBENOFF, R.; SNELLING, L.K.; DWYER, J.T. Energy expenditure in critically ill children. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 8, n.3, p. 264-7, 2007.

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

FULLERTON, B.S.; SPARKS, E.A.; KHAN, F.A.; FISHER, J.G.; ANZALDI, R.; SCOVILLE, M.R.; YU, Y.M.; WAGNER, D.A.; JAKSIC, T.; MEHTA, N.M. Whole Body Protein Turnover and Net Protein Balance After Pediatric Thoracic Surgery: A Noninvasive Single-Dose ¹⁵N Glycine Stable Isotope Protocol With End-Product Enrichment. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. X, n. X, 2016.

GAMRIN, L.; ANDERSSON, K.; HULTMAN, E.; NILSSON, E.; ESSEN, P.; WERNERMAN, J. Longitudinal Changes of Biochemical Parameters in Muscle During Critical Illness. **Metabolism**, v. 146, n.7, p.756-62, 1997.

GARDELIS, J.G.; HATZIS, T.D.; STAMOGIANNOU, L.N.; DONA, A.A.; FOTINO, A.D.; BRESTAS, P.S.; CONSTANTOPOULOS, A.G. Activity of the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor-I Axis in Critically 111 Children. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 18, n. 4, p. 363-72, 2005.

GENTILE, L.F.; CUENCA, A.G.; EFRON, P.A.; ANG, D.; BIHORAC, A.; MCKINLEY, B.A.; et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 72, n.6, p. 1491-1501, 2012

GENTON, L.; PICHARD, C. Protein Catabolism and Requirements in Severe Illness. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 81, n. 2-3, p.143-52, 2011.

GRENVIK, A.; PINSKY, M.R. Evolution of the Intensive Care Unit as a Clinical Center and Critical Care Medicine as a Discipline. **Critical Care Clinics**, v. 25, n.1, p. 239–50, 2009.

GRIPPA, R.B.; SILVA, P.S.; BARBOSA, E.; BRESOLIN, N.L.; MEHTA, N.M.; MORENO, Y.M.F. Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. **Nutrition**, v. 33, p. 91-95, 2016.

GUPTA, D.; LAMMERSFELD, C.A.; VASHI, P.G.; KING, J.; DAHLK, S.L., GRUTSCH, J.F.; LIS, C.G. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. **BioMed Central Cancer**, v. 9, n. 37, n. 1-6, 2009.

GURNEY, J.M. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. **Journal of Tropical Pediatrics**. v.15, n.4, p.253-260, 1969

HALPERN, N.A.; PASTORES, S.M. Critical care medicine in the United States 2000 –2005: An analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs. **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 1, p.65-71, 2010.

HARRIS, R.A.; CRABB, D.W. Capítulo 20: Inter-relações metabólicas. In: Devlin, T.M. **Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas**. 5ª ed. São Paulo: Editora Edgard Blücher, 2003. p.791-2.

HENRIQUES; G.S.; ROSADO, G.P. Formulação de dietas enterais artesanais e determinação da osmolalidade pelo método crioscópico. **Revista de Nutrição**, v.12, n. 3, p. 225-32, 1999.

HOFFER, L.J. Human Protein and Amino Acid Requirements. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40, n.4, p. 460-74, 2016.

HOOPER, M.H.; MARIK, P.E. Controversies and Misconceptions in Intensive Care Unit Nutrition. **Clinics in Chest Medicine**, v. 36, p. 409–18, 2015.

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. 5, p. 309-32, 2008.

HU, D.; REN, J.; WANG, G.; GU, G.; CHEN, J.; ZHOU, B.; et al. Persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome, a common manifestation of patients with enterocutaneous fistula in intensive care unit. **J Trauma Acute Care Surg**, v.76, n.3, p.725-9, 2014.

HULST, J.; JOOSTEN, K.; ZIMMERMANN, L.; HOP, W.; van BUUREN, S.; BÜLLER, H.; TIBBOEL, D.; van GOUDOEVER, J. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. **Clinical Nutrition**, v. 23, p. 223-232, 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 in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 9, p. 297–303, 2006.

HULST, J.M.; VAN GOUDOEVER, J.B.; VISSER, T.J.; TIBBOEL, D.; JOOSTEN, K.F. Hormone levels in children during the first week of ICU-admission: Is there an effect of adequate feeding? **Clinical Nutrition**, v. 25, n. 1, p. 154–62, 2006b.

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. 1381-9, 2004a.

IMAMURA, T.; NAKAGAWA, S.; GOLDMAN, R.D.; FUJIWARA, T. Validation of pediatric index of mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit in Japan. **Intensive Care Medicine**, v. 38, n.4, p. 649-54, 2012.

IOM - INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements**. Washington, D.C: The National Academies Press; 2006.

ISTA, E.; JOOSTEN, K. Nutritional Assessment and Enteral Support of Critically Ill Children. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 17, p. 385-3, 2005.

JAFFRIN, M.Y. Body Composition determination by bioimpedance: an update. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.12, n.5, p.486-6, 2009.

JOFFE, A.; ANTON, N.; LEQUIER, L.; VANDERMEER, B.; TJOSVOLD, L.; LARSEN, B.; HARTLING, L. Nutritional support for critically ill children. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 3, p. CD005144, 2009.

JONKER, R.; DEUTZ, N.E.; ERBLAND, M.L.; ANDERSON, P.J.; ENGELEN, M.P. Hydrolyzed casein and whey protein meals comparably stimulate net whole-body protein synthesis in COPD patients with nutritional depletion without an additional effect of leucine co-ingestion. **Clinical Nutrition**, v. 33, n.2, p. 211-220, 2014.

JONKER, R.; ENGELEN, M.P.; DEUTZ, N.E. Role of specific dietary amino acids in clinical conditions. **British Journal of Nutrition**, v. 108, p.S139–S148, 2012.

JOOSTEN, K.; BETUE, C. Adequate enteral feeding in the pediatric intensive care unit may be associated with fewer nosocomial infections and deaths. **Evidence Based Medicine**, v.18, n.4, p.151-2, 2013.

JOOSTEN, K.F.M.; HULST, J.M. Malnutrition in pediatric hospital patients: Current issues. **Nutrition**, v. 27, p. 133-7, 2011.

JOOSTEN, K.F.M.; KERKLAAN; D.; VERBRUGGEN, S.C.A.T. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children. **Current Opinion in Clinical Nutrition Metabolism Care**, v. 19, n. 3, p. 226-33, 2016.

KALVANDI, G.; HONAR, N.; GERAMIZADEH, B.; ATAOLLAHI, M.; RAHMANI, A.; JAVAHERIZADEH, H. Serum C-Reactive Protein

in Children with Liver Disease and Ascites. **Hepatitis Monthly**, v. 16, n. 8, p. 38793, 2016.

KEEHN, A.; O'BRIEN, C.; MAZURAK, V.; BRUNET-WOOD, K.; JOFFE, A.; CAEN, A.; LARSEN, B. Epidemiology of Interruptions to Nutrition Support in Critically Ill Children in the Pediatric Intensive Care Unit. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, n. 2, p. 211-7, 2015.

KELLY, F.E.; FONG, K.; HIRSCH, N.; NOLAN, J.O. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. **Clinical Medicine**, v. 14, n. 4, p. 376-9, 2014.

KHEMANI, R.G.; MARKOVITZ, B.P.; CURLEY, M.A.Q. Characteristics of Children Intubated and Mechanically Ventilated in 16 PICUs. **Chest**, v. 136, n. 3, p. 765-71, 2009.

KLEIN, C.J.; STANEK, G.S.; WILES, C.E. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 98, n. 7, p. 795-806, 1998.

KOLETZKO, B.; BROEKAERT, I.; DEMMELMAIR, H.; FRANKE, J.; HANNIBAL, I.; OBERLE, D.; SCHIESS, S.; BAUMANN, B.T.; VERWIED-JORKY, S.; EU Childhood Obesity Project. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.569, p. 69-79, 2005.

KONSTANTINIDES, F.N. Nitrogen Balance Studies in Clinical Nutrition. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 7, p. 231-8, 1992.

KOOPMAN, R.; CROMBACH, N.; GIJSEN, A.P.; WALRAND, S.; FAUQUANT, J.; KIES, A.K.; LEMOSQUET, S.; SARIS, W.H.; BOIRIE, Y.; VAN LOON, L.J. Ingestion of a protein hydrolysate is accompanied by an accelerated in vivo digestion and absorption rate when compared with its intact protein. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 1, p.106-15, 2009.

KUCHNIA, A.; EARTHMAN, C.; TEIGEN, L.; COLE, A.; MOURTZAKIS, M.; PARIS, M.; LOOIJAAARD, W.; WEIJS, P.; OUDEMANS-VAN STRAATEN, H.; BEILMAN, G.; DAY, A.;

LEUNG, R.; COMPHER, C.; DHALIWAL, R.; PETERSON, S.; ROOSEVELT, H.; HEYLAND, D.K. Evaluation of Bioelectrical Impedance Analysis in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Prospective Study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n. 7, p. 1131-8, 2016.

KUSAHARA, D.M.; ENZ, C.da C.; AVELAR, A.F.; PETERLINI, M.A.; PEDREIRA, M.da L. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in infants and children: a cross-sectional cohort study. **American Journal of Critical Care**, v. 23, n.6, p. 469-76, 2014.

KYLE, U.G.; BOSAEUS, I.; DE LORENZO, A.D.; DEURENBERG, P.; ELIA, M.; MANUEL GÓMEZ, J.; LILIENTHAL HEITMANN, B.; KENT-SMITH, L.; MELCHIOR, J.C.; PIRLICH, M.; PICHARD, C.; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1430-1430, 2004.

LANG, C.H.; FROST, R.A.; VARY, T.C. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n.2, p. E453–E459, 2007.

LAWRENCE, K. Pediatric Sepsis and Multiorgan Dysfunction Syndrome: Progress and Continued Challenges. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 23, n. 2, p.323–37, 2011

LEE, H.; OK KOH, S.; KIM, H.; SOHN, M.H.; KIM, K.E.; KIM, K.W. Avoidable Causes of Delayed Enteral Nutrition in Critically Ill Children. **Journal of Korean Medical Science**, v. 28, n. 7, p. 1055-9, 2013.

LEITE, H.P.; IGLESIAS, S.B.; FARIA, C.M.; IKEDA, A.M.; de ALBUQUERQUE, M.P.; de CARVALHO, W.B. Evolution of the nutritional support pattern in pediatric intensive care. **Revista Paulista de Medicina**, v. 116, n.1, p.1606-12, 1998.

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 of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 37, n. 3, p. 335-41, 2013.

LEITE, H.P.; NOGUEIRA, P.C.; IGLESIAS, S.B.; DE OLIVEIRA, S.V.; SARNI, R.O. Increased plasma selenium is associated with better outcomes in children with systemic inflammation. **Nutrition**, v. 31, n. 3, p. 485-90, 2015.

LEITE, H.P.; SILVA, A.V.R.; IGLESIAS, S.B.O.; NOGUEIRA, P.C.K. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, n. 2, p. 50-7, 2016.

LI, Y.; WANG, J.; BAI, Z.; CHEN, J.; WANG, X.; PAN, J.; LI, X.; FENG, X. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. **European Journal of Pediatrics**, v. 175, n.1, p. 39-48, 2016.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D.G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GØTZSCHE, P.C.; IOANNIDIS, J.P.; CLARKE, M.; DEVEREAUX, P.J.; KLEIJNEN, J.; MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, 339:b2700, 2009.

LIEBAU, F.; SUNDSTRÖM, M.; van LOON, L.J.; WERNERMAN, J.; ROOYACKERS, O. Short-term amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients. **Critical Care**, v. 19, p. 106, 2015a.

LIEBAU, F.; SUNDSTRÖM, M.; van LOON, L.J.; WERNERMAN, J.; ROOYACKERS, O. Effect of initiating enteral protein feeding on whole-body protein turnover in critically ill patients. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 3, p. 549-57, 2015b.

LIMA E SILVA, R.R.; C, PINHO, CP.S.; RODRIGUES, I.G.; MONTEIRO JÚNIOR, J.G.M. Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients. **Nutrición Hospitalaria**, v. 31, n. 3, 1278-85, 2015.

LLAMES, L.; BALDOMERO, V.; IGLESIAS, M. L.; RODOTA, L. P. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica; estado nutricional y valor pronóstico. **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, n. 2, p. 286-95, 2013.

LOCHS, H.; ALLISON, S.P.; MEIER, R.; PIRLICH, M.; KONDRUP, J.; SCHNEIDER, S.; van den BERGHE, G.; PICHARD, C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. **Clinical Nutrition**, v. 25, p. 180-86, 2006.

LUCE, J.M.; WHITE, D.B. A History of Ethics and Law in the Intensive Care Unit. **Critical Care Clinics**, v. 25, n.1, p. 221, 2009.

MARA, J.; GENTLES, E.; ALFHEEAID, H.A.; DIAMANTIDI, K.; SPENCELEY, N.; DAVIDSON, M.; YOUNG, D.; GERASIMIDIS, K. An evaluation of enteral nutrition practices and nutritional provision in children during the entire length of stay in critical care. **BMC Pediatrics**, v. 14, p.186, 2014.

MARCHINI, J.S.; MORIGUITI, J.C.; PADOVAN, G.J.; NONINO, C.B.; VIANNA, S.M.L.; DE OLIVEIRA, J.E.D. Métodos atuais de investigação do metabolismo proteico: aspectos básicos e estudos experimentais e clínicos. **Medicina**, v. 31, p. 22-30, 1998.

MARIK, P.E. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view. **Annals of Intensive Care**, v. 5, n. 1, p. 51, 2015.

MARQUES, M.B.; LANGOUCHE, L. Endocrine, Metabolic, and Morphologic Alterations of Adipose Tissue During Critical Illness. **Critical Care Medicine**, v. 41, n.1. p. 317-25, 2013.

McCLAVE, S.A.; TAYLOR, B.E.; MARTINDALE, R.G. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40, n.2, p.159-211, 2016.

MEHTA, N.M. Approach to Enteral Feeding in the PICU. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 24, n. 3, p. 377-87, 2009.

MEHTA, N.M. Energy expenditure: how much does it matter in infant and pediatric chronic disorders? **Pediatric Research**, v. 77, n.1, p.168-72, 2015.

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 of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 1, p. 199–206, 2015.

MEHTA, N.M.; COMPHER, C.; et al.; A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 33, n. 3, p. 260–76, 2009.

MEHTA, N.M.; CORKINS, M.R.; LYMAN, B.; MALONE, A.; GODAY, P.S.; CARNEY, L.N.; MONCZKA, J.L.; PLOGSTED, S.W.; SCHWENK, W.F.; AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION BOARD OF DIRECTORS. Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.37, n. 4, p. 460–81, 2013.

MEHTA, N.M.; DUGGAN, C.P. Nutritional Deficiencies During Critical Illness. **Pediatric Clinics of North America**, v. 56, p. 1143–60, 2009.

MEHTA, N.M.; SKILLMAN, H.E.; IRVING, S.Y.; COSS-BU, J.A.; VERMILYEA, S.; FARRINGTON, E.A.; MCKEEVER, L.; HALL, A.M.; GODAY, P.S.; BRAUNSCHWEIG, C. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. X, n.X, p. XX–XX, 2017.

MEHTA, N.M.; SMALLWOOD, C.D.; GRAHAM, R.J. Current Applications of Metabolic Monitoring in the Pediatric Intensive Care Unit. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 29, n. 3, p. 338–47, 2014.

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.

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. 267-70, 2012.

MEYER, R.; HARRISON, S.; SARGENT, S.; RAMNARAYAN, P.; HABIBI, P.; LABADARIOS, D. The impact of enteral feeding protocols on nutritional support in critically ill children. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 22, n.5, p. 428-36, 2009.

MEYER, R.; KULINSKAYA, E.; BRIASSOULIS, G.; TAYLOR, R.M.; COOPER, M.; PATHAN, N.; HABIBI, P. The Challenge of Developing a New Predictive Formula to Estimate Energy Requirements in Ventilated Critically Ill Children. **Nutrition in Clinical Practice**, n. 27, n. 5, p. 669-76, 2012.

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. 459-66, 2014.

MIRA, J.C.; BRAKENRIDGE, S.C.; MOLDAWER, LL.; MOORE, F.A. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. **Critical Care Clinics**, v. 33, n.2; p.245-58, 2017.

MONTEVERDE, E.; FERNÁNDEZ, A.; POTERALA, R.; VIDAL, N.; SERRATE, A.S.; CASTELANI, P.; ALBANO, L.; PODESTÁ, F.; FARIAS, J.A. Characterization of pediatric patients receiving prolonged mechanical ventilation. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 12, n.6, p.287-291, 2011.

MOORE FA, PHILLIPS SM, MCCLAIN CJ, PATEL JJ, MARTINDALE RG. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. **Nutrition in Clinical Practice**, v.32, n. 1 suppl, p:121S-127S, 2017.

MOORE, D.R.;VOLTERMAN, K.A.; OBEID, J.; OFFORD, E.A.; TIMMONS, B.W. Postexercise protein ingestion increases whole body net protein balance in healthy children. **Journal of Applied Physiology** (1985), v. 117, n. 12, p. 1493-501, 2014.

MORENO, Y.M.F.; HAUSCHILD, D.B.; BARBOSA, E.; BRESOLIN, N.L; MEHTA, N.M. Problems With Optimal Energy and Protein Delivery in the Pediatric Intensive Care Unit. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 31, n. 5, p. 673-80, 2016.

MORENO, Y.M.F.; HAUSCHILD, D.B.; MARTIND, M.D.; BECHARD, L.J.; MEHTA, N.M. Feasibility of Enteral Protein Supplementation in Critically Ill Children. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 42, n.1; p. 61-70, 2018.

NAKAYAMA, M.; MOTOKI, T.; KUWAHATA, T.; ONODERA, R. The optimal nitrogen proportion to non-protein calories in normal rats receiving hypocaloric parenteral nutrition. **Nutrition Research**, v. 22, n.9, p. 1091-99, 2002.

NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY - NHANES. **Anthropometry Procedures Manual**. 2004. Disponível em: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_03_04/bm.pdf

NAVALESI, P.; FRIGERIO, P.; PATZLAFF, A.; HÄUßERMANN, S.; HENSEKE, P.; KUBITSCHKEK, M. Prolonged weaning: From the intensive care unit to home. **Revista portuguesa de pneumologia**, v. 20, n.5; p. 264-72, 2014.

NETTO, A.L.; MUNIZ,V.M.; ZANDONADE, E.; MACIEL, E.L.N.; BORTOLOZZO, R.N.; COSTA, N.F.; LIMONGI, R.S.A. Performance of the Pediatric Index of Mortality 2 in a pediatric intensive care unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 26, n. 1, p. 44-50, 2014.

O'CONNOR, M.E; PROWLE, J.R. Fluid Overload. **Critical Care Clinics**, v.31, n.4, p. 803-21, 2015.

ONG, C.; HAN, W.M.; WONG, J.J.M.; LEE, J.H. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically ill children: A critical appraisal of the literature. **Clinical Nutrition**, v. 33, p.1917, 2014.

OSHIMA, T.; HEIDEGGER, C.P.; PICHARD, C. Protein in nutritional support: the newborn hero for the critically ill? **Critical Care**, v. 18, p. 592, 2014.

PACÍFICO, S.L.; LEITE, H.P.; CARVALHO, W.B. A suplementação de glutamina é benéfica em crianças com doenças graves? **Revista de Nutrição**, v. 18, n.1, p. 95-104, 2005.

PADDON-JONES, D. COSS-BU, J.A.; MORRIS, C.R.; PHILLIPS, S.M.; WERNERMAN, J. Variation in Protein Origin and Utilization: Research and Clinical Application. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. S1, p. 48-57, 2017.

PARSONS, H.G.; GEORGE, M.A.; INNIS, S.M. Growth assessment in clinical practice: whose growth curve? **Current Gastroenterology Report**, v. 13, n. 3, p.286-92, 2011.

PEREIRA-DA-SILVA, L.; PITTA-GRÓS, DIAS M.; VIRELLA, D.; SERELHA, M. Osmolality of elemental and semi-elemental formulas supplemented with nonprotein energy supplements. **Journal of Human and Nutrition Dietetics**, v.21, n. 6, p. 584-90, 2008.

PHILLIPS, S.M.; TANG, J.E.; MOORE; D.R. The Role of Milk- and Soy-Based Protein in Support of Muscle Protein Synthesis and Muscle Protein Accretion in Young and Elderly Persons. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 28, n. 4, p.343–54, 2009.

PICON, P.X.; MAROSTICA, P.J.C.; BARROS, E. et al. **Pediatria: consulta rápida**. Artmed: Rio de Janeiro. 1096p. 2002

PIMPIN, L.; JEBB, S.; JOHNSON, L.; WARDLE, J.; AMBROSINI, G.L. Dietary protein intake is associated with body mass index and weight up to 5 y of age in a prospective cohort of twins. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 2, p. 3889-97, 2016.

PLANK, L.D. Protein for the critically ill patient—what and when? **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 5, p. 565-8, 2013.

POLITO, A.; GARISTO, C.; PEZZELLA, C.; IACOELLA, C.; CGO, P.E. Modes of Death in a Pediatric Cardiac ICU. **Cardiac Intensive Care**, v. 17, n. 5, p. 406-10, 2016.

POLLACK, M.M.; PATEL, K.M.; RUTTIMANN, U.E. PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. **Critical Care Medicine**, v. 24, p. 743-52, 1996.

POROPAT, G.; GILJACA, V.; HAUSER, G.; ŠTIMAC, D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 23, n. 3:CD010605, 2015.

PREISER, J.C.; ICHAI, C.; ORBAN, J.C.; GROENEVELD, A.B.J. Metabolic response to the stress of critical illness. **British Journal of Anaesthesia**, v.113, n.6, p. 945-54, 2014.

PRIETO ESPUÑES, S.; LÓPEZ-HERCE CID, J.; REY GALÁN, C.; MEDINA VILLANUEVA, A.; CONCHA TORRE, A.; MARTÍNEZ CAMBLOR, P. Índices pronósticos de mortalidad en cuidados intensivos pediátricos. **Anales de Pediatría**, v. 66, n. 4, p. 345-50, 2007.

PRIETRO, M.B.; CID, JLH. Malnutrition in the Critically Ill Child: The Importance of Enteral Nutrition. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, n. 11, p.4353-66, 2011.

PRINCE, N.J.; BROWN, K.J.; MEBRAHTU, T.F.; PARSLow, R.C.; PETERS, M.J. Weight-for-age distribution and case-mix adjusted outcomes of 14,307 paediatric intensive care admissions. **Intensive Care Medicine**, v. 40, p. 1132-9, 2014.

PUTHUCHEARY, Z.A.; RAWAL, J.; MCPHAIL, M.; CONNOLLY, B.; RATNAYAKE, G.; CHAN, P.; HOPKINSON, N.S.; PHADKE, R.; DEW, T.; SIDHU, P.S.; VELLOSO, C.; SEYMOUR, J.; AGLEY, C.C.; SELBY, A.; LIMB, M.; EDWARDS, L.M.; SMITH, K.; ROWLERSON, A.; RENNIE, M.J.; MOXHAM, J.; HARRIDGE, S.D.; HART, N.; MONTGOMERY, H.E. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. **JAMA**, v. 310, n. 5, p. 1591-600, 2013.

REID, C.L.; CAMPBELL, I.T.; LITTLE, R.A. Muscle wasting and energy balance in critical illness. **Clinical Nutrition**, v. 23, p. 273-80, 2004.

RUIZ-SANTANA,S.; ARBOLEDA SÁNCHEZ, J.A.; ABILÉS,J. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the

critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Nutritional assessment. **Nutrición Hospitalaria**, v. 26, n. 2, p. 12-15, 2011.

RZEHAK, P.; SAUSENTHALER, S.; KOLETZKO, S.; REINHARDT, D.; VON BERG, A.; KRÄMER, U.; BERDEL, D.; BOLLRATH, C.; GRÜBL, A.; BAUER, C.P.; WICHMANN, H.E.; HEINRICH, J.; GERMAN INFANT NUTRITIONAL INTERVENTION STUDY GROUP. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at < or = 6 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 6, p. 1846-56, 2009.

SANDS, R.; MANNING, J.C.; VYAS, H.; RASHID, A. Characteristics of deaths in paediatric intensive care: a 10-year study. **Nursing in Critical Care**, v. 14, n. 5, p. 235-40, 2009.

SANGY, M.; AL-QAQAA, Y.; KIM, P. Definitions and Pathophysiology of Sepsis. **Current problems in pediatric and adolescent health care**, v. 43, n. 10, p. 260-3, 2013.

SANTOS, L. Stress response in critical illness. **Current problems in pediatric and adolescents health care**, v. 43, n.10, p. 264-72, 2013.

SHAATH, G.A.; JJEH, A.; FARUQUI, F.; BULLARD, L.; MEHMOOD, A.; KABBANI, M.S. Ventilator-associated pneumonia in children after cardiac surgery. **Pediatric Cardiology**, v. 35, n. 4, p. 627-31, 2014.

SHENKIN, A. Serum Prealbumin: Is It a Marker of Nutritional Status or of Risk of Malnutrition? **Clinical Chemistry**, v. 52, n. 12, p.2177-8, 2006.

SILVA, D.C.; SHIBATA, A.R.; FARIAS, J.A.; TROSTER, E.J. How is mechanical ventilation employed in a pediatric intensive care unit in Brazil? **Clinics**, v. 64, n. 12, p. 1161-6, 2009.

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 precoce 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. 563-70, 2013.

SILVA, P.S.L.; AGUIAR, V.E.; CARVALHO, W.B.; FONSECA, M.C.M. Value of clinical pulmonary infection score in critically ill children as a surrogate for diagnosis of ventilator-associated pneumonia. **Journal of Critical Care**, v. 29, p. 545–50, 2014.

SILVEIRA, C. R. M.; BEGHETTO, M. G.; CARVALHO, P. R. A.; MELLO, E. D. Comparison of NCHS, CDC and WHO growth charts in the nutritional assessment of hospitalized children up to five years old. **Nutrición Hospitalaria**, v. 26, n. 3, p. 465-71, 2011.

SINGER, P.; HIESMAYR, M.; BIOLO, G.; FELBINGER, T.W.; BERGER, M.M.; GOETERS, C.; KONDRUP, J.; WUNDER, C.; PICHARD, C. Pragmatic approach to nutrition in the ICU: Expert opinion regarding which calorie protein target. **Clinical Nutrition**, v.33, p.246-51, 2014.

SINGER, P.; SINGER, J. Clinical Guide for the Use of Metabolic Carts: Indirect Calorimetry—No Longer the Orphan of Energy Estimation. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 31, n. 1, p 30-8, 2016.

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. 1094–9, 2013.

SKILLMAN, H.E. How You Can Improve the Delivery of Enteral Nutrition in Your PICU. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 34, n.1, p. 99-100, 2010.

SKILLMAN, H.E.; MEHTA, N.M. Nutrition therapy in the critically ill child. **Current Opinion Critical Care**, v. 18, n. 2, p. 192-8, 2012.

SKIPPER, A.; TUPESIS, N. Is there a role for nonprotein calories in developing and evaluating the nutrient prescription? **Nutrition in clinical practice**, v. 20, n.3, p. 321-24, 2005.

SLATER, A.; SHANN, F.; PEARSON, G.; for the pim study group: PIM2: A revised version of the paediatric index of mortality. **Intensive Care Medicine**, v. 29, p. 278–85, 2003.

SBNPE - SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL (SBNPE), ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, WAIZBERG DL; ENCK CR; MIYAHIRA NS; MOURÃO JRP; FAIM MMER; OLISESKI M, BORGES A. **Terapia Nutricional: Indicadores de Qualidade**. In: Projeto Diretrizes, Volume IX, São Paulo: Associação Médica Brasileira; Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2011b.

SUNDAR, K.M.; SIREM, M. Sepsis induced immunosuppression: Implications for secondary infections and complications. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 17, n. 3, p.162-9, 2013.

SURBATOVIC, M.; VELJOVIC, M.; JEVDJIC, J.; POPOVIC, N.; DJORDJEVIC, D.; RADAKOVIC, S. Immunoinflammatory Response in Critically Ill Patients: Severe Sepsis and/or Trauma. **Mediators of inflammation**, v. 13, p.1-11, 2013.

TANG, J.E.; MOORE, D.R.; KUJBIDA, G.W.; TARNOPOLSKY, M.A.; PHILLIPS, S.M. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, n.3, p. 987–992, 2009.

TAORI, R.N.; LAHIRI, K.R.; TULLU, M.S. Performance of PRISM (Pediatric Risk of Mortality) score and PIM (Pediatric Index of Mortality) score in a tertiary care pediatric ICU. **Indian Journal of Pediatrics**, v.77, n. 3, p. 267-71, 2010.

TEN HAVE, G.A.; ENGELEN, M.P.; LUIKING, Y.C.; DEUTZ, N.E. Absorption kinetics of amino acids, peptides, and intact proteins. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 17, Suppl:S23-36, 2007.

THISSEN, J.P.; UNDERWOOD, L.E.; KETELSLEGERS, J.M. Regulation of insulin-like growth factor-I in starvation and injury. **Nutrition Reviews**, v. 57, p. 167-76, 1999.

THOMAS, B.H.; CILISKA, D.; DOBBINS, M.; MICUCCI, S. A process for systematically reviewing the literature: Providing the research evidence for public health nursing interventions. **Worldviews on Evidence-Based Nursing**, v.1, n.3, p. 176-84, 2004.

THUKRAL, A.; LODHA, R.; IRSHAD, M.; ARORA, N.K. Performance of Pediatric Risk of Mortality (PRISM), Pediatric Index of Mortality (PIM), and PIM2 in a pediatric intensive care unit in a developing country. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 7, n. 4, p. 356-61, 2006.

TIWARI, L.K.; SINGHI, S.; JAYASHREE, M.; BARANWAL, A.K.; ARUNS, N. Hypoalbuminemia in critically sick children. **Indian Journal Critical Care Medicine**, v. 18, n. 9, p. 565–9, 2014.

Van ZANTEN, A.R.H. Should We Increase Protein Delivery During Critical Illness? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40, n. 6, p. 756-62, 2016.

VERGER, J. Nutrition in the Pediatric Population in the Intensive Care Unit. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 199–215, 2014.

VEROTTI, C.C.G.; TORRINHAS, R.S.M.M.; CECCONELLO, I.; WAITZBERG D.L. Selection of Top 10 Quality Indicators for Nutrition Therapy. **Nutrition in Clinical Practice**, v.27, n.2, p.261-267, 2012.

VIDIGAL, M.V.M.; LEITE, H.P.; NOGUEIRA, P.C.K. Factors Associated With Peptide-based Formula Prescription in a Pediatric Intensive Care Unit. **Journal of Pediatric and Gastroenterology Nutrition**, v. 54, n. 5, p. 620-3, 2012.

VINCENT, J.L.; OPAL, A.M. MARSHALL, J.C.; TRACEY, K.J. Sepsis definitions: time for change. **Lancet**, v. 381, p. 774-5, 2013.

WAGENMAKERS, A.J.M. Tracers to investigate protein and amino acid metabolism in human subjects. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.58, 0. 987-1000, 1999.

WANDRAG, L.; BRETT, S. J.; FROST, G.; HICKSON, M. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. **Journal of Human and Dietetics**, v. 28, n.4, p. 313-30, 2015.

WARD, N.S.; CASSERLY, B.; AYALA, A. The Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome (CARS) in Critically ill patients. **Clinics in Chest Medicine**, v. 29, n. 4, p. 617, 2008.

WEBER, M.; GROTE, V.; CLOSA-MONASTEROLO, R.; ESCRIBANO, J.; LANGHENDRIES, J.P.; DAIN, E.; GIOVANNINI, M.; VERDUCI, E.; GRUSZFELD, D.; SOCHA, P.; KOLETZKO, B.; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 5, p. 1041-51, 2014.

WEIJS, P.J.M. Fundamental determinants of protein requirements in the ICU. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 17, n. 2, p. 183-9, 2014.

WEIJS, P.J.M. Protein delivery in critical illness. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 22, n. 4, p. 299-302, 2016.

WEIJS, P.J.M.; CYNOBER, L.; DELEGGE, M.; KREYMAN, G.; WERNERMAN, J.; WOLFE, R.R. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. **Critical Care**, v.18, p. 591, 2014.

WERNERMAN, J.; MORRIS, C.R.; PADDON-JONES, D.; SARAV, M. Assessment of Protein Turnover in Health and Disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. S1, p. 1-20, 2017.

WISCHMEYER, P.E. Malnutrition in the acutely ill patient: is it more than just protein and energy? **South African Journal of Clinical Nutrition**, v. 24, n. 3, p. S1-7, 2011.

WONG, J.J.M.; ONG, C.; HAN, W.M.; LEE, J.H. Protocol-Driven Enteral Nutrition in Critically Ill Children: A systematic review. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 1, p. 29-39, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Multicentre 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, 312 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Multicentre 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, 217 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (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.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization.** v.85, n.09, p.660-7, 2007

YANG, N.; LI, B.; YE, B.; KE, L.; CHEN, F.; LU, G.; JIANG, F.; TONG, Z.; LI, J.; LI, W. The long-term quality of life in patients with persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome after severe acute pancreatitis: A retrospective cohort study. **Journal of Critical Care,** v. 42, p. 101-6, 2017.

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

ZAMBERLAN,P.; LEONE, C.; TANNURI, U.; de CARVALHO, W.B. DELGADO, A.F. Nutritional risk and anthropometric evaluation in pediatric liver transplantation. **Clinics,** v. 67, n. 12, p. 1387-92, 2012.

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética em pesquisa – Etapa 2

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: 1

CAAE: 15303913.9.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 367.849

Data da Relatoria: 12/08/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se 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 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."

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima

Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900

UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-9206

Fax: (48)3721-9696

E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 367.849

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 tricripta, 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-B) serão avaliados. Análise dos dados: Para comparação de variáveis contínuas será utilizado o teste de ANOVA ou teste de Kruskal Wallis, seguido de teste 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:

Foram apresentados TCLE e parecer do CEP do Hospital Infantil Joana de Gusmão, contendo também a assinatura do Diretor do Hospital. No TCLE, ao contrario do que foi afirmado no projeto, a pesquisadora apresenta varios riscos para os participantes. Não apresenta assentimento livre esclarecido.

Recomendações:

- Adequar a linguagem do TCLE, esclarecendo termos técnicos;
- adequar projeto e TCLE no que se refere às previsões de riscos;

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

Continuação do Parecer: 367.849

- incluir assentimento livre e esclarecido em linguagem adequada às crianças que são participantes da pesquisa, quando estas estiverem em condições para a compreensão do mesmo;
- incluir anuência do Chefe da Unidade de Terapia Intensiva;
- esclarecer como a pesquisadora irá avaliar que o paciente (criança internada em UTI) esta sofrendo desconforto durante sua manipulação.
- Por favor, apresente carta resposta às pendências ao reapresentar o projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Adequar a linguagem do TCLE, esclarecendo termos técnicos;
- adequar projeto e TCLE no que se refere às previsões de riscos;
- incluir assentimento livre e esclarecido em linguagem adequada às crianças que são participantes da pesquisa, quando estas estiverem em condições para a compreensão do mesmo;
- incluir anuência do Chefe da Unidade de Terapia Intensiva;
- esclarecer como a pesquisadora irá avaliar que o paciente (criança internada em UTI) esta sofrendo desconforto durante sua manipulação.
- Por favor, apresente carta resposta às pendências ao reapresentar o projeto.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- Adequar a linguagem do TCLE, esclarecendo termos técnicos;
- adequar projeto e TCLE no que se refere às previsões de riscos;
- esclarecer se irá utilizar dados dos prontuários.

FLORIANÓPOLIS, 22 de Agosto de 2013

Assinador por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

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

ANEXO B – Aprovação do comitê de ética em pesquisa – Etapa 3

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito da suplementação proteica sobre o estado nutricional e desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral: um ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Yara Maria Franco Moreno

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57977616.4.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.320.437

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa sob responsabilidade da Prof. Dr. Yara Maria Franco Moreno docente do Departamento de Nutrição e do Programa de Pós Graduação em Nutrição (PPGN) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

A perda de massa muscular dos pacientes na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) ocorre diariamente, e resulta em atraso na recuperação, no aumento da mortalidade e morbidade. A oferta de proteína capaz de otimizar a síntese proteica, facilitar a cicatrização e a resposta inflamatória, e preservar a massa proteica muscular é a intervenção nutricional mais importante nessa população. Dessa maneira, é necessária a

definição de quantidade, fonte e estrutura proteica adequada visando à prevenção de perda de massa muscular e que apresente impacto positivo nos desfechos clínicos. A suplementação proteica, pode apresentar melhora nos desfechos clínicos em pacientes pediátricos graves em ventilação mecânica.

Nos grupos de intervenção será acrescida à dieta padrão módulo proteico à base de soro de leite de estrutura polimérica ou de estrutura semi-elementar (à base de peptídeos). Por tratar-se de um estudo do tipo pragmático, o grupo controle receberá a terapia nutricional prescrita pela

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.320.437

nutricionista do local, sem interferência por parte dos pesquisadores.

Os desfechos serão parâmetros do estado nutricional (escore-z de índice de massa corporal para idade e peso para idade, circunferência do braço, dobra cutânea do tríceps, bioimpedância elétrica, concentrações séricas de albumina, pré-albumina, e proteína C-reativa), indicadores da terapia nutricional (balanço nitrogenado, quantidade de terapia nutricional enteral infundida e sinais de intolerância à terapia nutricional) e desfechos clínicos (mortalidade, infecção nosocomial, tempo de internação na UTIP e hospitalar e tempo em ventilação mecânica). Será ainda, avaliado o balanço hídrico diário para controle das variáveis antropométricas.

Resultados esperados: Espera-se que a suplementação proteica com soro de leite seja benéfica na preservação de massa muscular e na evolução clínica dos pacientes pediátricos graves, e que a suplementação proteica possa ser empregada como coadjuvante na terapia nutricional na UTIP. Ainda, a execução deste estudo poderá contribuir para a elaboração de diretrizes e 'guidelines' acerca do assunto.

Critério de Inclusão:

Critérios de inclusão: crianças de ambos os sexos, entre um mês e 14 anos 11 meses e 29 dias de idade, internados há no máximo 72 horas, em ventilação mecânica, com indicação de nutrição enteral e sonda vesical.

Critério de Exclusão:

Critérios de exclusão: alta nas primeiras 48 horas, óbito nas primeiras 72 horas de internação, impossibilidade de iniciar nutrição enteral nas primeiras 72h, admissão em uso de nutrição parenteral, admissão por queimadura moderada a grave, alergia a proteína do leite de vaca ou erro inato do metabolismo.

Considerando as perdas, são previstos 25 pacientes em cada grupo, totalizando em tamanho amostral total de 75 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito da suplementação proteica sobre parâmetros do estado nutricional e desfechos clínicos de pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral.

Na população pediátrica grave em terapia nutricional enteral, admitidas no Hospital Infantil Joana de Gusmão e tendo como centro coparticipante Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.320.437

Universidade de São Paulo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Aprovados pelo Parecer: 1.694.079.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta de pesquisa possui relevância acadêmica e no âmbito da saúde pública, podendo delinear novos parâmetros para a área de nutrição para pacientes graves.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A emenda Solicita a inclusão de Instituição Coparticipante para viabilizar a execução da Pesquisa e aumentar a representatividade dos dados obtidos.

Anexada a declaração da instituição coparticipante emitindo anuência para a realização da pesquisa, comprometendo-se em cumprir com ética em pesquisa delineada pela Resolução 466/12.

Os outros termos foram apresentados anteriormente e aprovados pelo Parecer: 1.694.079.

Recomendações:

Recomenda-se encaminhar ao Comitê de ética do HIJG para que tenham ciência da inclusão da nova instituição.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Concluímos aprovada a emenda apresentada.

Conforme Resolução 466/12 o pesquisador deve apresentar relatórios regulares do andamento da pesquisa.

Quaisquer alterações devem ser encaminhadas para análise deste CEP/SH.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_800288 E1.pdf	17/08/2017 18:42:41		Aceito
Outros	TCLE_TALE_nome_FMUSP.pdf	17/08/2017 18:42:04	Yara Maria Franco Moreno	Aceito
Outros	Adendo_UFSC_170817.pdf	17/08/2017 18:38:58	Yara Maria Franco Moreno	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.320.437

Outros	Anuencia_Servico.pdf	17/08/2017 18:38:27	Yara Maria Franco Moreno	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso.pdf	19/07/2016 15:14:52	Daniela Barbieri Hauschild	Aceito
Outros	Concordancia_do_servico_2.pdf	19/07/2016 15:13:50	Daniela Barbieri Hauschild	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TALE.pdf	19/07/2016 15:10:42	Daniela Barbieri Hauschild	Aceito
Outros	Aprovacao_CEP_HIJG.pdf	19/07/2016 15:06:39	Daniela Barbieri Hauschild	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	19/07/2016 15:05:26	Daniela Barbieri Hauschild	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	25/04/2016 17:16:54	Daniela Barbieri Hauschild	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 07 de Outubro de 2017

Assinado por:
Ymar Correa Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

**APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(TCLE) – Etapa 2**

Título do Trabalho: **Associação entre qualidade da terapia nutricional e tempo de ventilação mecânica em pacientes críticos pediátricos**

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 n° _____, residente na Rua _____ declaro, por livre e espontânea vontade, que aceito participar da pesquisa intitulada “Associação entre qualidade da terapia nutricional e tempo de ventilação mecânica em pacientes críticos pediátricos”, projeto de pesquisa de Mestrado das nutricionistas Larissa T. Feiber e Julia Carvalho Ventura, promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, sob orientação da Profa Dra Yara Maria Franco Moreno.

1- Esta pesquisa tem como principal objetivo verificar se os indicadores de nutrição (por exemplo, jejum, alterações de exames de sangue realizados durante a internação, presença de sintomas intestinais como diarreia, intestino preso e abdômen inchado, entre outros), 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) aumentam o risco da criança precisar ou permanecer por mais tempo em ventilação mecânica durante a internação na unidade de terapia intensiva.

2 - Minha participação e do meu filho colaborando neste trabalho é muito importante porque permitirá um melhor cuidado nutricional as 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 4 mL de sangue para a realização de exames de rotina (sendo eles, albumina, pré-albumina, proteína C-reativa, glicemia, hemograma);

b) Avaliação antropométrica (avaliado por peso, altura, medidas de circunferências do braço, coxa e cabeça e medida de quantidade de gordura no braço pela prega cutânea tricriptal);

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 utilizados 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 Julia Carvalho Ventura pelo telefone (48) 8842-8176, Daniela Barbieri Hauschild (41) 9996-2549, Larissa T. Feiber (48) 8829-7409 ou Yara Maria Franco Moreno pelo telefone (48) 99104664.

11. Eu concordo em participar deste estudo.

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 B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
(TALE) - Etapa 2**

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “**Associação entre qualidade da terapia nutricional e tempo de ventilação mecânica em pacientes críticos pediátricos**”. Seus pais permitiram que você participe.

Declaro que a pesquisadora Julia Carvalho Ventura explicou todas as questões sobre o estudo.

Será realizada uma avaliação do estado nutricional, no qual será verificado o peso, altura, medidas do braço, coxa e cabeça. Será coletado sangue para realização de exames que já seriam realizados mesmo se eu não estivesse participando da pesquisa. Também serão coletados dados do prontuário, nele estão anotadas todas as informações da minha história no hospital.

A avaliação do estado nutricional é considerada segura, mas se eu sentir qualquer desconforto, como dor ou me sentir incomodado, a avaliação será interrompida no mesmo momento. Mas há coisas boas que podem acontecer como melhor cuidado da alimentação das crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Ninguém saberá que eu estou participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa serão publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

Compreendi que não sou obrigado(a) a participar da pesquisa, eu decido se quero participar ou não. Dessa forma, concordo livremente em participar do estudo, sabendo que posso desistir a qualquer momento, se assim desejar. Em caso de dúvidas eu posso entrar em contato com as pesquisadoras Julia Carvalho Ventura pelo telefone (48) 8842-8176, Daniela Barbieri Hauschild (41) 9996-2549 ou Yara Maria Franco Moreno pelo telefone (48) 99104664.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos responsáveis : _____

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 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(TCLE) – Etapa 3**

Título do Trabalho: Efeito da Suplementação Proteica sobre o Estado Nutricional e Desfechos Clínicos em Pacientes Pediátricos Graves em Terapia Nutricional Enteral: um Ensaio Clínico Randomizado

Senhores Pais e/ou Responsáveis:

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.

Declaro, por livre e espontânea vontade, que permito a participação de,

_____,
com idade de ____ anos que se encontra sob responsabilidade de _____, com idade de _____ anos, com o RG de nº. _____, residente na Rua _____, cujo grau de parentesco é _____, na pesquisa intitulada “Efeito da Suplementação Proteica sobre o Estado Nutricional e Desfechos Clínicos em Pacientes Pediátricos Graves em Terapia Nutricional Enteral: um Ensaio Clínico Randomizado”, projeto desenvolvido pelas alunas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina Daniela B. Hauschild e coordenado pela Prof^{ra} Dr^a Yara Maria F. Moreno.

1. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da suplementação proteica sobre parâmetros do estado nutricional e variáveis clínicas, tais como dias em ventilação mecânica, infecção, dias de internação, de pacientes pediátricos graves em terapia nutricional enteral.

2. Minha participação e do meu filho(a) colaborando neste trabalho é muito importante porque permitirá um melhor cuidado nutricional às crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Os resultados podem trazer benefícios para equipe multiprofissional de atendimento ao paciente. Assim, espera-se que a pesquisa possa contribuir para o aprimoramento do protocolo de terapia nutricional e com informações importantes à ciência.

3. A pesquisa ocorrerá na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) no Hospital Infantil Joana de Gusmão. Serão convidados a participar do estudo as crianças e adolescentes de ambos os sexos, entre

um mês e 15 anos, internados há no máximo 72 horas, que estejam em ventilação mecânica, com indicação de nutrição enteral e cateter vesical (sonda estéril com a finalidade de drenar a urina).

Nesse estudo serão avaliados três grupos: 2 grupos receberão suplementação de proteína habitualmente utilizada na prática, denominadas de soro do leite de vaca polimérica (proteína inteira) e soro de leite de vaca à base de peptídeos (proteína quebrada), e um grupo controle, que receberá a terapia nutricional prescrita pela nutricionista do serviço. A proteína é um nutriente oferecido por meio da nutrição enteral que apresenta importante função na manutenção de massa muscular e para imunidade. Assim, o resultado dessa pesquisa pode auxiliar na definição do melhor modulo proteico a ser utilizado na prática clínica, bem como na definição da quantidade de proteína que deve ser oferecida. Serão fornecidas quantidades de proteína dentro da recomendação das principais diretrizes mundiais e nacional. Caso aceite participar, os procedimentos a serem realizados com as crianças e adolescentes na pesquisa são:

- a) Avaliação antropométrica: avaliado por peso, altura, medidas de circunferências do braço, coxa e cabeça e medida de quantidade de gordura no braço pela prega cutânea tricipital;
- b) Coleta dos dados registrados no prontuário de seu filho que são necessários para a pesquisa;
- c) Entrevista com familiar sobre os dados do nascimento (peso, comprimento, circunferência da cabeça semana gestacional), caso não esteja registrado no prontuário;
- d) Resultados de exames de sangue realizados de rotina e coletados a partir do prontuário, sendo eles: albumina, pré-albumina, proteína C-reativa, ureia;
- e) Coleta de 1mL de urina para análise de ureia urinária de 24 horas.
- f) Impedância Bioelétrica: é um exame rápido e indolor em que serão conectados eletrodos na sua mão e pé. Eletrodos são pequenos adesivos em que serão conectados os cabos que ligam ao aparelho de bioimpedância. A bioimpedância serve para verificar percentual de gordura e músculo.

É importante esclarecer que não haverá uso de placebo (substância inativa). Neste estudo, dois grupos de intervenção receberão proteína e um grupo controle receberá a terapia nutricional prescrita pela nutricionista do serviço, sem interferência por parte dos pesquisadores. A distribuição dos participantes do estudo para um dos grupos será realizada por sorteio.

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 Pediátrica, e serão realizadas com auxílio da equipe de enfermagem. 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. A suplementação de proteína apresenta os mesmos riscos de toda terapia nutricional enteral, e incluem sinais de intolerância a terapia nutricional, como diarreia e distensão abdominal. Entretanto, por se tratar de suplementação de um nutriente comumente utilizado não apresenta risco adicional. Ainda, estudos prévios similares não apresentaram efeitos prejudiciais à saúde humana após a suplementação com proteína. Se seu filho(a) for alérgico(a) a algum nutriente que compõe os módulos de proteína, você não será incluído na pesquisa.

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 utilizados 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 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. Estou ciente que receberei assistência integral gratuita caso haja algum dano direto ou indireto, imediato ou tardio, pelo tempo que for

necessário, em decorrência da participação nesta pesquisa, incluindo transporte e medicamentos. A minha participação não é remunerada e nem implicará em gastos para mim. Porém, caso seja necessário, será garantida a compensação material a todo e qualquer gasto que tenha tido em função da participação neste estudo, assim como terei direito à indenização por danos, por parte dos pesquisadores e da instituição envolvida na pesquisa.

10. Caso eu concorde em participar desta pesquisa, este documento possui duas vias (sendo uma delas minha, e a outra, da pesquisadora responsável), que devem ser rubricadas em todas as páginas e assinadas ao seu término, por mim, assim como pelo pesquisador responsável.

11. Se eu tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, eu posso entrar em contato com a nutricionista Daniela Barbieri Hauschild pelo telefone (41) 9996-2549 ou e-mail: danielahauschild@yahoo.com.br e com a Prof^a Yara Maria Franco Moreno pelo telefone: (48) 9910- 4664 ou e-mail: yara.moreno@ufsc.br.

12. Eu concordo em participar deste estudo.

Nome e assinatura do responsável legal pela criança: _____

Entrevistador: _____

Florianópolis, ____ de _____ de _____.

**Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - Universidade
Federal de Santa Catarina**

Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis. Telefone: (48)3721-6094

**Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - Hospital Infantil
Joana de Gusmão**

Rua: Rui Barbosa, 152. Agronômica – Florianópolis. Telefone: (48)
32519092.

APÊNDICE D - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) – Etapa 3

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Efeito da Suplementação Proteica sobre o Estado Nutricional e Desfechos Clínicos em Pacientes Pediátricos Graves em Terapia Nutricional Enteral: um Ensaio Clínico Randomizado”, projeto desenvolvido pelas alunas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN-UFSC) Daniela Barbieri Hauschild e Rafaella Silveira Jacinto e coordenado pela Prof^a Dr^a Yara Maria Franco Moreno. Seus pais permitiram que você participe.

Declaro que a pesquisadora Daniela Barbieri Hauschild explicou todas as questões sobre o estudo.

A pesquisa ocorrerá enquanto eu estiver na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) no Hospital Infantil Joana de Gusmão. Será realizada a avaliação do estado nutricional, no qual será verificado o peso, altura, medidas do braço, coxa e cabeça. Será coletado sangue para realização de exames que já seriam realizados mesmo se eu não estivesse participando da pesquisa. Também será coletado pequena amostra da minha urina e dados do prontuário, em que estão anotadas todas as informações da minha história no hospital.

A avaliação do estado nutricional e a coleta de sangue e urina é considerada segura, mas se eu sentir qualquer desconforto, como dor ou me sentir incomodado, a avaliação será interrompida no mesmo momento, sem comprometimento no atendimento médico e/ou nutricional.

Com essa pesquisa, esperamos contribuir para terapia nutricional que é realizada no período que as crianças e adolescentes permanecem na Unidade de Terapia Intensiva.

Ninguém saberá que eu estou participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa serão publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

Compreendi que não sou obrigado(a) a participar da pesquisa, eu decido se quero participar ou não.

Dessa forma, concordo livremente em participar do estudo, sabendo que posso desistir a qualquer momento, se assim desejar.

Em caso de dúvidas eu posso entrar em contato com as pesquisadoras nutricionista Daniela Barbieri Hauschild pelo telefone (41) 9996-2549 ou e-mail: danielahauschild@yahoo.com.br e com a Prof^a Yara Maria

Franco Moreno pelo telefone: (48) 9910- 4664 ou e-mail: yaramoreno@ccs.ufsc.br.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos responsáveis: _____

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - Universidade Federal de Santa Catarina

Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis. Telefone: (48)3721-6094

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - Hospital Infantil Joana de Gusmão

Rua: Rui Barbosa, 152. Agronômica – Florianópolis. Telefone: (48) 32519092.

APÊNDICE E – Nota de imprensa
Pesquisa avalia associação entre a suplementação de proteína com soro do leite na evolução de crianças admitidas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

Crianças admitidas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) podem apresentar perda de massa muscular e isso pode levar ao maior tempo de internação, atraso na recuperação e aumento da mortalidade. Dessa maneira, meios de minimizar a perda de massa muscular, como a suplementação com proteína, podem melhorar nas variáveis clínicas desses pacientes pediátricos.

Diante deste fato, em 2014 iniciou-se o estudo desenvolvido pela doutoranda Daniela Barbieri Hauschild, 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 (PPGN-UFSC) com objetivo O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação com proteína do soro de leite sobre parâmetros do estado nutricional e variáveis clínicas, tais como infecção, dias de internação de pacientes pediátricos admitidos em UTIP e recebendo alimentação por tubo enteral, chamada de nutrição enteral.

Nesse estudo foram avaliados três grupos: 2 grupos receberam suplementação de proteína habitualmente utilizada na prática, denominadas de soro do leite de vaca polimérica (proteína inteira) e soro de leite de vaca à base de peptídeos (proteína quebrada), e um grupo controle, que recebeu a terapia nutricional prescrita pela nutricionista do serviço. A proteína é um nutriente oferecido por meio da nutrição enteral que apresenta importante função na manutenção de massa muscular e para imunidade. Assim, o resultado dessa pesquisa pode auxiliar na definição do melhor módulo proteico a ser utilizado na prática clínica, bem como na definição da quantidade de proteína que deve ser oferecida.

Foram avaliadas 40 crianças e adolescentes, entre 1 mês e 15 anos, admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão, em Florianópolis, e do Hospital Instituto da Criança, em São Paulo. Como resultados, foram observados que a suplementação foi segura e bem tolerada, ou seja, a suplementação não acarretou em diarreia, distensão abdominal e piora da função renal. Os pacientes que receberam a suplementação não apresentaram menos tempo de internação e não houve diferença no estado nutricional. Porém,

foi observado que os pacientes do grupo controle receberam quantidade similar de proteína.

Mais informações podem ser solicitadas pelo e-mail: danielahauschild@yahoo.com.br.

Financiamento: Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Bolsas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).