

ISSN 2525-7374

BRASPEN

JOURNAL



Brazilian Society of Parenteral
and Enteral Nutrition

Diretriz Brasileira de Terapia Nutricional no Paciente Grave

Melina Gouveia Castro, Paulo Cesar Ribeiro, Ivens Augusto de Oliveira Souza, Haroldo Falcão Ramos Cunha,
Monica Hissa do Nascimento Silva, Eduardo Eiras Moreira Rocha, Fabiano Girade Correia,
Sergio Henrique Loss, João Wilney Franco Filho, Diego Silva Leite Nunes, Rodrigo Costa Gonçalves,
Liane Nunes, Guilherme Duprat Ceniccola, Diogo Oliveira Toledo

Diretriz Brasileira de Terapia Nutricional no Paciente Grave

Melina Gouveia Castro¹
Paulo Cesar Ribeiro²
Ivens Augusto de Oliveira Souza²
Haroldo Falcão Ramos Cunha³
Monica Hissa do Nascimento Silva⁴
Eduardo Eiras Moreira Rocha⁵
Fabiano Girade Correia⁶
Sergio Henrique Loss⁷
João Wilney Franco Filho⁸
Diego Silva Leite Nunes⁷
Rodrigo Costa Gonçalves⁹
Liane Nunes¹⁰
Guilherme Duprat Ceniccola¹¹
Diogo Oliveira Toledo¹²

Autor Correspondente:

Melina Gouveia Castro
Alameda dos Anapurus, 1580 – apto. 162 – Moem
São Paulo, SP – CEP 04087-005

INTRODUÇÃO

A terapia nutricional (TN) vem recentemente ganhando importância na atenção ao paciente crítico, desde que passou a fazer parte do cuidado essencial de unidades de terapia intensiva (UTI). O reconhecimento da necessidade de implementar de forma precoce a TN, principalmente em pacientes em risco nutricional, bem como estudos demonstrando o efeito da perda de massa magra no desfecho de pacientes críticos, são exemplos desse fenômeno.

A noção já incorporada pelo profissional de saúde de embasar suas ações pela ciência baseada em evidências torna essencial e constante a revisão de resultados da literatura e a publicação de diretrizes que compilem os principais estudos dentro de uma pergunta de pesquisa traduzida em uma situação prática. Com essa visão, foi elaborada a Diretriz Brasileira de Terapia Nutricional no Paciente Grave. Este documento foi elaborado de forma a apresentar perguntas específicas, cada uma com seu nível de evidência e respostas objetivas. O sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), foi considerado para a seleção dos estudos que nortearam as respostas e a sugestão do nível de evidência (Quadro 1). Mesmo sendo as recomendações aqui apresentadas pautadas em evidências, é primordial o entendimento de que as decisões clínicas sempre devem ter como soberanas as condições clínicas atuais e circunstâncias individuais de cada paciente.

1. Hospital Estadual Mário Covas, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP
2. Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP
3. Clínica São Vicente da Gávea, Rio de Janeiro, RJ
4. Hospital UNIMED Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ
5. Hospital Copa Star, Rio de Janeiro, RJ
6. Instituto de Nutrologia, Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF
7. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS
8. Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, RS
9. Hospital de Urgências de Goiânia, Goiânia, GO
10. Hospital São Luiz Itaim, São Paulo, SP
11. Instituto Hospital de Base, Brasília, DF
12. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP

Quadro 1 – Sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Nível	Definição	Implicações	Fonte de Informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas

Fonte: Elaboração GRADE working group - <http://www.gradeworkinggroup.org>

*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentado tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta.

**Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

***Séries e relatos de casos.

TRIAGEM E AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Ferramentas de triagem nutricional devem ser aplicadas em pacientes críticos?

Sim, a triagem nutricional permite identificar indivíduos que estão desnutridos ou em processo de desnutrição, que se beneficiarão da TN mais precoce e individualizada.

Nível de Evidência: Moderado.

A triagem nutricional é um processo que visa reconhecer os indivíduos que estão desnutridos ou em risco de desnutrição, com objetivo de realizar uma avaliação nutricional específica e, posteriormente, implementar a TN adequada. Pacientes em risco nutricional, ou já desnutridos, apresentam aumento do tempo e do custo da internação, maior número de complicações e aumento no risco de mortalidade¹⁻⁴.

A Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral (BRASPEN), alinhada com diversas outras sociedades de TN, recomenda a realização da triagem nutricional em até 48 horas após a admissão hospitalar. Considerando-se a rápida deterioração do estado nutricional que ocorre em pacientes críticos, esforços devem ser realizados para fazer a triagem nas primeiras 24 horas da admissão, com subsequente avaliação nutricional mais detalhada nos pacientes que apresentarem risco nutricional⁵⁻⁸.

Existem diversas ferramentas para a triagem nutricional do paciente hospitalizado, elas utilizam geralmente os parâmetros determinantes da deterioração do estado nutricional (perda ponderal recente, baixo índice de massa corporal, alteração da ingestão alimentar), são elas: Risco Nutricional no Doente Crítico (NUTRIC), Triagem de Risco Nutricional-2002 (NRS-2002), Avaliação Nutricional Subjetiva Global (ASG), Mini Avaliação Nutricional (MAN), Ferramenta de triagem de Desnutrição (MST), Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição (MUST). No entanto, considerando que o estado inflamatório e hipercatabólico dos doentes críticos acelera o processo de desnutrição, a gravidade da doença deve ser interpretada com destaque, uma vez que o risco nutricional do paciente crítico não depende apenas do estado nutricional, mas também de fatores que alteram o tempo de internação, dias de ventilação mecânica e mortalidade⁹⁻¹¹.

Dessa forma, o NUTRIC e a NRS-2002 são ferramentas que contemplam a avaliação de gravidade da doença. O NUTRIC permite uma análise mais acurada da gravidade, pois usa um conjunto de índices prognósticos em UTI, o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e o *Sepsis-Related Organ Failure Assessment* (SOFA). A NRS-2002 utiliza-se apenas do ponto de corte de APACHE II > 10 para determinar a gravidade máxima, o que se demonstrou uma interpretação limitada pois, por volta de 80% dos pacientes se enquadrariam nessas características^{10,12,13}.

Rahmanet al.¹⁴, em um estudo de coorte retrospectiva, demonstraram que pacientes com alto risco nutricional pelo NUTRIC (NUTRIC ≥ 6), quando receberam menos de 25% da TN proposta, apresentaram maior taxa de mortalidade em comparação àqueles que receberam TN adequada e também possuíam alto risco nutricional.

Os principais artigos utilizados nesta seção estão compilados na Tabela 1.

Tabela 1 – Artigos utilizados e suas características principais.

Autor, ano	GRADE	População, N Tipo de estudo	Ferramenta	Resultados principais
Mendes et al. ¹⁵ , 2017	1A	1143 pacientes críticos Coorte Prospectiva	NUTRIC	NUTRIC ≥ 5 \uparrow Tempo de Internação, \downarrow dias livre de VM, \uparrow mortalidade em 28 dias
Özbilgin et al. ¹⁶ , 2016	1B	152 pacientes críticos cirúrgicos. Observacional Prospectivo	NUTRIC ASG NRS-2002 NRI MAN	NUTRIC: \uparrow mortalidade em 28 dias, \uparrow Complicações PO. ASG: \uparrow mortalidade em 28 dias. NRS-2002: \uparrow mortalidade em 28 dias. NRI: \uparrow Complicações PO. MAN: Sem correlação com a mortalidade e a morbidade
Rahman et al. ¹⁴ , 2016	1B	1199 pacientes críticos Coorte Retrospectiva	NUTRIC	NUTRIC ≥ 6 com TN adequada \downarrow mortalidade em 28 dias
Fontes et al. ¹⁷ , 2014	1B	185 pacientes críticos. Observacional Prospectivo	ASG	Desnutrição \uparrow mortalidade hospitalar
Mercadal-Orfila et al. ¹⁸ , 2012	1B	1075 pacientes Críticos e não-críticos Observacional Prospectivo	NRS-2002	Risco Nutricional: \uparrow complicações PO, \uparrow Infecção, \uparrow mortalidade hospitalar e em 6 meses

Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, 1: Recomendação Forte, 2: Recomendação Fraca, A: Evidência de Alta qualidade, B: Evidência de Moderada Qualidade, C: Evidência de Baixa Qualidade, VM: Ventilação Mecânica, PO: pós-operatórias NUTRIC: Risco Nutricional no Doente Crítico, ASG: Avaliação Subjetiva Global, NRS-2002: Triagem de Risco Nutricional-2002, NRI: *Nutritional Risk Index*, MAN: Mini Avaliação Nutricional, TN: Terapia Nutricional.

Avaliação nutricional deve ser realizada no paciente crítico?

Sim, mesmo a despeito de discordâncias conceituais, a deterioração do estado nutricional estaria associada a desfechos clínicos desfavoráveis e que incrementam o custo do serviço de saúde. Nesse contexto, a avaliação nutricional seria uma estratégia para o reconhecimento precoce e tratamento da desnutrição.

Nível de Evidência: Moderado.

Ainda não existe consenso quanto às características a serem reconhecidas nos pacientes críticos para o diagnóstico da desnutrição. Biomarcadores tradicionalmente associados à desnutrição, como a albumina, pré-albumina e a transferrina, possuem restrições, pois poderiam refletir a inflamação ou o estado agudo da doença crítica. Por sua vez, medidas antropométricas podem sofrer variações devido à presença de edema e má distribuição de fluidos corpóreos nesse momento agudo⁶.

As duas principais sociedades de TN já propuseram consensos sobre o diagnóstico de desnutrição, mas essas propostas são antagônicas e não direcionadas ao paciente crítico. A Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN)¹⁹ propõe um modelo subjetivo, enquanto a Sociedade Europeia de Nutrição e Metabolismo (ESPEN)²⁰ sugeriu um modelo objetivo, que é focado no índice de massa corporal (IMC), no índice de massa livre de gordura (IMLG) e na perda ponderal. Tanto o modelo subjetivo (dificuldade de obtenção de dados dependentes de memória) quanto o objetivo (o IMLG ainda não é amplamente utilizado na UTI) possuem suas limitações e carecem de resultados relacionados à sua aplicação em UTI. Fruto desse cenário, parte da literatura trata a desnutrição como um sinônimo da utilização de ferramentas de triagem e avaliação nutricional a exemplo da ASG ou MAN. Em outros casos, métodos locais são empregados, o que dificulta a interpretação da magnitude do efeito da desnutrição no desfecho do paciente crítico²¹.

Para efeito da análise de resultados, foram considerados trabalhos que utilizaram métodos validados ou que tinham o objetivo principal de estudar o diagnóstico nutricional do paciente crítico com descrição detalhada do método, incluindo estimativa de tamanho de amostral e o controle de fatores de confusão. Essa abordagem foi adaptada de uma recente revisão sistemática, que analisou 20 estudos observacionais²².

A ASG apresentou boa validade preditiva para reconhecer a desnutrição, entretanto, a necessidade de padronização de um diagnóstico ainda existe. A desnutrição se associa à piora do desfecho clínico, mas a magnitude do seu efeito real

na mortalidade ou no tempo de permanência hospitalar não está claramente determinada, o que pode ser explicado pela grande variedade de métodos diagnósticos e a consequente falta de consenso sobre a definição de desnutrição para o paciente crítico.

Os principais artigos utilizados nesta seção estão compilados na Tabela 2.

Tabela 2 – Artigos utilizados e suas características principais.

Autor, ano	GRADE	População, N	Ferramenta	Resultados principais
Mogensen et al. ²¹ , 2015	B1	6518 pacientes críticos, mistos	Desenvolvido pelos autores	Desnutrição ↑ mortalidade (30 dias)
Fontes et al. ¹⁷ , 2014	B1	185 pacientes críticos, mistos	ASG	Desnutrição ↑ mortalidade (H)
Tripathy et al. ²³ , 2014	B1	109 pacientes críticos, > 65 anos	MUST	Desnutrição ↑ mortalidade (1 ano)
Lomivorotov et al. ²⁴ , 2013	B1	1193 pacientes críticos cirúrgicos	ASG, MUST, MAN	Desnutrição ↑ complicações PO e ↑ TIH
Caporossi et al. ²⁵ , 2012	B1	248 pacientes críticos, mistos	TAPM, ASG	Desnutrição ↑ mortalidade (H)

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, B1: evidência moderada; ASG: Avaliação Subjetiva Global, MUST: Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição, MAN: Mini Avaliação Nutricional, TIH: tempo de internação hospitalar, TAPM: *Thicknes soft head ductor pollicis muscle*, PO: pós-operatórias, H: hospitalar.

Qual é o melhor método para avaliar necessidade energética no paciente crítico?

A calorimetria indireta (CI) é o método padrão ouro para a avaliação do gasto energético de repouso (GER) dos pacientes críticos, devendo ser empregada sempre que disponível. Equações preditivas são imprecisas para os pacientes críticos, podendo subestimar ou superestimar as suas necessidades energéticas. Na ausência da CI, as equações preditivas devem ser utilizadas com cautela.

Nível de Evidência: Moderado.

Estabelecer a meta energética é um passo fundamental para implementar a TN em pacientes críticos, uma vez que tanto a hipocalorização quanto a hiperalimentação podem levar a complicações graves nesses pacientes. No entanto, essa etapa do cuidado nutricional torna-se complexa na UTI, frente à diversidade de condições clínicas que afetam o gasto energético, como a gravidade do caso e o uso de medicações²⁶⁻³¹.

O GER pode ser aferido por meio da CI ou estimado a partir de equações preditivas. O cálculo do GER, por meio da CI, baseia-se na relação entre o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de gás carbônico (VCO_2), pelo metabolismo celular, durante o processo de produção de energia. As equações preditivas baseiam-se no peso, estatura, idade, sexo e condição clínica para determinar o GER. No ambiente de terapia intensiva, o GER sofre a influência de fatores adicionais, como gravidade da doença, resposta inflamatória e comorbidades existentes, dificultando a determinação com precisão do gasto energético. Ainda assim, diversas equações para estimar o GER de pacientes críticos são utilizadas na prática clínica^{29,32}.

Em uma revisão sistemática, Tatucu-Babet et al.²⁸, com objetivo de avaliar a inadequação da prescrição energética caso as equações preditivas fossem utilizadas para guiar a TN ao invés da CI, demonstraram que as equações preditivas concordam com a CI em apenas 50% das vezes, subestimando o GER em 38% e superestimando em 12%. Nessa revisão, a equação que apresentou a melhor precisão com a CI (GER entre 90-110% do avaliado pela CI) foi a Penn-State, subestimando em 27% (<90% da CI) e não houve superestimativa (>110% da CI)²⁸.

Em 2013, Frankenfield et al.³³ estudaram pacientes críticos e em ventilação mecânica, com objetivo de testar a validade das equações preditivas em pacientes com extremos de IMC (< 21 kg/m² ou > 45 kg/m²). Foi comparado o gasto energético aferido pela CI com as seguintes equações preditivas: Penn-State, Penn-State Modificada para idosos obesos, Faisy, Ireton-Jones, ACCP, Mifflin-StJeor e Harris-Benedict. As equações que apresentaram a maior acurácia para pacientes obesos foram as de Penn-State e Penn-State Modificada (80% e 76%, respectivamente). A equação de Penn-State também apresentou um melhor desempenho em pacientes com IMC < 21 kg/m² (63%). No entanto, com os resultados desse estudo, nenhuma equação foi validada para pacientes com IMC < 21 kg/m²³³.

A relação entre a meta energética estabelecida pela CI e o desfecho clínico foi alvo de três estudos:

1. Singer et al.³⁴ demonstraram que quando a meta energética, determinada pela CI, é alcançada, há tendência de redução na mortalidade hospitalar.
2. Weijs et al.³⁵ também associaram a redução da mortalidade em 28 dias com o atingimento das metas nutricionais (calórica e proteica).
3. No estudo conduzido pela Heidegger et al.³⁶, houve redução nas taxas de infecções adquiridas na UTI quando a meta energética, determinada pela CI, era alcançada, nesse estudo não houve diferença significativa para o desfecho mortalidade.

Os principais artigos utilizados nesta seção estão compilados na Tabela 3.

Tabela 3 – Artigos utilizados e suas características principais.

Autor, ano	GRADE	População, N Tipo de estudo	Ferramenta	Resultados principais
Tatucu-Babet et al. ²⁸ , 2016	1A	NA Revisão Sistemática	Determinar o grau de inadequação das equações preditivas em relação à CI	Precisão das equações preditivas foi de 50% em relação à CI ($\pm 10\%$)
Heidegger et al. ³⁶ , 2013	1B	305 pacientes críticos, mistos. Ensaio Clínico Randomizado	Alcance da meta nutricional proposta pela CI	↓ Infecção Hospitalar no grupo intervenção
Weijts et al. ³⁵ 2012	1B	886 pacientes críticos, mistos. Coorte Prospectiva	Investigar o efeito do alcance das metas nutricionais no desfecho clínico. Meta Calórica: CI Meta Proteica: >1,2g/kg/dia	↓ Mortalidade em 28 dias no grupo que atingiu as metas nutricionais
Kross et al. ³⁷ , 2012	1C	927 pacientes críticos, mistos. Estudo transversal	Comparar o GER obtido pela CI com as equações preditivas	Precisão das equações preditivas: HB: 31.3% Owen: 11.7% Mifflin: 17.8% Iretton-Jones: 22.2% ACCP: 12.0%
Singer et al. ³⁴ , 2011	2A	130 pacientes críticos, mistos. Ensaio Clínico Randomizado	Investigar se a TN guiada por medições repetidas de CI afetam o desfecho clínico	Grupo de estudo: ↓ Mortalidade hospitalar; ↑ Dias de Ventilação Mecânica; ↑ Dias de UTI; ↑ Taxa de Infecção
Frankfield et al. ³⁸ , 2009	1C	202 pacientes críticos, mistos. Estudo transversal	Comparar o GER obtido pela CI com as equações preditivas	Precisão das equações preditivas: HB: 34% HB x 1,25: 46% HB – Peso Ajustado: 22% HB – Peso Ajustado x 1,25: 53% Mifflin: 25% Mifflin x 1,25: 49% ACCP: 35% ACCP – Peso Ajustado: 46% Swinamer: 54% Iretton-Jones: 46% PSU: 67% Brandi: 55% Faisy: 53%

Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, 1: Recomendação Forte, 2: Recomendação Fraca, A: Evidência de Alta qualidade, B: Evidência de Moderada Qualidade, C: Evidência de Baixa Qualidade, CI: Calorimetria Indireta, GER: Gasto Energético de Repouso, HB: Harris-Benedict, ACCP: American College of Chest Physicians, PSU: Penn-State University equation, TN: terapia nutricional.

A oferta proteica deve ser monitorada no paciente grave?

Sim, existem indícios de que a oferta proteica poderia influenciar no desfecho do paciente crítico, o que justificaria seu monitoramento. Entretanto, deve ser levado em consideração a natureza, em sua maioria observacional, dos estudos sobre o tema e que o único estudo randomizado e controlado incluído avaliou apenas desfechos secundários. Algumas questões importantes, como a quantidade de proteína ideal, a forma de infusão, o momento de atingir a meta proposta e os efeitos a longo prazo da TN hiperproteica, devem ser motivo de novos estudos. Dessa forma, o monitoramento da oferta proteica como ferramenta de qualidade só contribuiria para elucidar o papel da proteína na recuperação e como ela deve ser utilizada como terapia para o paciente crítico.

Nível de Evidência: Moderado.

Os estoques de proteínas tem caráter funcional dentro do corpo humano, o que exige uma ingestão contínua para a manutenção da vida. A musculatura esquelética corresponde a aproximadamente 80% de toda a massa corpórea celular de um indivíduo saudável, o estado crítico agudo promove intensa cascata inflamatória, que ameaça essas reservas somáticas e pode depletar sensivelmente a musculatura esquelética³⁹.

Esse racional suporta as novas recomendações de ingestão proteica para o doente crítico, que giram em torno de 1,2 até 2 g ptn/kg por dia⁶. Os dados que contribuíram com essas recomendações demonstram a capacidade do corpo em utilizar quantidades crescentes de proteína para atender aos requisitos funcionais e não serem oxidadas como fonte energética⁴⁰. Esse incremento da oferta proteica teria repercussão em desfechos secundários do doente crítico^{41,42} e alguns estudos até sugerem que ocorra diminuição da mortalidade^{43,44}. Existe, entretanto, outra corrente demonstrando que a oferta exacerbada de nutrientes na primeira semana da doença crítica (30 kcal/kg/dia e 1,5 g ptn/kg/dia) pode aumentar o risco de mortalidade, enquanto que a partir da segunda semana essa oferta já traria um efeito protetor^{39,45}. Essa controvérsia ilustra a necessidade do monitoramento da oferta proteica.

Outro aspecto mais relacionado à qualidade da TN trata da baixa taxa de infusão de nutrição enteral, seja por questões de tolerabilidade, inadequação das fórmulas às novas recomendações ou mesmo à gravidade do paciente crítico^{6,46}. Esse cenário é exposto em alguns estudos mundiais, nos quais a taxa de infusão de TN enteral (TNE) não superou 60% (53% para proteínas) do que foi prescrito diariamente^{42,47}. Um aliado no monitoramento da oferta proteica em UTI seria

o uso de protocolos que direcionem as taxas de infusão de TNE⁴⁷. Os estudos utilizados nessa seção estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 – Estudos utilizados e suas características principais.

Autor, ano	GRADE	População	TN	Resultados principais
Ferrie et al. ⁴¹ , 2016	B1	119 pacientes críticos	ECR, NP, 0,8 x 1,2 g ptn/kg	↑ Força de aperto de mão no dia 7 e ↓ MM por US
Brauns-chweig et al. ⁴⁵ , 2017	B1	78 pacientes com falência respiratória aguda	PH, 30 kcal/kg x 50% das necessidades	↑ oferta de kcal e Ptn ↑ mortalidade em 7 dias, Maior oferta tardia de kcal ↓ Mortalidade
Heyland et al. ⁴⁷ , 2015	B1	24 UTI	AQ, NE, Protocolo x sem Protocolo	Protocolos ↑ infusão de kcal e Ptn
Elke et al. ⁴⁴ , 2014	B1	2270 pacientes críticos sépticos	Obs, NE, Oferta de kcal e Ptn em 12 dias	↓ Mortalidade
Weijts et al. ⁴³ , 2014	B1	843 pacientes críticos clínicos e cirúrgicos	Obs, NE, oferta de Ptn e kcal precoce	↓ Mortalidade

AQ: avaliação de qualidade, B1: evidência moderada, NE: nutrição enteral, ECR: estudo controlado e randomizado, GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*, kcal: calorias, kg: quilograma, MM: massa magra, NP: nutrição parenteral, Obs: observacional, PH: *post hoc*, Ptn: proteína, US: ultrassom, TN: Terapia nutricional, UTI: Unidade de terapia intensiva.

Nesse sentido, seria útil o monitoramento da oferta proteica tanto pela sua provável influência no desfecho do paciente crítico, como para avaliar a tolerabilidade e questões relacionadas ao custo e benefício dessa terapia. Isso implica no reconhecimento de que o monitoramento desse indicador seria uma questão relevante e cotidiana dentro de UTIs. Como perspectivas para essa questão se propõe a avaliação da oferta otimizada de proteínas e sua sinergia com estratégias de reabilitação fisioterapêuticas, aumento da tolerabilidade da TNE, na determinação de recomendações diferenciadas de proteína para estágios específicos da doença crítica e grupos como idosos, obesos, doentes renais, sépticos ou desnutridos^{48,49}.

INÍCIO DE TN

Qual é o benefício de iniciar precocemente (24-48 horas) a TNE?

Sugerimos o início precoce (24-48 horas) da TNE em pacientes críticos que não conseguem se alimentar por via oral.

Nível de Evidência: Muito baixo.

O início precoce da TNE visa à manutenção da integridade funcional e trofismo do trato gastrointestinal (TGI). Mantém o fluxo sanguíneo local e a liberação de hormônios e agentes endógenos (colecistocinina, gastrina, ácidos biliares, etc.); impede a quebra de barreira e o aumento da permeabilidade das células epiteliais; mantém o funcionamento do tecido linfóide intestinal e a liberação de IgA; reduz o hipermetabolismo e catabolismo associados à resposta inflamatória sistêmica e pode atenuar a gravidade da doença crítica.

Poucos estudos avaliando o impacto da nutrição enteral precoce no desenvolvimento de complicações infecciosas e na mortalidade hospitalar de pacientes críticos foram publicados recentemente⁵⁰⁻⁵⁴. Uma meta-análise que incluiu 21 estudos randomizados e controlados (936 pacientes) demonstrou que o início precoce da nutrição enteral se associou com menor mortalidade hospitalar (RR = 0,70; IC 95%, 0,49–1,00; p = 0,05) e menor número de complicações infecciosas (RR = 0,74; IC 95%, 0,58–0,93; p = 0,01), quando comparado ao início tardio⁶. Outra meta-análise, mais recente e rigorosa nos critérios de inclusão, avaliando apenas 12 estudos randomizados e controlados (662 pacientes), não conseguiu demonstrar impacto na mortalidade hospitalar (RR 0,76; IC 95% 0,52–1,11; p = 0,149), porém demonstrou menor número de complicações infecciosas em 11 estudos (597 pacientes) que reportaram este desfecho (RR 0,64; IC 95% 0,46–0,90; p = 0,010)⁵⁵.

Qual é a via preferencial em pacientes críticos, nutrição enteral ou parenteral?

Sugerimos o uso de nutrição enteral ao invés de nutrição parenteral (NP) em pacientes críticos com indicação de TN.

Nível de Evidência: Muito baixo.

Na maioria dos pacientes críticos, o uso de nutrição enteral é seguro e factível. Além de um menor custo, a nutrição enteral é mais fisiológica, com efeitos benéficos locais e sistêmicos, e diversos estudos documentaram sua superioridade na diminuição de complicações infecciosas^{6,55-57}. Várias meta-análises, entretanto, não conseguiram demonstrar diferença de mortalidade hospitalar na comparação entre as duas vias^{6, 55-57}.

O risco de hiperalimentação é maior com o uso de NP e uma meta-análise, que incluiu apenas estudos nos quais a oferta calórica foi semelhante tanto pela via enteral quanto parenteral, não mostrou diferença no desenvolvimento de complicações infecciosas⁵⁸.

Dois estudos randomizados e controlados, nos quais a oferta calórica e proteica foi semelhante entre os grupos, também não demonstraram maior número de complicações

infeciosas no grupo que recebeu nutrição parenteral em comparação àquele que recebeu apenas nutrição enteral^{59, 60}.

Qual deve ser o posicionamento da sonda: gástrico ou pós-pilórico?

Sugerimos a administração da nutrição enteral em posição pós-pilórica apenas em pacientes com alto risco para aspiração e naqueles com intolerância à administração da dieta no estômago.

Nível de Evidência: Moderado/Alto.

A administração da dieta enteral em posição gástrica é tecnicamente mais fácil e pode diminuir o tempo para o início da nutrição enteral. A escolha do posicionamento da sonda enteral (gástrica, primeira, segunda, terceira ou quarta posição do duodeno) deve levar em consideração as condições clínicas do paciente e a estrutura de cada hospital.

O maior estudo randomizado e controlado comparando nutrição enteral gástrica versus pós-pilórica incluiu apenas 181 pacientes críticos em ventilação mecânica e não demonstrou nenhuma diferença estatisticamente significativa no tempo de internação hospitalar, na incidência de pneumonia, na eficiência da TN e na mortalidade hospitalar⁶¹.

Diversas meta-análises, incluindo uma revisão sistemática da Cochrane, entretanto, apontam para um potencial benefício da nutrição enteral pós-pilórica em melhorar a eficiência da TN e na diminuição da incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica, mas não demonstraram nenhum impacto no tempo de internação e na mortalidade hospitalar^{6, 62-64}.

O risco de aspiração deve ser avaliado individualmente levando em consideração as condições clínicas e a doença de base de cada paciente: presença de gastroparesia, pacientes muito idosos, diabéticos, vítimas de traumatismo cranioencefálico, presença de refluxo gastroesofágico, nível de consciência e habilidade para proteção de via aérea. A pneumonia e a colonização das vias aéreas superiores estão mais relacionadas à aspiração de secreções da orofaringe do que da regurgitação de conteúdo gástrico⁶⁵⁻⁶⁷.

A TNE pode ser utilizada com o uso de droga vasoativa?

Sugerimos que o início da TNE deve ser adiado em pacientes hemodinamicamente instáveis até que o paciente esteja adequadamente ressuscitado, com o restabelecimento da microperfusão tecidual. O início/reinício da nutrição enteral deve ser feito com cautela em pacientes ainda em uso de droga vasoativa.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Pacientes hipotensos e com comprometimento da circulação esplâncnica estão sujeitos a maior risco de isquemia intestinal subclínica. No entanto, a isquemia ou necrose intestinal não oclusiva é uma complicação extremamente rara, associada à nutrição enteral⁶⁸⁻⁷⁵.

Khalid et al.⁷², em um estudo observacional retrospectivo que incluiu 1174 pacientes críticos em ventilação mecânica em uso de pelo menos uma droga vasoativa, demonstraram que o início precoce (<48h) da nutrição enteral se associou a menor mortalidade hospitalar em comparação ao início tardio (<48h) (34% vs. 44%; $p < 0.001$).

O estudo NUTRIREA-2 randomizou 2410 pacientes com alteração hemodinâmica para receberem nutrição enteral ou parenteral durante a internação na UTI⁶⁰. No grupo que recebeu apenas nutrição enteral (n: 1202), 81% dos pacientes estavam em uso de noradrenalina na dose de 0,56 mcg/kg/min (0.13-1.20), 12% estavam em uso de pelo menos duas drogas vasoativas, e o lactato sérico era em média $3,8 \pm 3,5$ mmol/l. A nutrição enteral prescrita visava atingir 100% das necessidades calóricas (20-25 kcal/kg/dia) nas primeiras 24 horas após a intubação orotraqueal. A incidência de pseudo-obstrução aguda do cólon e isquemia intestinal foi maior nesta população quando comparada ao grupo que recebeu apenas nutrição parenteral e não usou o TGI (1% vs. <1% $p=0,04$ e 2% vs. <1%, $p=0,007$, respectivamente)⁶⁰.

O início da TNE deve ser adiado em pacientes na fase de ressuscitação volêmica, em pacientes hipotensos (pressão arterial média < 60 mmHg), em pacientes que estão iniciando o uso de droga vasoativa ou naqueles em que a dose de droga vasoativa está em ascensão. A presença de acidose láctica pode indicar a existência de instabilidade hemodinâmica e comprometimento da microperfusão tecidual.

Em pacientes com doses estáveis de droga vasoativa ou com doses decrescentes, deve-se iniciar a nutrição enteral assim que possível, em baixas doses (10-20 ml/h) e o paciente deve ser monitorizado quanto à presença de sinais de intolerância do TGI (distensão abdominal, aumento do refluxo gastroesofágico, ausência de eliminação de flatos e fezes, ausência de ruídos hidroaéreos e piora da acidose metabólica).

DOSE DE NUTRIÇÃO ENTERAL (NE)

Quando devemos utilizar NE hipocalórica/trófica ou plena em pacientes críticos?

Recomendamos que pacientes desnutridos prévios ou de alto risco nutricional não recebam nutrição hipocalórica/trófica, desde que exista tolerância gastrointestinal. Para pacientes de baixo risco tanto a

utilização de nutrição hipocalórica/trófica quanto de plena podem ser realizadas.

Nível de Evidência: Baixo/Moderado.

Estudos publicados nos últimos anos, comparando a utilização de regimes tróficos^{76,77} ou hipocalóricos⁷⁸⁻⁸¹ versus uma oferta plena de energia, não encontraram diferença em desfechos primários.

Porém é preciso ressaltar que todos os estudos apresentavam uma população semelhante de doentes com sobrepeso/obesidade para os quais foram ofertadas quantidades de energia reduzidas em ambos os grupos, inclusive no chamado de pleno.

O Quadro 2 ilustra o IMC médio e as quantidades de energia ofertadas nos estudos publicados sobre o tema.

Quadro 2 – IMC médio e as quantidades de energia ofertadas.

Autor, ano	IMC médio (kg/m ²)	Oferta energética grupo estudo (kcal/kg)	Oferta energética grupo controle (kcal/kg)
Arabi et al. ⁸¹ , 2011	28,5	14	16,5
Rice et al. ⁷⁷ , 2011	28,7	3	17
EDEN ⁷⁶ , 2012	30,15	5	15
Charles et al. ⁷⁸ , 2014	30,5	12,3	17,1
Petros et al., 2016 ⁷⁹	27,85	11,3	19,7
Arabi et al., 2015 ⁸⁰	29,35	10,5	16

Todos estes estudos citados foram agrupados em uma meta-análise que falhou em demonstrar resultados benéficos e concluiu que a oferta ideal de calorias e proteínas para pacientes criticamente enfermos ainda tem que ser determinada⁸².

A melhor leitura dos recentes estudos é que talvez não exista uma mesma oferta ideal para todo doente crítico e sim diferentes ofertas ideais dependendo do perfil do paciente.

Um conjunto emergente de evidências sugere que nem todos doentes críticos apresentam o mesmo risco nutricional^{12,14}. E pacientes com alto risco nutricional parecem apresentar maior benefício com uma TN mais agressiva comparados aos de baixo risco⁸³. A partir disso, surge a justificativa de orientar a meta energética de acordo com o risco nutricional do paciente.

Um estudo que analisou o balanço energético de 50 doentes críticos num total de 566 dias, encontrou um déficit energético médio de 4767 kcal no período analisado. Houve forte associação entre o balanço de energia negativo com sepse ($p=0,035$), falência renal ($p=0,0001$), úlcera por pressão ($p=0,013$), insuficiência respiratória aguda ($p=0,0003$) e necessidade de novos procedimentos cirúrgicos (0,023)⁸⁴.

Nesta mesma linha, Tsai et al.⁸⁵ avaliaram 295 pacientes críticos, divididos em dois grupos: o primeiro recebeu mais de 60% das necessidades energéticas e o outro até 60% de suas necessidades por sete dias de internação. O grupo que recebeu até 60% teve o risco de morte aumentado em 2,4 vezes ($p=0,02$) quando comparado ao grupo que recebeu mais de 60% das necessidades⁸⁵.

Já um estudo recente que avaliou a associação entre adequação nutricional e resultados a longo prazo, incluindo a sobrevida em seis meses e escores de qualidade de vida em pacientes criticamente doentes com mais de oito dias de ventilação mecânica na UTI, verificou que atingir a meta calórica precocemente na primeira semana se associou com melhora da sobrevida em seis meses. Além disso, houve uma associação entre a oferta energética adequada na primeira semana e a melhora de aspectos funcionais e de qualidade de vida três meses após a alta hospitalar⁸⁶.

Qual é a oferta energética ideal para o paciente crítico?

Recomendamos iniciar com uma oferta energética mais baixa, cerca de 15 a 20 kcal/kg/dia e progredir para 25 a 30 kcal/kg/dia após o quarto dia dos pacientes em recuperação. Caso disponha de CI, ofertar na fase inicial entre 50 e 70% do gasto energético aferido.

Nível de Evidência: Baixo.

Estudos baseados em CI dentro da UTI demonstram que o gasto energético do doente grave aumenta ao longo da primeira semana de internação⁸⁷.

Quando a CI não estiver disponível, a regra de bolso parece ser superior ao uso de equações preditivas mais complexas⁸⁸, além de ser de mais fácil realização.

Um estudo que avaliou diferentes ofertas energéticas, em pacientes críticos com lesão pulmonar aguda, revelou que os pacientes que receberam por volta de 80% da meta energética tiveram pior desfecho do que os que receberam por volta de 55% da meta⁸⁹. Outro estudo, realizado com CI, demonstrou que pacientes que receberam por volta de 70% dos valores obtidos na CI tiveram melhor desfecho em termos de sobrevida⁹⁰.

A explicação para tais achados pode estar relacionada ao fato de que doentes graves apresentam uma produção significativa de energia endógena na fase inicial da injúria aguda, apresentando por isso um alto risco de hiperalimentação se receber quantidades altas de energia exógena⁹¹. Risco este que parece ser ainda maior pela não consideração de calorias não nutricionais, como citrato da diálise, propofol, soro glicosado. Um estudo que avaliou o impacto de calorias não nutricionais encontrou média de 570 kcal por paciente⁹².

Além disso, tem-se discutido bastante o risco de uma TN mais agressiva nos primeiros dias se associar à inibição da autofagia e consequente pior desfecho do paciente grave⁹³.

Qual é a oferta proteica ideal para o paciente crítico?

Recomendamos que doentes críticos recebam entre 1,5 e 2 g/kg/dia de proteína.

Nível de Evidência: Baixo.

A perda de massa muscular, quantificada por meio da espessura do reto femoral por ultrassonografia, pode variar de 15 a 25% nos primeiros 10 dias de internação na UTI⁹⁴. A miopatia da doença crítica acomete entre 25 até 100% dos pacientes e está relacionada a aumento da morbimortalidade, bem como uma perda funcional a longo prazo^{95,96}.

Essas considerações reforçam as recomendações atuais de uma alta oferta proteica para o doente grave. A demanda por aminoácidos está aumentada numa fase inicial, em virtude do hipermetabolismo e da necessidade de proteínas de fase aguda e células imunes. E, numa fase mais tardia, o aporte proteico se justifica na tentativa de vencer a resistência anabólica e minimizar a perda de massa muscular.

Foi demonstrado em um recente estudo que maiores quantidades de aminoácidos melhoram o balanço nitrogenado em pacientes graves⁴⁰. Fazendo uma análise de cinética de proteína com aminoácidos marcados, é possível observar que, quanto maior a oferta proteica, mais positivo é o balanço⁴⁰.

Existem poucos estudos, na maioria observacionais, que compararam diferentes ofertas proteicas e o desfecho clínico de doentes graves. Um deles avaliou prospectivamente 113 pacientes internados em UTI e observou uma correlação entre a oferta proteica e a mortalidade, sendo que pacientes que receberam uma oferta proteica por volta de 1,5 g/kg/dia sobreviveram mais ($p=0,011$)⁹⁷. Outro estudo prospectivo observacional com 886 pacientes em ventilação mecânica, que tinha como objetivo atingir a meta energética guiada por CI e a proteica fixada em, no mínimo, 1,2 g/kg/dia, mostrou que atingir tais metas se associou com uma diminuição da

mortalidade em 28 dias de até 50%³⁵. Um estudo multicêntrico observacional com pacientes críticos que permaneceram ≥ 4 dias ($n = 2828$) ou ≥ 12 dias ($n = 1584$) destacou que a obtenção de $\geq 80\%$ da meta proteica foi associada com redução da mortalidade, em pacientes com tempo de internação mais ou menos prolongado⁹⁸. Compher et al.⁸³ analisaram mais de 3 mil pacientes em ventilação mecânica, estratificados em grupo de baixo e alto risco nutricional pelo NUTRIC escore. Quanto maior a oferta proteica no grupo de alto risco nutricional, menor foi mortalidade e o tempo de internação observados⁸³.

Estudos avaliando o impacto da oferta proteica na capacidade funcional e qualidade de vida após a internação na UTI são ainda mais escassos. Um estudo publicado em 2016 avaliou duas diferentes estratégias de oferta proteica (0,8 g/kg/dia ou 1,2 g/kg/dia), em 119 pacientes graves, e observou um aumento da força, avaliada pela dinamometria no sétimo dia de internação ($p=0,025$), menos fadiga ($p=0,045$) e maior espessura do músculo do antebraço na ultrassonografia ($p < 0,0001$) naqueles pacientes que receberam mais proteína⁴¹.

Infelizmente, apesar destes resultados positivos, não existe na literatura nenhum estudo randomizado, controlado e multicêntrico que tenha incluído número suficientemente grande de pacientes para responder definitivamente qual é a dose ideal, em cada fase da doença crítica.

Como deve ser conduzida a TN no paciente com doença crítica crônica?

Baseado em consenso de especialistas, sugerimos que pacientes com doença crítica crônica devam receber nutrição enteral hiperproteica, associada, quando possível, a um programa de atividades físicas, incluindo exercícios resistidos.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

O significativo avanço da medicina intensiva nos últimos 35 anos tem permitido um suporte às disfunções orgânicas, que levou a aumento das taxas de sobrevivência para a maioria dos pacientes críticos⁹⁹. Alguns destes pacientes sobrevivem à condição crítica inicial, porém, permanecem com disfunções de órgãos e mantêm um estado inflamatório por longos períodos⁹⁹⁻¹⁰¹.

Deste modo, a síndrome da doença crítica crônica emergiu e tem sido caracterizada por ventilação mecânica prolongada (> 6 horas) e disfunção orgânica persistente, necessitando de tempo prolongado de permanência na UTI (≥ 21 dias)¹⁰². A indicação de traqueostomia eletiva também tem sido utilizada para identificação de doença crítica crônica na literatura¹⁰⁰.

A despeito da crescente prevalência, as evidências acerca da TN para esta população são escassas na literatura, sendo as recomendações das necessidades calóricas e proteicas extrapoladas de estudos em populações de pacientes críticos agudos^{100,103}. A prioridade é uma oferta proteica adequada para suportar a demanda metabólica da função orgânica, cicatrização de feridas e função imunológica, com monitoramento da tolerância metabólica¹⁰⁴. A oferta proteica não deve ser restrita em pacientes em terapia renal substitutiva. Os pacientes com TGI funcional devem ser alimentados, preferencialmente, pela via enteral. A CI é o padrão ouro para estimativa das necessidades nutricionais destes pacientes.

A hiperglicemia deve ser controlada com ajuste da oferta de carboidratos, uso de fórmulas específicas e administração de insulina subcutânea NPH¹⁰⁵. Sempre que possível, um programa de atividade física contendo exercícios resistidos deve ser aplicado e monitorado por profissionais especializados^{99,100,103}.

TOLERABILIDADE E ADEQUAÇÃO

Existe indicação de alimentação pós-pilórica em pacientes em alto risco de aspiração?

Sugerimos a oferta pós-pilórica da dieta em pacientes considerados com alto risco para aspiração.

Nível de Evidência: Moderado.

Considerando os resultados dos sete principais estudos randomizados, a oferta pós-pilórica da dieta parece estar associada à redução da taxa de pneumonia em pacientes críticos, quando comparada à oferta gástrica da dieta⁶⁴.

A análise dos resultados dos estudos publicados entre 1992 e 2015 não demonstrou diferença de mortalidade, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar, duração da ventilação mecânica ou tempo até alcance da meta da TN^{61,64,106-108}.

Qual é a recomendação do posicionamento semi-recumbente do leito dos pacientes críticos?

Sugerimos a manutenção da cabeceira do leito entre 30° e 45° de todos os pacientes intubados e recebendo nutrição enteral. Nos casos em que este grau de elevação seja contraindicado, considerar a tentativa de elevar a cabeceira do leito o máximo permitido. O uso de clorexidina para higiene bucal, duas a quatro vezes por dia, deve ser considerado.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

A elevação da cabeceira entre 30° e 45° está acompanhada de redução da incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica quando comparada à posição supina (5% vs. 23%)^{109,110}.

O uso de clorexidina para higiene bucal foi capaz de reduzir o risco de desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes críticos de 25% para cerca de 19%. Não há evidências de diferenças nos desfechos referentes a mortalidade, tempo de ventilação mecânica ou tempo de permanência na UTI¹¹¹⁻¹¹⁵.

Procinéticos e agentes pró-motilidade devem ser utilizados?

Sugerimos o uso de procinéticos e agentes pró-motilidade (metoclopramida ou eritromicina) para os pacientes com risco elevado de aspiração ou com sinais de intolerância gastrointestinal.

Nível de Evidência: Baixo.

Os estudos que avaliaram o uso de procinéticos associados à TN em pacientes críticos não constataram melhores desfechos clínicos, como mortalidade, taxa de infecção e tempo de permanência¹¹⁶⁻¹²³. No entanto, o uso de procinéticos tem demonstrado melhora do esvaziamento gástrico e da tolerância à nutrição enteral, com alcance de maior ingestão calórica em pacientes críticos^{116,118,121}.

Devido à preocupação com efeitos adversos relacionados à eritromicina (potencial cardiotoxicidade, taquifilaxia e resistência bacteriana), seu uso rotineiro ainda é motivo de controvérsias¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Ainda são necessários estudos que comprovem a melhora dos desfechos clínicos com terapia combinada de metoclopramida com eritromicina, sem que haja aumento significativo dos riscos dos efeitos colaterais¹¹⁹.

A segurança e eficácia do uso da naloxona como agente pró-motilidade ainda é questionado devido à falta de estudos conclusivos¹²³.

O volume residual gástrico (VRG) deve ser utilizado de rotina em pacientes críticos?

Sugerimos que a mensuração do VRG não deva ser utilizada de rotina em pacientes críticos.

Nível de Evidência: Baixo.

Doze estudos prospectivos avaliaram o uso da mensuração do VRG em pacientes críticos em ventilação mecânica, sendo seis ensaios clínicos randomizados e seis estudos observacionais. Nenhum dos estudos encontrou associação entre o VRG e taxas de complicações.

A interpretação dos estudos randomizados foi limitada por diversos fatores, como ausência de informações sobre o diâmetro dos tubos, exclusão de pacientes de alto risco (pós-cirurgias abdominais) e uso de procinéticos nos casos de VRG elevados.

Nenhuma técnica de mensuração do VRG foi validada e nenhum volume limite de corte foi identificado até o momento^{124,125}. O VRG não se correlaciona com as incidências de pneumonia^{126,127}, regurgitação ou aspiração¹²⁸.

O maior ensaio clínico (N=429) e o único randomizado que testou a hipótese do risco de pneumonia associada à ventilação (PAV) não estar aumentado quando o VRG não é monitorado comparado com monitoramento do VRG de rotina teve como amostra 93% dos pacientes com diagnósticos clínicos à admissão. A despeito de terem apresentado quase o dobro de episódios de vômitos, os pacientes não monitorados em relação ao VRG não apresentaram aumento significativo de pneumonia nosocomial¹²⁹. Pacientes com risco elevado para apresentar intolerância do TGI – cirurgias abdominais recentes – não foram representados de modo significativo no referido estudo, o que compromete a validação externa dos achados para os pacientes críticos cirúrgicos e pacientes mais graves com múltiplas disfunções orgânicas.

Que método de infusão utilizar: contínuo ou intermitente?

Sugerimos que, em pacientes com risco elevado de aspiração, a oferta da nutrição enteral deva ser realizada de maneira contínua.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Não há publicações recentes comparando riscos e benefícios da infusão contínua versus infusão intermitente da dieta enteral. Um estudo relatou que não houve diferença em relação à mortalidade entre os dois métodos¹³⁰. Em outro estudo, houve uma tendência de redução da mortalidade na UTI no grupo que recebeu infusão contínua¹³¹.

Pequenos estudos randomizados demonstraram maior volume e menos interrupções na oferta da nutrição enteral com o método de infusão contínua, mas sem diferença quanto aos outros desfechos clínicos¹³⁰⁻¹³⁴.

A diarreia deve ser motivo de interrupção da NE?

Sugerimos que a NE não deva ser interrompida automaticamente em caso de diarreia.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Devido à variedade de definições de diarreia na literatura, a incidência relatada varia de 2% a 95%¹³⁵. A maioria dos episódios de diarreia nosocomial é leve e autolimitado¹³⁶.

A diarreia no paciente crítico pode ser causada por diversos fatores isolados ou pela associação de vários destes simultaneamente. Dentre as principais causas, têm sido destacadas as seguintes: medicamentos, infecções, incluindo o *Clostridium difficile*, as próprias doenças de base e fatores relacionados à dieta enteral^{135,137}.

Os medicamentos têm sido considerados o principal contribuinte para diarreia, devido aos efeitos adversos, toxicidade e alterações da microbiota intestinal. Os principais medicamentos associados à diarreia são os antibióticos, inibidores de bomba de prótons, procinéticos, anti-inflamatórios não-esteroides, agentes hipoglicemiantes orais, laxantes, preparações contendo sorbitol e inibidores da receptação de serotonina¹³⁵.

Vários fatores relacionados às fórmulas têm sido mencionados como causas de diarreia, incluindo temperatura, osmolalidade, conteúdo de gordura, densidade calórica, taxa de infusão e fonte da proteína. No entanto, a correlação direta entre estes fatores e diarreia não é suportada por evidências médicas e permanece controversa^{135,137,138}.

Estudos têm demonstrado associação entre diarreia e Fodmaps, devido à elevada osmolaridade e rápida fermentação pelas bactérias intestinais. Assim, fórmulas com quantidades elevadas de Fodmaps poderiam contribuir para episódios de diarreia, em especial, quando associadas ao uso de antibióticos¹³⁹.

Uso de protocolos deve ser utilizado para aumentar a oferta calórica?

Sugerimos o uso de protocolos de suporte nutricional para aumentar a oferta calórica.

Nível de Evidência: Moderado.

O uso de protocolos de suporte nutricional enteral foi associado a aumento da oferta calórica em vários estudos¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. Os componentes destes protocolos incluem, em geral, definições de metas de taxas de infusão da nutrição enteral, abreviação do tempo de início da nutrição enteral, condições específicas que as dietas devem ser pausadas ou suspensas e frequência de lavagem dos dispositivos enterais.

Em estudo randomizado que incluiu pacientes com traumatismo craniano e acidente vascular encefálico hemorrágico, o uso de um protocolo para alimentação foi associado a aumento significativo da oferta calórica¹⁴³.

Outro estudo randomizado, mais recente, utilizou protocolo de suporte nutricional baseado em metas de volumes

diários e não taxas horárias, demonstrando uma associação de aumento de 12% de oferta calórica e aumento de 14% em oferta proteica durante os primeiros 12 dias de UTI¹⁴⁴.

SELEÇÃO DA FÓRMULA APROPRIADA

Existe recomendação para dietas imunomoduladoras em pacientes críticos?

Sugerimos que formulações enterais imunomoduladoras não devem ser utilizadas rotineiramente em UTI. Em pacientes cirúrgicos hemodinamicamente estáveis em pós-operatório de grandes cirurgias por câncer, sua utilização deve ser considerada.

Nível de Evidência: Baixo.

Apesar de existir na literatura alguns dados demonstrando benefício com o uso de fórmulas imunomoduladoras na UTI, a grande maioria dos dados não suporta seu uso^{145,146}. Uma meta-análise de 20 estudos randomizados e controlados sugere que fórmulas imunomoduladoras não trazem benefício para pacientes clínicos internados na UTI¹⁴⁷. Todavia, há grande diferença entre os estudos quanto à composição das fórmulas, dosagem dos componentes e gama de pacientes avaliados.

Existem ainda preocupações quanto ao potencial de dano (aumento da mortalidade) associado ao uso de dietas contendo arginina em pacientes sépticos^{148,149}. Deve-se enfatizar que essa recomendação não se aplica à população de pacientes cirúrgicos onde o uso dessas fórmulas parece trazer benefícios, tais como redução significativa das infecções¹⁵⁰.

Estão disponíveis muitos estudos com fórmulas imunomoduladoras com ou sem glutamina em pacientes cirúrgicos. São várias meta-análises que sugerem que a administração perioperatória de fórmulas imunomoduladoras contribuíram para diminuição da taxa de complicações pós-operatórias e, conseqüentemente, menor permanência no hospital¹⁵⁰⁻¹⁵³. Porém, em vários estudos, não há distinção clara entre pacientes criticamente doentes e pacientes em cirurgia eletiva não críticos.

Existem evidências de uso de fórmulas com lipídios anti-inflamatórios (ômega-3/borragem/antioxidantes) em síndrome de angústia respiratória aguda (SDRA)?

O uso de uma fórmula enteral com ômega 3, óleos de borragem e antioxidantes em pacientes com SDRA não está indicado.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Os ensaios clínicos que avaliaram o uso de aditivos ou fórmulas contendo ômega-3, óleo de borragem e antioxidantes em pacientes com SDRA apresentam algumas diferenças de desenho, o que dificulta a interpretação deles em conjunto, por exemplo quanto à administração da fórmula (contínuo *versus bolus*). Além disso, no grande estudo do tema, o grupo placebo utilizou 4 vezes mais proteína que o grupo que recebeu a fórmula contendo ômega 3¹⁵⁴.

Em dois outros estudos, o grupo controle recebeu fórmula rica em ômega 6, o que também poderia enviesar o resultado^{155,156}.

Ainda assim, ao analisar todos os estudos em conjunto, não existe diferença quanto a tempo de internação na UTI, duração da ventilação mecânica, presença de disfunção orgânica múltipla ou mortalidade hospitalar entre o grupo que utilizou fórmula contendo ômega 3 e o que não utilizou¹⁵⁴⁻¹⁵⁹.

E quanto ao uso das fibras no doente grave?

Não existe evidência que suporte o uso rotineiro de fibras para o doente grave. Em pacientes com diarreia persistente que estejam hemodinamicamente compensados e não tenham dismotilidade, o uso de fibras solúveis pode ser considerado.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Quanto ao uso rotineiro de fórmulas contendo fibras, este ainda parece controverso em doentes graves. A adição de fibras solúveis na fórmula enteral associada à hidratação tem sido sugerida como estratégia para prevenção e tratamento de distúrbios da motilidade intestinal, nos pacientes não críticos, mas ainda falta evidência concreta para indicação da fibra na prevenção e no tratamento da constipação e da diarreia na UTI¹⁶⁰.

Em uma revisão sistemática com 14 estudos, publicada em 2015, que avaliou o efeito de NE suplementada com fibras e prebióticos na regularização intestinal, concluiu-se que o uso de fibras auxilia na melhora da diarreia em pacientes adultos não críticos, não sendo o mesmo efeito reproduzido na UTI¹⁶¹.

Para os doentes críticos, os dados publicados até o momento são insuficientes para suportar o uso rotineiro de fibras (solúvel ou insolúvel) em fórmulas enterais¹⁶².

Dois artigos recentes registraram efeitos benéficos. Um dos artigos foi o de Karakan et al.¹⁶³, que mostrou redução na permanência hospitalar de pacientes com pancreatite aguda grave utilizando nutrição enteral com fibras prebióticas. Outro estudo demonstrou que houve redução na incidência de diarreia em pacientes cirúrgicos sépticos que utilizaram um mix de fibras¹⁶⁴.

Vale ressaltar que, do ponto de vista racional, as fibras podem ser prejudiciais em condições de instabilidade hemodinâmica, pelo risco de isquemia intestinal, devido à motilidade intestinal significativamente reduzida nessa situação. Assim, qualquer tipo de fibra - solúvel e insolúvel - deve ser evitado em pacientes com risco de isquemia intestinal ou dismotilidade importante.

NUTRIENTES ESPECIAIS

Existe indicação de glutamina enteral suplementar no paciente crítico?

Não recomendamos o uso rotineiro de suplementação de glutamina enteral em pacientes críticos. Em pacientes traumatizados e queimados, o uso de glutamina enteral pode ser considerado.

Nível de Evidência: Baixo.

O aminoácido glutamina apresenta níveis reduzidos em condições de inflamação sistêmica e tem participação no processo de modulação da inflamação¹⁶⁵. O uso de glutamina enteral foi testado em ensaios clínicos comparado a fórmulas padrão. Uma análise *post hoc* do estudo Meta Plustrial mostrou níveis reduzidos de glutamina em pacientes clínicos na UTI quando não receberam fórmula suplementada com glutamina¹⁶⁶. Não foi possível analisar o efeito isolado da glutamina nos desfechos estudados. Outros três estudos que testaram o uso de fórmulas enterais enriquecidas com glutamina *versus* placebo demonstraram redução no número de infecções e no tempo de permanência hospitalar, sem efeito na mortalidade. Hall et al.¹⁶⁷ conduziram um estudo controlado e randomizado com 363 pacientes em um único centro, não encontrando diferenças nos desfechos estudados. Conejero et al.¹⁶⁸ conduziram um estudo controlado e randomizado em 11 centros, encontrando diferença significativa no número de infecções. Uma recente meta-análise totalizando 1079 pacientes observou redução do tempo de internação. Entretanto, observa-se neste último estudo que 7 dos 11 estudos controlados e randomizados incluídos eram de população específica de doentes críticos: trauma e queimados. No subgrupo de pacientes queimados, o uso de glutamina enteral trouxe benefício na redução de mortalidade e tempo de internação hospitalar. Entretanto, o estudo que deu força a esta associação tem um grupo pequeno de pacientes e seu desenho foi feito para avaliar o efeito da glutamina na prevenção de infecções em queimados. Por isso, seus resultados precisam ser confirmados em estudos maiores^{165,169}.

O uso de probióticos está recomendado para o doente crítico?

O uso de probióticos pode ser indicado em doentes críticos selecionados, desde que não haja imunossupressão.

Nível de Evidência: Baixo.

O uso de probiótico em doentes críticos está baseado na manutenção da microbiota intestinal, atuando como barreira microbiológica à translocação bacteriana, prevenindo infecções por bactérias patogênicas, além do efeito da flora saudável na sinalização gênica para produção de citocinas anti-inflamatórias e modulação da resposta imune¹⁷⁰. Apesar do racional teórico de estudos biomoleculares e comprovação da alteração da flora em doentes críticos quando comparados a indivíduos saudáveis, estudos de intervenção trazem dados divergentes^{171,172}. Quatro estudos, incluindo estudo controlado e randomizado e meta-análises, avaliaram a eficácia do uso de probióticos, acrescidos ou não de prebióticos (fibras), quanto ao tempo de permanência e infecções. Malik et al.¹⁷³ conduziram um estudo controlado e randomizado unicêntrico em pacientes críticos com dieta por sonda enteral exclusiva. Encontraram menor tempo para atingir 80% do alvo calórico planejado, menor número de infecções associadas à ventilação mecânica e menor tempo de internação na UTI. Três revisões sistemáticas de estudos controlados e randomizados comparando probiótico *versus* placebo, em doentes críticos com nutrição enteral, encontraram redução na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica no grupo que recebeu tratamento com probiótico¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos controlados e randomizados e da escolha do probiótico limitam a indicação como rotina em pacientes críticos. Acredita-se que, em centros com altas taxas de complicações infecciosas e pneumonia associada à ventilação mecânica, o uso de probiótico possa fazer parte de um protocolo de prevenção junto com outras medidas profiláticas já comprovadas para esse tipo de infecção.

Em um grupo específico de pacientes com pancreatite aguda grave, o estudo PROPATRIA demonstrou que o uso de probiótico nesta população desde o diagnóstico diminuiu o número de complicações infecciosas, mas, por outro lado, aumentou mortalidade no grupo que recebeu tratamento com probióticos^{177,178}. Porém, trata-se de um único estudo e, apesar de ser multicêntrico, não é suficiente para proscrever o uso. Wang et al.¹⁷⁹, estudando o efeito em disfunções e ação inflamatória, randomizaram pacientes para receber ecoimunonutrição, observando redução da ativação de mediadores inflamatórios e de translocação bacteriana.

Quando usado probiótico, atenção deve ser dada às populações excluídas dos estudos: imunossuprimidos, pós-operatório recente de anastomose intestinal, cirurgia de via biliar e pâncreas, isquemia intestinal, portadores de doenças hematológicas e reumatológicas e curta estada na UTI.

INDICAÇÃO DE NP

Quando iniciar NP em paciente de alto risco ou gravemente desnutridos com contra-indicação à NE?

Em pacientes com alto risco nutricional à admissão e que não possam utilizar o trato digestório, deve-se iniciar a NP o mais precocemente possível.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Os pacientes de alto risco nutricional ou com desnutrição grave e que não possam utilizar a NE parecem se beneficiar da NP precoce.

Heyland et al.¹⁸⁰, em uma meta-análise de 2211 pacientes, demonstraram que o uso de NP precoce reduziu significativamente a incidência de complicações apenas no grupo de pacientes desnutridos.

Braunschweig et al.¹⁸¹, em outra meta-análise, mostraram menor mortalidade e menor tendência ao risco de infecções em pacientes desnutridos com NP em relação à terapia padrão. Em estudo clínico controlado, o uso de NP no pré-operatório demonstrou maior incidência de sepse, o que não ocorreu no subgrupo de pacientes desnutridos, sendo que estes quando em uso de NP mostraram uma redução significativa de complicações não infecciosas¹⁸².

Quando devemos iniciar a NP suplementar?

Sugerimos considerar o uso de NP suplementar após 5 a 7 dias em pacientes que não conseguiram atingir aporte calórico proteico >60% por via digestiva.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Intensidade de doença e aporte de macronutrientes contribuem para determinação do risco nutricional. Mitigar esse risco em pacientes graves é estratégico. O uso de NP suplementar, por exemplo, o acréscimo de NP àquele paciente já em uso de nutrição enteral, com o intuito de atingir meta calórico-proteica, pode ser uma solução eficaz para atendimento das metas¹⁸³.

Quando aplicado de modo sistemático dentro da primeira semana, sem a consideração de elementos como risco nutricional, IMC, tipo de doença e possibilidade de uso do tubo digestivo, o início imediato de NP suplementar esteve associado a maiores complicações do que quando iniciado após o oitavo dia¹⁸³. Um estudo randomizado que observa a fase inicial de internação e utiliza critérios de inclusão mais restritivos para início de NP suplementar (aportes calóricos < 60% por via enteral) demonstrou benefício modesto, por exemplo, redução na incidência de infecções após o período

de uso³⁶. O momento ideal para iniciar NP suplementar em um paciente que continua a receber nutrição enteral ainda não é claro e os estudos randomizados não avaliaram de modo sistemático o período que se segue à primeira semana da doença grave - justamente o período a partir do qual a continuidade do insulto inflamatório resultará no consumo continuado das reservas endógenas.

Diante das evidências disponíveis, o uso da NP suplementar deve ser considerado caso a caso, após período de 5 a 7 dias dentro dos quais a nutrição enteral deve ser iniciada sempre que possível. Este período parece ser suficiente para que os pacientes possam ser melhor classificados nas categorias de risco e a intervenção iniciada com mais precisão e eficácia.

Qual emulsão lipídica (EL) utilizar no doente grave?

As emulsões lipídicas devem constar como parte integrante da nutrição parenteral, como fonte calórica e, também, para garantir a provisão dos ácidos graxos essenciais para os pacientes com tempo prolongado na UTI^{6,184}. As ELs mais balanceadas contendo triglicerídeos de cadeia média (TCM), óleo de oliva (OO) e óleo de peixe (OP) devem ser consideradas nos pacientes graves, que têm indicação de NP^{6,184}. ELs à base de óleo de soja devem ser evitadas nos pacientes graves.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

As formulações lipídicas usadas em NP são compostas por triglicerídeos, com os fosfolipídios como emulsificantes. Existem vários tipos de formulações de lipídeos disponíveis no mercado para o uso em NP¹⁸⁴:

- à base de óleo de soja: são normalmente denominadas como triglicerídeos de cadeia longa (TCL);
- misturas farmacêuticas físicas (50:50) de óleo de soja (TCL) com os triglicerídeos de cadeia média (TCM), principalmente, do óleo de coco;
- as misturas farmacológicas: são misturas de triglicerídeos, em que cada molécula de glicerol tem a distribuição aleatória dos ácidos graxos com cadeias de diferentes tamanhos (lipídeos estruturados);
- as misturas 20:80 com os óleos de soja e oliva;
- as misturas de lipídeos contendo o óleo de peixe (por exemplo, as misturas com óleo de soja, TCM, óleo de oliva e óleo de peixe; as misturas com óleo de soja, TCM e óleo de peixe);
- o óleo de peixe também está disponível, separadamente, para ser usado como suplemento, combinado com outras emulsões.

A tolerância às emulsões lipídicas com a mistura de TCM/TCL em utilização padronizada já está suficientemente bem documentada. Vários estudos demonstram as vantagens clínicas específicas, em relação às emulsões com os TCL da soja, mas ainda necessitam de confirmação, pelos estudos prospectivos e controlados (Grau C)¹⁸⁴⁻¹⁸⁷.

A NP contendo as emulsões com o óleo de oliva é bem tolerada nos pacientes gravemente enfermos. Garcia de Lorenzo et al.¹⁸⁸ compararam, em estudo prospectivo, duplo cego e randomizado, a tolerância e os efeitos metabólicos da NP contendo TCM/TCL com aqueles da emulsão com o óleo de oliva. Não houve diferença nos níveis séricos das proteínas de fase aguda. Todavia, as provas de função hepática estavam melhores preservadas no grupo com o óleo de oliva. Esses resultados podem ser explicados pela diminuição sistêmica da citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral (FNT). Sala-Vila et al.¹⁸⁹ revisaram a literatura sobre emulsões contendo óleo de oliva e concluíram que são seguras, bem toleradas e com vantagens sobre a função hepática de pacientes queimados.

A adição do eicosapentaenoico (EPA) e do docosahexaenoico (DHA) às emulsões lipídicas apresenta efeitos demonstráveis nas membranas celulares e nos processos inflamatórios. As emulsões lipídicas com o óleo de peixe, provavelmente, diminuem a permanência dos pacientes graves na UTI¹⁸⁴.

Em revisão da literatura que incluía a NP com o óleo de peixe, em pacientes em terapia intensiva¹⁹⁰, foi concluído que houve decréscimo significativo no tempo de internação na UTI, quando os estudos de Heller et al.¹⁹¹, Wichmann et al.¹⁹², Tappy et al.¹⁹³, Wang et al.¹⁹⁴ e Friesecke et al.¹⁹⁵, foram analisados em conjunto. Todavia, não houve diferença significativa em relação à mortalidade.

As emulsões lipídicas mistas, que incluem o óleo de peixe, foram utilizadas em 2 ensaios clínicos, em voluntários normais e outro em pacientes na UTI. Ambos os estudos utilizaram o óleo de soja como controle. As emulsões mistas se mostraram melhores em relação ao TCL, conforme sua eliminação e tolerância, nos voluntários normais¹⁹⁶, e os pacientes em estresse na UTI¹⁹⁷ apresentaram melhores estados antioxidantes.

A ASPEN⁶ estabelece que as emulsões lipídicas mais balanceadas podem melhorar a relação risco/benefício da NP. Desse modo, sugere ainda que, principalmente, as emulsões contendo o óleo de oliva podem incrementar os desfechos clínicos, quando comparadas àquelas contendo somente o óleo de soja.

Devemos utilizar NP pronta para uso ou manipulada?

Não existem evidências de superioridade clínica entre o uso de NP pronta para uso e NP manipulada.
Nível de Evidência: Opinião de especialista.

O uso da NP pronta tem como principais vantagens a disponibilidade imediata, a minimização de erros de prescrição e, por isso, poderia ser considerada mais segura¹⁹⁸. Turpin et al.¹⁹⁹, em um estudo retrospectivo com limitações metodológicas, apontam que o uso da NP pronta está associado a menor risco de infecção e, conseqüentemente, menor custo. Por outro lado, as NP prontas possuem composição fixa em relação aos macronutrientes e eletrólitos e não possuem em sua composição vitaminas e oligoelementos, o que restringe seu uso em algumas populações de pacientes, como os obesos e aqueles com maior necessidade proteica. Na escolha do tipo de NP a ser utilizada, deve-se considerar o perfil do paciente, assim como sua demanda proteica e calórica, suas características e o planejamento da instituição²⁰⁰.

Qual é a glicemia alvo em pacientes em uso de NP?

Recomendamos que a meta de glicemia deve ser estabelecida entre 140 e 180 mg/dl para pacientes clínicos sob cuidados intensivos.

Nível de Evidência: Moderado.

Ainda que sociedades de especialistas possam discordar em relação ao limite inferior do intervalo de tolerância (SCCM 150–180 mg/dl vs. ASPEN 140–180 mg/dl)²⁰¹, é consenso que metas estritas de controle glicêmico não devem ser utilizadas, sob risco de aumento de mortalidade²⁰². Níveis glicêmicos acima de 180 mg/dl associam-se de forma crescente a maior comorbidade. Estudos randomizados para avaliar a utilidade de outras métricas para melhor controle glicêmico, tais como medidas de tendência central, dispersão da glicemias e medidas da glicemia mínima, são necessários²⁰³.

Devemos utilizar glutamina parenteral em pacientes graves em uso de NP?

O uso parenteral de glutamina está contraindicado em pacientes com disfunção orgânica múltipla, disfunção renal, disfunção hepática ou instabilidade hemodinâmica. Em outras situações, em associação com a NP bem indicada e elaborada, pode trazer benefícios clínicos aos pacientes graves, podendo ser considerada caso a caso.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

A glutamina participa de muitos processos fisiológicos, metabólicos, imunológicos, antioxidantes, de sínteses e estruturais. Face suas características físico-químicas, a L-glutamina foi completamente omitida das soluções de NP. Estas soluções contêm exclusivamente aminoácidos (AAs) cristalinos, com solubilidade e a estabilidade térmica próprias e específicas. Os dipeptídeos com glutamina (alanil-glutamina, ou glicil-glutamina, são mais solúveis e estáveis em solução aquosa) vieram para preencher uma lacuna importante nas concentrações de AAs das soluções para a NP, restaurando, ou mesmo, incrementando o conteúdo dos AAs nessas soluções²⁰⁴.

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante do organismo. Em situações clínicas fisiológicas não é um aminoácido essencial, mas apresenta o ritmo de produção endógena (principalmente, na musculatura esquelética), que varia de 50 a 80 g/24h, para o adulto^{205,206}. Contudo, nos pacientes graves, em terapia intensiva, em que não é contemplada a demanda crescente da sua utilização sistêmica (aumento das atividades imune e de reparação), os seus níveis plasmáticos decrescem marcadamente, durante a doença grave prolongada^{204,207}. A concentração plasmática baixa de glutamina está associada a desfechos clínicos desfavoráveis²⁰⁸.

Nos dez anos seguintes a 1999, foi estabelecida uma extensa base de evidência em apoio aos desfechos clínicos seguros e benéficos do uso da glutamina, de modo que a sua utilização parenteral pudesse ser considerada terapêutica com padrão de qualidade²⁰⁹. Logo, até 2009, nenhum estudo sobre a aplicação intravenosa de glutamina tinha demonstrado efeitos maléficos aos pacientes graves, com concentrações variando de 10 a 30 g de glutamina em 24h, sendo seguramente tolerada e promotora da restauração do seu nível sérico²¹⁰.

Entretanto, a partir de 2011 começaram a surgir os ensaios clínicos, prospectivos, randomizados e controlados, questionando os efeitos clínicos e nutricionais, seguros e benéficos, da glutamina em NP nos pacientes graves, em UTI^{209,211,212}. Em 2013, Heyland et al.²¹¹ realizaram o ensaio clínico REDOX, incluindo 1223 pacientes adultos em 40 UTIs no mundo, estabelecendo quatro grupos de estudos: placebo, glutamina (enteral e parenteral), antioxidantes (selênio IV e oral, zinco, β -caroteno, vitamina E e ácido ascórbico) e a combinação de glutamina com antioxidantes. Os resultados demonstraram que a mortalidade foi significativamente maior, no hospital e nos seis meses seguintes, nos pacientes que receberam a glutamina, em comparação aos que não receberam. Todavia, tem que se levar em consideração que os piores resultados adversos, em potencial, foram nos pacientes que receberam as concentrações mais elevadas (> 0,5 g/kg/dia), nas fases agudas da doença crítica, com falência orgânica múltipla e em choque, necessitando de aminas vasopressoras.

Em outros ensaios clínicos controlados randomizados, com resultados semelhantes ao REDOX^{209,212}, e na meta-análise incluindo os ensaios clínicos randomizados unicêntricos e englobando 1645 pacientes em UTI, foi observada a diminuição significativa da mortalidade, nos pacientes que receberam a glutamina, em comparação aos controles²¹³.

Mais recentemente, Gunst e Van den Berghe²¹⁴, em trabalho de revisão sobre o emprego da NP em pacientes graves, em UTI, mostraram que em vários ensaios clínicos controlados e randomizados não houve benefícios ou malefícios com o aumento das concentrações de AA e, também, das calorias, assim como ratificaram os efeitos maléficos da administração da glutamina na fase precoce da doença grave. Essas evidências seriam explicadas pela supressão induzida da autofagia, com a nutrição precoce.

Entretanto, Stehle et al.²¹⁵ desenvolveram uma meta-análise com critérios rígidos de elegibilidade, selecionando somente os ensaios clínicos controlados e randomizados que testaram os desfechos dos pacientes adultos, criticamente doentes, sem as falências hepática e/ou renal, que estavam hemodinâmica e/ou metabolicamente estáveis, e naqueles em que foi administrado o dipeptídeoalanil-glutamina, estritamente de acordo com as diretrizes clínicas estabelecidas (pela via parenteral, nas concentrações de 0,3 a 0,5 g/kg/dia e, no máximo, de 30% do nitrogênio total prescrito) e em associação com a nutrição adequada.

Os resultados revelaram que 15 estudos clínicos randomizados preencheram todos os critérios de seleção, incluindo o total de 842 pacientes criticamente enfermos. As estimativas de efeitos comuns indicaram que o dipeptídeoalanil-glutamina parenteral reduziu, significativamente, a incidência de complicações infecciosas ($p < 0,0001$), tempos de internação na UTI ($p < 0,04$) e no hospital ($p < 0,01$) e tempo de ventilação mecânica ($p < 0,02$); diminuiu, ainda, a taxa de mortalidade hospitalar em 45% ($p < 0,03$), mas não apresentou efeito sobre a mortalidade. Essa meta-análise, evidentemente, confirma que, em pacientes graves, em terapia intensiva, suplementados com o dipeptídeo de glutamina parenteral, conforme as diretrizes clínicas e como integrante de regime nutricional balanceado, os desfechos clínicos acima analisados tornam-se realidade significativa. Em consequência, a glutamina, assim administrada, atuará como precursora em várias vias de biossíntese, em vez de simplesmente como fonte energética.

Com qualidade de evidência moderada, a ASPEN⁶ recomenda que não seja utilizada, de rotina, a suplementação da glutamina, aos pacientes graves, em terapia intensiva. Todavia, a ESPEN¹⁸⁴ recomenda que a solução de AA deva conter 0,2 a 0,4 g/kg/dia de L-glutamina – por exemplo, 0,3 a 0,6 g/kg/dia do dipeptídeo alanil-glutamina –, quando a NP estiver indicada nos pacientes

em terapia intensiva (Grau A). Contudo, ratificando, ou não, completamente, o ensaio clínico SIGNET, mostrou que os pacientes predeterminados pelo protocolo, que receberam a suplementação de glutamina por mais de 3 dias, apresentaram menor mortalidade na UTI, mas não em 6 meses, quando comparados ao grupo controle. Não houve melhora nas complicações infecciosas.

Há vantagem no uso de dietas com alto lipídio/baixo carboidrato para pacientes críticos com disfunção pulmonar?

Sugerimos não utilizar fórmulas com alto lipídio/baixo carboidrato em manipular coeficiente respiratório e reduzir produção de CO₂ em pacientes críticos com disfunção pulmonar.

Nível de Evidência: Muito Baixo.

Três estudos randomizados avaliaram fórmulas alto lipídio/baixo carboidrato em pacientes críticos²¹⁶⁻²¹⁸. Dois compararam a fórmula 55% lipídios+28% carboidrato^{216,217} e um estudo a fórmula 40% lipídios+40% carboidratos²¹⁸ com fórmulas padrão (29-30% lipídios/49-53% carboidratos). Houve redução de PaCO₂ e do tempo de ventilação em apenas um estudo, mas VO₂ e VCO₂ não foram avaliados, o que não permite excluir melhora da função pulmonar no decorrer do estudo²¹⁶. Quando avaliados, os desfechos mortalidade, complicações infecciosas e falências orgânicas não apresentaram diferenças significativas²¹⁶⁻²¹⁸.

Composição dos macronutrientes parece afetar menos a produção de CO₂ quando utilizamos ofertas calóricas mais adequadas às necessidades energéticas²¹⁹. Esforços devem ser feitos para evitar hiperalimentação, o que pode favorecer produção de CO₂.

DISFUNÇÃO RESPIRATÓRIA

Uso de fórmulas enterais densas para restringir oferta hídrica beneficia pacientes críticos com disfunção pulmonar aguda?

Sugerimos utilizar fórmulas enterais densas em pacientes com disfunção respiratória aguda, objetivando restrição da administração de fluidos.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Balanço hídrico acumulado positivo em pacientes com disfunção respiratória aguda tem sido associado a maior mortalidade hospitalar, maior permanência em UTI e tempo de ventilação mecânica²²⁰⁻²²². Estudos desenhados para

avaliar a influência do balanço hídrico resultante do maior aporte de volume de dieta nesse desfecho são necessários. Sugere-se considerar fórmulas enterais densas (1,5-2,0 kcal/ml) em pacientes com disfunção respiratória aguda que necessitem de restrição hídrica.

Fosfato sérico deve ser monitorizado em pacientes críticos sob nutrição enteral/parenteral?

Sugerimos monitorização frequente do fósforo sérico em pacientes críticos e reposição adequada quando apropriado.

Nível de Evidência: Moderado/Baixo.

Hipofosfatemia é um achado laboratorial frequente em pacientes críticos. Tem sido associada a sepse, síndrome da realimentação, uso de diuréticos, métodos dialíticos contínuos e alcalose²²³. Ao reduzir a produção de 2,3 – difosfoglicerato e de ATP, efeitos negativos na contratilidade diafragmática já foram documentados, podendo resultar em retardo no desmame ventilatório de pacientes críticos²²⁴. Em um estudo coorte com 66 pacientes nos quais foram realizadas 123 tentativas de desmame, observou-se que o sucesso do desmame esteve correlacionado ao nível sérico de fósforo (1,18 ± 0,27 mmol/L x 1,06 ± 0,31 mmol/L (p=0,008). Aqueles com nível sérico < 0,8 mmol/L tiveram maior risco de falência que os com fósforo dentro do valor de referência laboratorial (RR=1,18; 95% IC, 1,06-1,32; p=0,01)²²⁵. Em outro estudo, retrospectivo, incluindo 67 pacientes com DPOC em ventilação mecânica com incidência de hipofosfatemia elevada (56,72%), observou-se também correlação (34,21 vs. 10,34%, p<0,05) entre falência no desmame e fósforo baixo (< 0,87 mmol/L)²²⁶.

Torna-se prudente a monitorização de fósforo e sua reposição por meio de protocolos em pacientes críticos, em especial os sob ventilação mecânica²²⁷.

DISFUNÇÃO RENAL

Quais são as recomendações calóricas e proteicas em adultos críticos com lesão renal aguda (LRA)? Há indicação para fórmulas enterais especializadas?

Sugerimos que pacientes críticos com LRA devem receber fórmulas enterais padrão e recomendações calórico-proteicas semelhantes aos demais pacientes críticos: 25-30 kcal/kg/dia e 1,5-2,0 g/kg/dia de peso atual, respectivamente. Em caso de distúrbios eletrolíticos importantes, fórmulas especializadas devem ser consideradas.

Nível de Evidência: Baixo.

Em pacientes com LRA, hipermetabolismo e hipercatabolismo estão usualmente presentes como parte de um quadro clínico complexo envolvendo sepse, choque, falência de múltiplos órgãos, trauma ou cirurgias de grande porte. A LRA *per se* não altera o gasto energético desses pacientes²²⁸. Estado nutricional prévio, comorbidades e complicações atuais devem ser avaliados para cálculo das necessidades nutricionais. Nenhuma equação preditiva apresenta boa correlação com CI em pacientes com LRA²²⁹. Na ausência de CI, sugere-se utilizar 25-30 kcal/kg/dia. Não existem *trials* robustos que associam melhores desfechos clínicos à oferta proteica em pacientes com LRA. Um grande estudo randomizado com 1457 pacientes não demonstrou redução de desfechos clínicos, mas a média de oferta proteica foi de 0,5 g/kg/dia²³⁰. Metas proteicas mais elevadas são recomendadas com base em estudos cujo balanço nitrogenado se torna menos negativo com ofertas maiores que 1,5 g/kg/dia^{231,232}. Pacientes com LRA sem necessidade de terapias dialíticas podem apresentar hipercalemia/hiperfosfatemia, enquanto concentrações baixas desses eletrólitos são frequentes em terapias dialíticas²³². Fórmulas com eletrólitos específicos podem ser consideradas nestes casos.

Em pacientes críticos com LRA em terapia dialítica, qual é a meta proteica apropriada para compensar as perdas? É racional restringir proteína para prevenir lesão renal adicional?

Recomendamos que pacientes em hemodiálise frequente ou em terapias dialíticas contínuas recebam maior oferta proteica até o máximo de 2,5 g/kg/dia. Proteína não deve ser reduzida como forma de evitar ou atrasar início de terapia dialítica.

Nível de Evidência: Moderado/Baixo.

Em terapias dialíticas frequentes, dependendo da técnica e da dose de diálise empregada, perdas de aminoácidos entre 6-15 g/dia podem ocorrer. Nas modalidades contínuas, suplementação adicional de 0,2 g/kg/dia deve ser considerada²³³. Em um estudo randomizado, com 50 pacientes críticos em terapia de substituição renal contínua, oferta proteica de 2,5 g/kg/dia foi necessária para positivar balanço nitrogenado e este foi associado a maior sobrevida⁸⁷. Ofertas proteicas maiores que 2,5g/kg/dia resultam em maior geração de ureia e necessidade de intensificação na dose de diálise²³⁴. Segurança renal foi avaliada em estudo randomizado com 474 pacientes críticos. No grupo intervenção, complementação parenteral de aminoácidos foi utilizada para atingir oferta proteica de 2 g/kg/dia e, apesar de não existir diferença na duração da disfunção renal, houve melhora na taxa de filtração glomerular e diurese²³⁵. Restrição da oferta proteica objetivando prevenir ou retardar início de diálise não deve ser realizada²³⁶.

DISFUNÇÃO HEPÁTICA

Em relação ao peso utilizado em equações preditivas para cálculo da oferta calórica, deve-se usar peso usual ou peso seco?

Recomendamos usar o peso usual antes de adoecer ou da descompensação do quadro clínico.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Pacientes com cirrose apresentam alterações importantes da composição corporal. Tanto a doença hepática influencia alterações nutricionais como o oposto^{237, 238}. Assim, a TN é central no tratamento destes doentes. Não há nenhum estudo prospectivo que avalie objetivamente a questão de qual peso utilizar em equações preditivas. Alguns textos recomendam a utilização do peso usual do doente antes de adoecer ou se tornarem descompensados²³⁹. Assim, recomenda-se o peso usual estável do doente nos meses antes de adoecer.

Deve-se restringir proteínas no doente com cirrose?

Recomendamos que a oferta proteica seja a mesma que a de todos os outros pacientes críticos: 1,5-2,0 g/kg/dia de peso atual.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Pacientes com cirrose frequentemente apresentam desnutrição proteico-calórica, especialmente nos doentes com hepatopatia alcoólica e com escores mais elevados de hepatopatias crônicas. Restrição proteica pode determinar proteólise com maior produção de amônia e piora da encefalopatia hepática. Pacientes com cirrose em jejum prolongado oxidam leucina acentuadamente em função de gliconeogênese. Assim, por inapetência, desuso da musculatura e oxidação de aminoácidos, o paciente com cirrose desenvolve facilmente caquexia. A antiga concepção de restrição proteica a esta população acentua e acelera este processo²⁴⁰⁻²⁴². Dessa forma, é recomendável a não restrição qualitativa nem quantitativa de aminoácidos.

Qual é a via preferencial para nutrir doentes com hepatopatia aguda ou crônica?

Recomendamos a via enteral como preferencial na hepatopatia crônica e aguda. A via parenteral deve ser uma opção quando não atingidas as necessidades nutricionais com a via enteral.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Não há estudos que comparem diretamente diferentes estratégias de via nutricional na hepatopatia crônica e aguda. A recomendação de especialistas, já publicada em diretrizes anteriores, sugere a via enteral como via de alimentação preferencial. A via parenteral de nutrição é utilizada nos casos de impossibilidade plena ou relativa de atender às demandas nutricionais destes doentes. Em casos de necessidade de nutrição parenteral, as premissas válidas para alimentação enteral permanecem^{243,244}. Assim, recomenda-se que a TN a doentes com hepatopatia aguda ou crônica seja administrada pela via enteral.

Pacientes com cirrose e encefalopatia hepática devem receber aminoácidos de cadeia ramificada (AACR)?

Não recomendamos a administração de AACR como forma de prevenir ou tratar a encefalopatia em pacientes com hepatopatia.

Nível de Evidência: Moderado/Baixo.

Recentemente, quatro estudos avaliaram a administração de AACR na hepatopatia hepática (HE). Malaguarnera et al.²⁴⁵ avaliaram, em um estudo clínico randomizado, a administração de AACR + L-acetilcarnitina (LAC) comparada com AACR. Observaram benefícios laboratoriais no grupo AACR + LAC, porém não teve grupo controle com estratégia padrão²⁴⁵. Les et al.²⁴⁶, em 2011, compararam suporte nutricional padrão com suplementação com AACR como forma de prevenir a HE. Observaram que a estratégia não foi capaz de prevenir a HE²⁴⁶. Ndraha et al.²⁴⁷ relataram o efeito positivo do AACR no status nutricional, mas não na prevenção da encefalopatia. Ainda, Matsuoka et al.²⁴⁸ compararam o efeito do AACR com dieta hepática clássica com restrição proteico-calórica, identificando efeitos positivos para a primeira intervenção²⁴⁸. Entretanto, a estratégia restritiva já se provou ser inferior à oferta normal ou até aumentada de calorias e proteínas desta população. Portanto, conclui-se que AACR não deve ser usado como rotina para prevenção ou tratamento da HE em hepatopatas crônicos. Seu uso em casos selecionados e refratários pode ser uma opção.

PANCREATITE

Como deve ser guiada a estratégia nutricional na pancreatite aguda?

Recomenda-se avaliar a gravidade da pancreatite aguda a fim de guiar a estratégia nutricional.

Nível de Evidência: Moderado/Baixo.

A avaliação prognóstica da pancreatite aguda deve ser realizada com vistas a implicações prognósticas. No que tange ao momento da indicação da TN, meta-análise com 22 estudos, totalizando 775 pacientes, demonstrou benefício do início precoce da TNE, independente da gravidade da apresentação²⁴⁹. Outra meta-análise, publicada em 2016, mostrou benefício de dieta precoce em todas classificações de gravidade de pancreatite aguda²⁵⁰.

Quanto à via nutricional de escolha, enteral ou parenteral, independente da gravidade, os estudos controlados randomizados mostram benefícios tanto em custos quanto em redução de efeitos adversos com o uso preferencial da via enteral em qualquer classificação de gravidade da pancreatite aguda^{251,252}.

Na pancreatite leve, a via oral é a mais frequente, pois, por não haver outras disfunções, o paciente costuma preservar a capacidade de deglutir. O que não costuma ocorrer na pancreatite aguda grave, quando, por presença de outras disfunções, o paciente necessita de sonda de alimentação. Quando por via oral, os estudos controlados e randomizados não provaram benefício de formulações pobres em gordura, como dieta líquida, sobre dieta normal desde o início do tratamento²⁵³⁻²⁵⁵. Do mesmo modo, quando a sonda de alimentação é necessária, principalmente em formas graves da doença, os estudos controlados e randomizados não demonstraram benefício superior da alimentação pós-pilórica sobre a administração gástrica de dieta²⁵⁶⁻²⁵⁹.

Está indicada nutrição enteral especializada na pancreatite aguda leve e moderada? Quando indicar?

Na pancreatite aguda não grave (leve e moderada), cujo tratamento restringe-se, na maioria dos casos, a controle sintomático, o uso rotineiro de fórmulas enterais especializadas ou de nutrição parenteral não está recomendado como rotina.

Nível de Evidência: Baixo.

Na pancreatite aguda, a via digestiva é a primeira escolha, independente da gravidade da apresentação e deve ser preferida por redução de complicações e de custos^{251,252}.

Na pancreatite aguda leve e moderada, o início precoce versus estratégia padrão foram estudados. Uma meta-análise de 22 estudos totalizando 775 pacientes com pancreatite aguda comparou início de dieta enteral nas primeiras 48h versus estratégia padrão com achados favoráveis ao início precoce, sem intensificar sintomas e proporcionando menor tempo de hospitalização²⁴⁹. Um ensaio clínico randomizado publicado no mesmo ano

testou, em 75 pacientes com pancreatite aguda leve, o início precoce de dieta oral comparando com estratégia padrão. O resultado foi favorável à dieta oral precoce, reduzindo tempo de permanência hospitalar em dois dias em média, sem aumento de complicações²⁶⁰. Um estudo controlado e randomizado, com 60 pacientes com pancreatite aguda leve, testou início imediato de dieta oral *versus* jejum. O início imediato não aumentou inflamação, não aumentou amilase sérica e, ainda, reduziu o tempo de internação hospitalar²⁶¹. Outra meta-análise publicada em 2016 analisou pacientes de estudos que compararam jejum com início precoce de dieta oral em pancreatite aguda leve, com achados também favoráveis ao início precoce de dieta²⁶².

Um estudo controlado e randomizado avaliou a sensação de fome como preditor de tolerabilidade para início da dieta oral em pacientes com pancreatite aguda leve. Observando que a estratégia de início da dieta guiada pela sensação de fome do paciente, comparado à estratégia padrão (avaliação clínica e laboratorial), reduziu tempo de internação hospitalar, sem prejudicar a tolerância da dieta²⁶³.

Outros estudos testaram formulações diferentes de dieta oral, concentrando-se no efeito de baixa quantidade de gordura na exacerbação dos sintomas de pancreatite leve e moderada. Três estudos avaliaram dietas líquida, branda e normal, observando que a dieta normal não exacerbou sintomas e ainda reduziu tempo de internação hospitalar em pacientes com pancreatite aguda leve²⁵³⁻²⁵⁵.

Poropat et al.²⁶⁴ conduziram uma revisão sistemática buscando evidências acerca do uso de nutrição enteral imunomoduladora, uso de probióticos e fibras em pancreatite aguda. Apesar do efeito estatístico demonstrando benefício para algumas estratégias de formulações especializadas, os autores não recomendaram a adoção destas estratégias, considerando-se a baixa qualidade das evidências nos estudos incluídos na meta-análise²⁶⁴.

Prevalece a recomendação de início precoce de suporte nutricional enteral, lançando mão de estratégias de tolerância conforme sintomatologia do TGI. Como recomendação geral, quando não atingidas necessidades calóricas em pacientes eutróficos em até sete dias ou em pacientes desnutridos nas primeiras 72 horas, a via parenteral deve ser iniciada até que pelo menos 60% das necessidades calóricas sejam administradas via enteral.

Na pancreatite aguda, há diferença da via entérica gástrica ou jejunal?

Não existe diferença em relação à tolerância quanto à utilização da estratégia gástrica ou jejunal.

Nível de Evidência: Baixo.

Não há evidência que recomende o uso rotineiro da via entérica pós-pilórica como forma de proporcionar repouso da produção de secreção pancreática, controlar a dor, não induzir resposta inflamatória, reduzir risco de aspiração, interferir na tolerância ou como estratégia de redução de morbimortalidade.

O posicionamento da sonda de alimentação quando a via oral não é possível foi testado em quatro estudos que avaliaram estas duas estratégias. Uma meta-análise publicada em 2013 avaliou duas estratégias: dieta gástrica e dieta entérica pós-pilórica²⁵⁶. A oferta de dieta enteral por sonda nasogástrica não foi inferior à dieta via entérica pós-pilórica. Ambos os grupos tiveram desfechos semelhantes quanto a dor abdominal, tolerância, infecção e mortalidade²⁵⁶. Outros três estudos controlados e randomizados, comparando as duas estratégias em populações diferentes de pacientes com pancreatite aguda, não encontraram diferença em escala de dor ou tolerância significativamente estatística entre as duas estratégias de posicionamento de sonda de alimentação²⁵⁷⁻²⁵⁹.

Prevalece a indicação de início precoce de TN pela via mais facilmente acessível, usando o posicionamento pós-pilórico do dispositivo enteral como estratégia de controle de dor ou facilitador da tolerância nos pacientes que apresentarem estas intercorrências.

Quando devemos indicar nutrição parenteral na pancreatite aguda?

Em pacientes eutróficos, a via parenteral deve ser indicada quando não se conseguir atingir 60% das necessidades calóricas estimadas, após sete dias de tentativa da via enteral. Em pacientes desnutridos, as necessidades nutricionais devem ser atingidas o mais breve possível, não havendo respaldo para atraso na TN plena.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Os estudos que testam as estratégias de nutrição enteral *versus* parenteral na pancreatite aguda demonstram o benefício da via enteral como primeira estratégia na pancreatite. Um ensaio clínico testou a estratégia de dieta enteral *versus* parenteral após 48 horas de jejum em pacientes com pancreatite aguda sem via oral possível. Os resultados, incluindo custos, foram todos favoráveis ao uso da via enteral²⁵². Entretanto, a estratégia de repouso de 48 horas não é mais respaldada na literatura, que tem dados indicando início precoce de suporte nutricional^{249,250,260-262}. Outros estudos posteriores compararam a via enteral e parenteral na pancreatite aguda. Em 2006, McClave et al.²⁶⁵, em uma revisão sistemática, observaram benefícios da via enteral na pancreatite aguda quanto à redução de infecções, tempo

de convalescência e tempo de internação. Entretanto, não foi verificada diferença na mortalidade entre as duas estratégias²⁶⁵. Em 2010, uma revisão da Cochrane que incluiu oito estudos, totalizando 348 pacientes, encontrou benefícios a favor da via enteral, incluindo redução de mortalidade²⁶⁶. Outros dois estudos corroboram estes achados^{267,268}. Um estudo controlado randomizado publicado em 2016, que alocou pacientes com pancreatite aguda grave entre 2008 e 2014, iniciando aporte enteral versus parenteral em até 72 horas de evolução, encontrou benefícios da via enteral tanto em mortalidade quanto em desfechos de morbidade, como infecção, resposta inflamatória e controle glicêmico²⁶⁹.

Quanto ao tempo para indicar NP, dois estudos demonstraram não haver benefício de indicar esta via em pacientes eutróficos antes da primeira semana de tentativa do uso da via enteral. Casaer et al.¹⁸³ conduziram um estudo controlado randomizado com 2312 pacientes, testando as estratégias NPT precoce e tardia em pacientes críticos. Não encontraram benefício de indicar esta via antes da primeira semana, mesmo quando a meta nutricional não tenha sido atingida por via enteral¹⁸³. Este estudo teve sua amostra composta na grande maioria por pacientes cirúrgicos e não foi específico para pancreatite. Outro estudo conduzido por Kutsogiannis et al.²⁷⁰, no mesmo ano, com a participação de centros de 29 países, avaliou a estratégia de suplementação com uso da via parenteral precoce e tardia. Não encontrou benefícios a curto prazo (60 dias de seguimento), exceto pelo fato do grupo com suplementação precoce atingir antes a meta nutricional²⁷⁰. Esses trabalhos não avaliaram individualmente o grupo de pacientes com pancreatite aguda. Nos dois estudos, o grupo de pacientes com comprometimento nutricional não foi representado, impedindo determinar uma tolerância para atraso nesta população.

Heyland et al.¹², estudando avaliação de risco nutricional, observaram em curva de mortalidade que um ponto ótimo de meta nutricional em 80% das necessidades nutricionais estimadas.

Como opinião de consenso, recomenda-se que a via parenteral seja associada em pacientes eutróficos quando as necessidades por via enteral, ao final da primeira semana, não fornecerem 60% a 80% do predito. Não há evidência que permita atrasar a conquista na meta nutricional em pacientes com comprometimento nutricional.

Probióticos estão indicados na pancreatite aguda grave?

O uso de probióticos na pancreatite aguda grave pode ser considerado em pacientes que recebem nutrição enteral.

Nível de Evidência: Baixo.

O uso de probióticos tem sido estudado como ecoimunonutrição em pacientes graves, como forma de repor a microbiota intestinal, trazendo benefícios na sinalização celular, manutenção da barreira intestinal à translocação bacteriana prevenindo infecções, bem como na prevenção e tratamento de infecções intestinais por *Clostridium difficile* e tolerância intestinal à dieta enteral¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

O estudo PROPATRIA testou o uso de probiótico em pacientes com pancreatite aguda desde o momento do diagnóstico. Apesar de observar redução no número de infecções, o estudo revelou aumento de mortalidade no grupo intervenção^{177,178}.

Dois estudos clínicos randomizados, sendo um deles após os resultados do PROPATRIA, avaliaram o uso de probióticos especificamente na pancreatite aguda, ambos com resultados favoráveis ao uso de ecoimunonutrição nesta população de pacientes críticos^{179,271}.

Está indicado o uso de fórmulas semi/elementares e imunonutrientes na pancreatite aguda grave?

Nós não recomendamos o uso rotineiro de formulações hidrolisadas (semi/elementares) ou imunonutrientes na pancreatite aguda grave.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Pearce et al.²⁷², em 2006, conduziram um estudo controlado e randomizado, testando o efeito de formulações especializadas sobre marcadores inflamatórios em pacientes com pancreatite aguda grave. Encontraram uma tendência de redução destes marcadores no grupo que recebeu formulações sem glutamina, arginina e ômega 3²⁷². Uma revisão sistemática recente da Cochrane, conduzida por Poropat et al.²⁶⁴, revelou benefício estatístico em uma série de intervenções em pancreatite aguda, como formulações contendo componentes imunomoduladores, probióticos e fibras. Por outro lado, ressaltou que os estudos controlados e randomizados incluídos eram de baixa qualidade, limitando qualquer recomendação²⁶⁴.

Meta-análise conduzida por Jafari et al.²⁷³ agrupou dados de estudos controlados e randomizados que testaram o uso de imunomoduladores por via parenteral em pacientes com pancreatite aguda grave, encontrando benefício em redução de complicações infecciosas, tempo de hospitalização e mortalidade²⁷³.

Finalmente, uma meta-análise conduzida por Petrov et al.²⁷⁴, que analisou os dados de 20 estudos controlados e randomizados, totalizando 1070 pacientes, não encontrou diferença quanto à tolerância do TGI quando usadas formulações semi-elementares, imunonutrientes e probióticos em comparação a formulações poliméricas padrão.

Os dados quanto à imunomodulação permanecem conflitantes e carecem de avaliações por outros estudos. O uso de formulações hidrolisadas não se provou superior às formulações padrão (poliméricas) quando o objetivo foi aumentar a tolerância do TGI.

Na presença de intolerância, como aumentar a tolerabilidade da dieta enteral em pancreatite aguda moderada/grave?

Medidas como uso de sonda de alimentação em posição pós-pilórica, procinéticos, uso de sonda gástrica para drenagem e uso de formulações especializadas semi/elementares são recomendadas como opinião de consenso na tentativa de implementação e progressão do aporte nutricional enteral quando houver sinais de intolerância do TGI.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Um estudo testou o uso de sonda nasogástrica com finalidade de drenagem na pancreatite, como forma de aliviar sintomas. A estratégia de drenagem com finalidade de alívio sintomático e acelerar a tolerância do TGI à dieta não foi efetiva neste estudo com 58 pacientes²⁴⁹.

O repouso intestinal nas primeiras 48 horas foi comparado com início precoce de dieta enteral em pancreatite moderada com benefícios para estratégia precoce, tanto em tolerância como em redução do tempo de hospitalização²⁴⁹.

Uma meta-análise recente agrupou dados de estudos comparando a oferta de dieta gástrica e pós-pilórica, não encontrando diferença quanto a dor, tolerância, infecção ou mortalidade entre as duas estratégias²⁵⁶.

Uma meta-análise testou o efeito sobre a tolerância do TGI com o uso de formulações semi/elementares, probióticos e imunomoduladores. Foram incluídos pacientes de 20 estudos controlados randomizados, totalizando 1070 pacientes, sem encontrar diferença entre os grupos²⁷⁴.

Por não haver comprovação destas estratégias quando aplicadas a todos pacientes com pancreatite aguda moderada e grave, recomenda-se que o uso de sonda em posição pós-pilórica, sonda gástrica para drenagem, formulações semi/elementares e procinéticos sejam individualizados na tentativa da implementação e progressão do aporte nutricional enteral na pancreatite aguda.

CIRÚRGICOS CRÍTICOS

O uso da triagem nutricional pode identificar os pacientes críticos submetidos a cirurgia de grande porte que se beneficiarão da TN pós-operatória de forma mais efetiva que os tradicionais marcadores de avaliação nutricional?

Sugerimos que a determinação do risco nutricional (NRS-2002) seja realizada em todos os pacientes críticos no pós-operatório de cirurgia de grande porte e que os níveis plasmáticos das proteínas viscerais (albumina, pré-albumina, transferrina) não sejam utilizados como marcadores de desnutrição.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

A hipoalbuminemia é um importante marcador prognóstico no período pré-operatório e pode identificar pacientes com maior risco para tempo de internação prolongada, maior incidência de complicações infecciosas e maior mortalidade hospitalar. As proteínas viscerais, como a albumina, a pré-albumina e a transferrina, entretanto, são proteínas de fase aguda negativas e diminuem quanto maior for a resposta inflamatória ao trauma cirúrgico. Elas não refletem o estado nutricional do paciente, quando dosadas na presença de um estresse metabólico, e não devem ser utilizadas para este fim no período pós-operatório^{275,276}. O NRS-2002 é um importante preditor de complicações pós-operatórias, é validado para o uso em pacientes cirúrgicos e já foi avaliado em estudos randomizados e controlados²⁷⁷.

Não está claro, no entanto, se pacientes de alto risco nutricional avaliados por meio desses instrumentos (NRS-2002 e NUTRIC) se beneficiam de uma TN mais agressiva em comparação com pacientes de baixo risco nutricional.

Quando deve-se iniciar nutrição enteral precoce no pós-operatório?

O uso de NE precoce no pós-operatório é desejável, desde que a via oral não consiga suprir pelo menos 60% da meta estipulada. A NP só será indicada quando a NE não for possível ou quando esta não conseguir suprir pelo menos 60% da meta estipulada por 5-7 dias.

Nível de Evidência: Muito baixo.

Embora os resultados da literatura possam ser controversos, há evidências fortes de que a NE precoce, quando comparada à NP precoce, tem vantagens claras, reduzindo complicações pós-operatórias, principalmente no tocante ao índice de infecções e permanência hospitalar^{57,278,279}. Menos claros são os benefícios da NE precoce comparada com a NP precoce em pacientes muito desnutridos, onde a NP precoce associou-se a índices mais baixos de mortalidade em alguns estudos^{181,280}.

As fórmulas imunomoduladoras devem ser utilizadas rotineiramente no período pós-operatório?

Recomendamos o uso de fórmula imunomoduladora como suplemento ou NE, tanto no período pré-operatório (por cinco dias) quanto pós-operatório (por sete dias) para pacientes a serem submetidos a cirurgia de grande porte por câncer do TGI ou de cabeça e pescoço, especialmente aqueles com diagnóstico de desnutrição. O uso de fórmulas imunomoduladoras deve ser avaliado com cautela em vigência de sepse.

Nível de Evidência: Moderado/Baixo.

Estudos experimentais demonstram que o trauma leva à invasão dos tecidos linfoides por células mieloides imunossupressoras (CMIS), que consomem arginina do meio. A falta de arginina afeta os linfócitos T em sua função e multiplicação, tendo influência na imunidade e, portanto, na ocorrência de infecções²⁸¹. Alguns tipos de câncer, como os do TGI e cabeça e pescoço, cursam também com o aumento de CMIS, consumindo arginina e predispondo o paciente à infecção. Portanto, o racional para pacientes a serem submetidos a cirurgia de grande porte, principalmente por tumores de TGI e de cabeça e pescoço, seria repor no pré-operatório arginina por meio de suplementos orais ou NE ditos imunológicos.

A literatura apresenta controvérsias. A associação de arginina com nucleotídeos ou arginina com glutamina não parece ter bons resultados, quando se compara com dietas que contemplam arginina com ômega 3, associados ou não a nucleotídeos. Há uma série de estudos que mostra efeito consistente no uso de dieta imunomoduladora rica em arginina e/ou ômega 3, tanto no pré, no pós ou no período perioperatório, reduzindo principalmente complicações infecciosas pós-operatórias e permanência hospitalar²⁸²⁻²⁸⁶. A grande maioria dos estudos usa uma combinação de arginina, ômega 3 e nucleotídeos, e essa combinação é a responsável pelos melhores resultados^{150,283-288}. Em um estudo comparou-se o uso de 3 doses diferentes de arginina isoladamente, no pós-operatório de cirurgia de câncer de cabeça e pescoço. As doses mais altas de arginina (18,9g) se associaram a uma incidência muito menor de fístulas pós-operatórias e, conseqüentemente, de permanência hospitalar. Curiosamente, não houve redução dos índices de infecção pós-operatória²⁸⁹.

Enfrenta-se o problema de que esses estudos foram realizados com amostras pequenas, não usam dieta ou suplemento não imunológico como controle, deixando a dúvida de que talvez os benefícios obtidos se devam, simplesmente, à introdução de um suplemento nutritivo no pré-operatório. Os estudos que contemplam pacientes desnutridos demonstram efeitos melhores da imunonutrição do que em pacientes bem nutridos e a massa crítica de estudos mais bem desenhados pende para melhores resultados no pós-operatório do que no pré-operatório.

Em função dessas variáveis, os *guidelines* da ESPEN para cirurgia recomendam o uso de imunonutrição no pré-operatório apenas para pacientes desnutridos²⁹⁰. Já os *guidelines* da mesma ESPEN para nutrição no câncer recomendam fortemente o uso de nutrição imunomoduladora no perioperatório de pacientes com câncer do TGI superior, principalmente²⁹¹.

A fórmula definitivamente mais efetiva é aquela que combina arginina e ômega 3, principalmente no tocante à redução de infecção e complicações pós-operatórias. Esses dois nutrientes parecem ser muito ativos e trabalham de forma simbiótica.

Embora o uso de fórmulas imunomoduladoras não deva se ater ao estado nutricional dos pacientes, a população desnutrida parece ser mais sensível aos benefícios desta estratégia. Destaca-se que os efeitos são dose-dependentes e que os níveis teciduais de imunonutrientes devem ser atingidos para um efeito esperado.

Em pacientes sépticos, o uso de arginina não pode ser recomendado sob o risco, não muito bem fundamentado, de aumentar a mortalidade.

O uso de nutrição enteral é apropriado em situações difíceis, como íleo pós-operatório prolongado, anastomoses intestinais, abdome aberto e uso de vasopressores?

O uso precoce de NE ou oral no pós-operatório imediato não coloca em risco nenhuma anastomose feita em condições adequadas, mesmo em se tratando de anastomoses de estômago ou reto. Pelo contrário, o uso de precoce de NE no pós-operatório reduz a incidência de deiscência de anastomose^{6,292-295}. O abdome aberto não se constitui em uma contraindicação para uso de nutrição enteral. O uso de drogas vasoativas em dose estável associado a parâmetros adequados de perfusão tecidual não contraindica o uso de NE.

Nível de Evidência: Baixo/Muito baixo.

O uso de drogas vasoativas não contraindica o emprego de nutrição enteral, desde que as doses sejam estáveis ou decrescentes e existam parâmetros adequados de perfusão tecidual, ou seja, normalização dos níveis de lactato sérico, ausência de acidose metabólica, saturação venosa central de oxigênio adequada e diferença de bases dentro dos níveis normais⁷². A nutrição enteral em pacientes recentemente ressuscitados, ou mesmo em uso de drogas vasoativas numa dose estável, deve ser empregada com cautela, monitorando-se os sinais de intolerância gastrointestinal (distensão abdominal, refluxo, diarreia)⁷⁵. Os mesmos cuidados se aplicam às situações de íleo pós-operatório prolongado, que por si

só podem ser uma contraindicação para a nutrição enteral. Portanto, o uso de nutrição enteral é possível com cautela e estreito controle de sinais de intolerância. O abdome aberto não constitui uma contraindicação para NE, desde que não haja disfuncionalidade do TGI que a impossibilite.

Quando devemos utilizar nutrição parenteral no período pós-operatório?

Recomendamos o uso de NP precoce nos pacientes desnutridos ou com alto risco nutricional impossibilitados de serem alimentados por via oral ou enteral. Nos pacientes bem nutridos com contraindicação do uso da via digestiva, deve-se esperar de 5-7 dias para iniciar a NP.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

A nutrição parenteral deve ser usada no pós-operatório assim que possível, ou seja, precocemente, nos pacientes desnutridos ou com alto risco nutricional, desde que a nutrição enteral seja impossível (obstrução mecânica, fistula de alto débito em delgado, isquemia intestinal, hemorragia do TGI)^{6,291,296}. Nos pacientes em NE que não conseguem receber 60% da meta estipulada por 5 a 7 dias, deve-se acrescentar NP para suprir a meta estipulada^{6,291}. Nos pacientes em bom estado nutricional, impossibilitados de receberem nutrição enteral no pós-operatório imediato, é possível aguardar 5 a 7 dias para iniciar a NP^{6,296}. Quando se antecipa que o paciente, mesmo bem nutrido, ficará mais do que 7 dias sem poder receber nutrição oral ou enteral, pode-se iniciar a NP precocemente²⁹⁶.

Devemos iniciar a dieta via oral de pacientes cirúrgicos críticos no período pós-operatório com líquidos claros?

A utilização de líquidos claros com dieta de partida no pós-operatório não está indicada.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Não existe base fisiológica para iniciar a nutrição pós-operatória com líquidos claros. A dieta sólida pode ser utilizada, desde que haja tolerância.

A introdução de dieta normal balanceada favorece a não ocorrência de paresia gástrica, a manutenção do peristaltismo intestinal, aumentando, portanto, a tolerância à dieta oral ou enteral, além de reduzir complicações pós-operatórias, ocorrência de infecção, encurtando o tempo de permanência hospitalar. Não oferece risco às anastomoses mesmo de esôfago, estômago ou reto^{292, 293, 297-301}. A manutenção do jejum prolongado no pós-operatório, assim

como o uso de sondas gástricas para drenagem de ar e do conteúdo gástrico, não parece trazer nenhum benefício³⁰²⁻³⁰⁵. Pelo contrário, favorece a paresia gástrica e o íleo parálitico, aumenta o índice de complicações pós-operatórias, retardando a recuperação do paciente. O mesmo vale para a NE, que deve ser precoce no pós-operatório, dentro das primeiras 24 horas se possível^{292,293,297}.

Evidências oriundas do Protocolo ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*)²⁹⁵ e do protocolo ACERTO no Brasil tem repetidamente reforçado essa diretriz.

OBESO CRÍTICO

Quando devemos iniciar a TN nos pacientes obesos críticos?

Como nos pacientes eutróficos, nos pacientes obesos críticos, a dieta enteral deve ser iniciada nas primeiras 24-48 horas da admissão na UTI, quando a via oral não estiver disponível.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Pacientes obesos apresentam alto risco nutricional, que, por muitas vezes, é negligenciado pela equipe multiprofissional. Cerca de um terço dos pacientes admitidos na UTI são obesos e este número vem aumentando com o passar dos anos. Pacientes com IMC > 30 kg/m² tem 1,5 vezes mais chance de serem desnutridos³⁰⁶.

A obesidade é fator de risco para sarcopenia, leva ao aumento da resistência à insulina, inflamação e a um desequilíbrio no metabolismo lipídico. Pacientes obesos, comparados a pacientes eutróficos, tem proteólise mais exacerbada e consumo maior de massa magra, ocasionando a obesidade sarcopênica^{307,308}. Em situações de catabolismo elevado, existe grande consumo muscular, uma vez que a proteína passa a ser a principal fonte de energia em detrimento ao uso de lipídios³⁰⁷. Em um estudo com 149 pacientes vítimas de trauma, dos quais 47% apresentavam sobrepeso ou eram obesos, a presença de sarcopenia foi associada ao aumento da mortalidade (de 14% para 32%) e menos dias livres de ventilação mecânica³⁰⁹. Por isso, é necessário o início precoce da TN nestes pacientes, visando à atenuação da resposta inflamatória e à redução do catabolismo proteico³¹⁰.

Como fazer a avaliação nutricional no paciente obeso crítico?

No paciente obeso crítico, além dos parâmetros habituais da avaliação nutricional na UTI (citados anteriormente), devem ser utilizados marcadores de síndrome metabólica, como glicemia, triglicerídeos,

colesterol total e frações, aferição da circunferência abdominal e presença de hipertensão arterial. Também outros marcadores de inflamação, como proteína C reativa e sinais de resposta inflamatória sistêmica, devem ser avaliados.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Junto à avaliação inicial do paciente obeso na UTI devem ser listadas as comorbidades preexistentes: diabetes, dislipidemia, síndrome da apneia obstrutiva do sono, doença pulmonar restritiva, cardiomiopatia com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, trombogênese e alterações hepáticas que possam sugerir esteatohepatite não alcoólica^{6,308,310}. A presença de comorbidades requer maior cuidado no manejo do paciente, visando à prevenção de complicações inerente à doença e à TN.

A medida da circunferência abdominal, quando disponível, pode refletir o estado inflamatório relacionado à adiposidade visceral e à síndrome metabólica³¹¹. Em um estudo recente em UTI, a obesidade central e a síndrome metabólica foram associadas a mortalidade de 44%, comparado a 25% em indivíduos não-obesos³¹². Em relação ao IMC, a circunferência abdominal pode ser mais relevante e uma ferramenta melhor para avaliação de desfechos clínicos³¹⁰. Devem ser realizadas aferições de peso e inventário sobre peso habitual e atual do paciente, bem como o cálculo do IMC e a classificação do grau de obesidade^{6,310}. Pacientes com IMC >40 kg/m² tem piores desfechos relatados em estudos prévios³¹³⁻³¹⁵, com aumento de mortalidade, sendo até 2,24 vezes maior do que na população geral³⁰⁸.

Qual é a melhor estratégia nutricional para o paciente obeso crítico?

A TN hipocalórica e hiperprotéica parece ser a estratégia mais adequada, com objetivo de preservar massa magra, mobilizar estoques de gordura e minimizar os efeitos metabólicos do overfeeding.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Os pacientes obesos são mais susceptíveis a complicações associadas ao *overfeeding* (hiperglicemia, esteatose hepática e resistência à insulina). Neste sentido, a dieta hipocalórica e hiperproteica objetiva minimizar estas complicações e favorecer um anabolismo adequado, preservando a massa magra³¹⁵. O conceito é baseado em série de casos, estudos retrospectivos e com amostras pequenas.

Dickerson et al.³¹⁶, em um estudo retrospectivo com 40 pacientes críticos (diagnósticos cirúrgicos ou trauma), observaram menor tempo de permanência na UTI, do tempo de uso dos antibióticos e de dias de ventilação mecânica,

comparando uma dieta hipocalórica (menos de 20 kcal/kg de peso ajustado) com normocalórica (mais ou igual 20 kcal/kg de peso ajustado). Resultados clínicos positivos também foram observados para o uso de dieta hipocalórica e hiperproteica em séries de casos em pacientes obesos cirúrgicos³¹⁵.

Po outro lado, Alberda et al.³¹⁷ observaram que uma dieta hipocalórica com baixa oferta proteica pode aumentar a mortalidade em pacientes em UTI com obesidade classe II (IMC: 35-39,9 kg/m²).

Nos pacientes obesos críticos, qual é a meta calórico-proteica a ser atingida?

Nos pacientes obesos críticos, a meta calórica não deve ultrapassar 60-70% do alvo, medido por CI. Se a CI não estiver disponível, deve-se utilizar 11-14 kcal/kg/dia do peso real para pacientes com IMC entre 30-50 kg/m² e 22-25 kcal/kg/dia do peso ideal para IMC eutrófico, se IMC > 50 kg/m². Fornecer 2 gramas de proteína por kg de peso ideal por dia, caso IMC entre 30-40 kg/m², e até 2,5 gramas por kg de peso ideal por dia, se IMC > 40 kg/m².

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

No paciente obeso, a utilização de 25-30 kcal/kg por peso corporal real ou ideal pode levar a *overfeeding*. Equações preditivas, como Harris-Benedict, não são precisas para estimar o gasto energético basal em pacientes críticos e não foram validadas em obesidade classe III. A equação de Ireton-Jones leva em consideração a obesidade, mas não é validada para pacientes de UTI em ventilação mecânica^{308,318}. Nessa população, dois estudos demonstraram que as equações preditivas foram inadequadas para estimativa de gasto energético basal, em comparação a CI^{318,319}. Assim, sempre que estiver disponível, a CI deve ser realizada.

Em relação à oferta proteica, Dickerson et al.^{49,316}, em dois estudos observacionais, demonstraram que, para pacientes obesos, uma oferta proteica próxima a 2-2,5 g/kg de peso ideal, independente de oferta calórica, manteve um balanço nitrogenado adequado. Um outro estudo retrospectivo evidenciou que, em pacientes com IMC > 40 kg/m², o fornecimento de proteína a uma dose de 2 g/kg de peso corporal ideal por dia era insuficiente para se obter um balanço de nitrogênio adequado³²⁰.

Quando a CI não estiver disponível, equações baseadas no peso podem fornecer uma estimativa adequada, representando 65-70% do gasto energético medido, se for usado 11-14 kcal/kg de peso corporal real por dia para IMC de 30-50 kg/m² e 22-25 kcal/kg de peso corporal ideal por dia para IMC > 50 kg/m².

Qual tipo de fórmula de dieta enteral deve ser prescrito ao paciente obeso crítico?

Sugere-se dar preferência a fórmulas de baixa densidade calórica e hiperproteica, com reduzida relação nitrogênio: calorias não proteicas e não imunomoduladora.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

As fórmulas enterais mais utilizadas em UTI são hipercalóricas e hiperproteicas, com relação nitrogênio em torno de 1:100 – 1:120 cal/N. No paciente obeso, com necessidade proteica elevada, essa formulação atingiria a meta calórica, porém não atingiria a meta proteica, havendo necessidade de suplementação. Assim, seria adequada uma fórmula com densidade proteica mais elevada e com baixa caloria, facilitando o alcance da meta calórica e proteica e mantendo uma relação nitrogênio caloria entre 1:30 e 1:50 cal/N⁶.

Não existe recomendação para o uso de fórmula imunomoduladora em pacientes obesos críticos até o momento⁶.

Quais outros parâmetros devem ser monitorados nos pacientes obesos críticos?

Deve-se monitorar hiperglicemia, hiperlipemia, hiperapnéia, balanço hídrico e esteatose hepática.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Nos pacientes obesos em UTI, a incidência de diabetes mellitus é elevada, ocorre maior resistência à insulina e também aumento da gliconeogênese induzida pelo estresse, piorando a resposta metabólica³²¹. Deve ser feito um monitoramento efetivo e rotineiro, baseando-se em protocolos de controle glicêmico na UTI²⁰², além de observar medicamentos que possam piorar o controle glicêmico, como catecolaminas, glicocorticoides e soroterapia com glicose³²¹.

A hipertrigliceridemia pode ocorrer como resposta ao estresse, pelo aumento da lipólise e também pela hiperglicemia³²¹. Um estudo com pacientes obesos vítimas de trauma sugeriu que eles tem menor capacidade de oxidação de gordura e lipólise na fase aguda³²². A função hepática deve ser avaliada rotineiramente, cerca de dois terços dos pacientes obesos têm esteatose hepática e esta guarda uma associação com hiperglicemia e hipertrigliceridemia³²¹.

Outro fator importante a ser monitorado é a hiperapnéia. A obesidade resulta em restrição da capacidade pulmonar, elevação da cúpula diafragmática, aumento da resistência das vias aéreas superiores e esses pacientes tendem a ter uma retenção maior de dióxido de carbono (CO₂). Assim, a aplicação de uma dieta com quantidade calórica excessiva, resultando em *overfeeding*, pode ser bastante delétera, uma

vez que a metabolização calórica pode resultar em hiperapnéia e acidose respiratória³²¹.

O balanço hídrico deve ser monitorado como em qualquer paciente crítico²²². Em pacientes obesos, isto merece uma atenção especial, porque eles podem ter disfunção diastólica, com aumento da pré-carga cardíaca e intolerância à hipervolemia³²¹.

Existe alguma recomendação especial ao paciente pós-cirurgia bariátrica?

Deve-se suplementar tiamina antes do início da TN ou de aporte endovenoso com soro glicosado e avaliar deficiência de micronutrientes.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

As alterações anatômicas de cirurgias bariátricas, principalmente as disabsortivas, aumentam o risco de deficiência de vitaminas e minerais e podem ocorrer dentro do primeiro ano pós-cirurgia^{323,324}. É prudente avaliar deficiências de vitaminas e micronutrientes - vitaminas do complexo B especialmente B1 e B12, vitaminas lipossolúveis A, D, E, K, ácido fólico, ferro, selênio, zinco e cobre - e realizar as suplementações necessárias, embora não haja consenso sobre o regime de suplementação⁶.

A tiamina merece destaque neste contexto. A deficiência de tiamina pode ocorrer logo após um a três meses da cirurgia bariátrica, como resultado de deficiência de ingestão, absorção ou êmese recorrente³²³. A suplementação de tiamina é recomendada nesses pacientes, antes do início da TN ou infusão de glicose endovenosa como aporte calórico⁶.

CUIDADOS PALIATIVOS E FIM DE VIDA

Como deve-se proceder em relação à nutrição e hidratação nos pacientes em cuidados paliativos?

Nutrição e hidratação artificial não são obrigatórias em caso de cuidados paliativos, a decisão deve ser baseada na experiência clínica, comunicação eficiente com o paciente, família e conduta compartilhada, respeitando a autonomia e a dignidade do paciente.

Nível de Evidência: Opinião de especialista.

Os sintomas gastrointestinais são bastante frequentes na UTI e acometem cerca de 60% dos pacientes³²⁵. O paciente em cuidado paliativo, muitas vezes, apresenta dificuldade de alimentação por via oral ou enteral^{326,327}. Assim, na fase final de vida, prioriza-se o conforto do paciente³²⁸. Normalmente, a desidratação e a baixa ingestão alimentar são bem

tolerados e causam poucos sintomas, porém podem gerar ansiedade nos familiares³²⁷. Bruera et al.³²⁹, em um estudo com 129 pacientes em cuidado paliativo, concluíram que hidratação endovenosa com um litro de solução salina por dia não melhorou a qualidade de vida, os sintomas ou a sobrevida, em comparação com o placebo. O excesso de hidratação e dificuldade de manejo hídrico pelo paciente podem gerar congestão, aumento de secreção pulmonar e piorar o desconforto respiratório³²⁷. Em pacientes inconscientes e em uso de sedação contínua, manter a nutrição pode levar a distensão abdominal, vômitos e, com isso, causar desconforto.

Não existem evidências de que a nutrição artificial no paciente em cuidados paliativos prolongue a vida ou melhore a funcionalidade³²⁷, porém, a suspensão da nutrição pode gerar nos familiares uma sensação de abandono. A decisão de manter ou não a nutrição deve ser compartilhada pela equipe multiprofissional, pelos familiares e, se possível, pelo paciente, sempre respeitando a sua autonomia. É importante definir metas de cuidado e, principalmente, manter uma comunicação adequada.

REFERÊNCIAS

- Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(6):802-7.
- Guerra RS, Sousa AS, Fonseca I, Pichel F, Restivo MT, Ferreira S, et al. Comparative analysis of undernutrition screening and diagnostic tools as predictors of hospitalisation costs. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(2):165-73.
- Field LB, Hand RK. Differentiating malnutrition screening and assessment: a nutrition care process perspective. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(5):824-8.
- Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, et al. Suggestions for terminology in clinical nutrition. *e-SPEN Journal.* 9:e97-e108.
- Dias MCG, van Aanholt DPJ, Catalani LA, Rey JSF, Gonzales MC, Coppini L, et al. Triagem e avaliação do estado nutricional. In: Projeto Diretrizes. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2011. p.471-86.
- 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.
- Mueller C, Compher C, Ellen DM, Directors ASfPaENAS-PENBo. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(1):16-24.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational and Clinical Practice Committee ErSoPaENE. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22(4):415-21.
- van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HC. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr.* 2014;33(1):39-58.
- Kondrup J. Nutritional-risk scoring systems in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):177-82.
- Anthony PS. Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(4):373-82.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care.* 2011;15(6):R268.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Group AHEW. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-36.
- Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr.* 2016;35(1):158-62.
- Mendes R, Policarpo S, Fortuna P, Alves M, Virella D, Heyland DK, et al. Nutritional risk assessment and cultural validation of the modified NUTRIC score in critically ill patients: a multi-center prospective cohort study. *J Crit Care.* 2017;37:45-9.
- Özbilgin Ş, Hanc V, Ömür D, Özbilgin M, Tosun M, Yurtlu S, et al. Morbidity and mortality predictivity of nutritional assessment tools in the postoperative care unit. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e5038.
- Fontes D, Generoso SV, Toulson Davisson Correia MI. Subjective global assessment: a reliable nutritional assessment tool to predict outcomes in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2014;33(2):291-5.
- Mercadal-Orfila G, Lluch-Taltavull J, Campillo-Artero C, Torrent-Quetglas M. Association between nutritional risk based on the NRS-2002 test and hospital morbidity and mortality. *Nutricion Hospitalaria.* 2012;27:1248-54.
- White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Group AMW, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(3):275-83.
- Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition: an ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335-40.
- Mogensen KM, Robinson MK, Casey JD, Gunasekera NS, Moromizato T, Rawn JD, et al. Nutritional status and mortality in the critically ill. *Crit Care Med.* 2015;43(12):2605-15.
- Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):744-58.
- Tripathy S, Mishra JC, Dash SC. Critically ill elderly patients in a developing world: mortality and functional outcome at 1 year: a prospective single-center study. *J Crit Care.* 2014;29(3):474.e7-13.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Nikolaev DA, Vedernikov PE, Deryagin MN, et al. Prognostic value of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(5):612-8.
- Caporossi FS, Caporossi C, Borges Dock-Nascimento D, Aguilar-Nascimento JE. Measurement of the thickness of the adductor pollicis muscle as a predictor of outcome in critically ill patients. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):490-5.
- Schlein KM, Coulter SP. Best practices for determining resting energy expenditure in critically ill adults. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(1):44-55.
- Guttormsen AB, Pichard C. Determining energy requirements in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):171-6.
- Tatucu-Babet OA, Ridley EJ, Tierney AC. Prevalence of underprescription or overprescription of energy needs in critically ill mechanically ventilated adults as determined by indirect calorimetry: a systematic literature review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):212-25.
- Wichansawakun S, Meddings L, Alberda C, Robbins S, Gramlich L. Energy requirements and the use of predictive equations versus indirect calorimetry in critically ill patients. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(2):207-10.

30. Fraipont V, Preiser JC. Energy estimation and measurement in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(6):705-13.
31. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L, Group EAW. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(6):881-903.
32. Singer P, Singer J. Clinical guide for the use of metabolic carts: indirect calorimetry—no longer the orphan of energy estimation. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(1):30-8.
33. Frankenfield DC, Ashcraft CM, Galvan DA. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):361-7.
34. Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):601-9.
35. Weijs PJ, Stapel SN, Groot SD, Driessen RH, Jong E, Girbes AR, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):60-8.
36. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381(9864):385-93.
37. Kross EK, Sena M, Schmidt K, Stapleton RD. A comparison of predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill patients. *J Crit Care.* 2012;27(3):321.e5-12.
38. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(1):27-36.
39. Hoffer LJ. Protein requirement in critical illness. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(5):573-6.
40. 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.
41. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(6):795-805.
42. Chapple LA, Chapman MJ, Lange K, Deane AM, Heyland DK. Nutrition support practices in critically ill head-injured patients: a global perspective. *Crit Care.* 2016;20:6.
43. Weijs PJ, Looijgaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(6):701.
44. Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care.* 2014;18(1):R29.
45. Braunschweig CL, Freels S, Sheean PM, Peterson SJ, Perez SG, McKeever L, et al. Role of timing and dose of energy received in patients with acute lung injury on mortality in the Intensive Nutrition in Acute Lung Injury Trial (INTACT): a post hoc analysis. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(2):411-6.
46. Peev MP, Yeh DD, Qurraishi SA, Osler P, Chang Y, Gillis E, et al. Causes and consequences of interrupted enteral nutrition: a prospective observational study in critically ill surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(1):21-7.
47. Heyland DK, Dhaliwal R, Lemieux M, Wang M, Day AG. Implementing the PEP uP protocol in critical care units in Canada: results of a multicenter, quality improvement study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(6):698-706.
48. Dickerson RN, Maish GO, Croce MA, Minard G, Brown RO. Influence of aging on nitrogen accretion during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(3):282-90.
49. Dickerson RN, Medling TL, Smith AC, Maish GO, Croce MA, Minard G, et al. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):342-51.
50. Peck MD, Kessler M, Cairns BA, Chang YH, Ivanova A, Scholer W. Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma.* 2004;57(6):1143-9.
51. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med.* 2004;50(2):102-6.
52. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Chapman MJ, Bellon M, et al. The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1469-74.
53. Moses V, Mahendri NV, John G, Peter JV, Ganesh A. Early hypocaloric enteral nutritional supplementation in acute organophosphate poisoning: a prospective randomized trial. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47(5):419-24.
54. Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, Sardeli C, Peftoulidou M, Vassilakos D, et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):108-16.
55. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):380-98.
56. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition.* 2004;20(10):843-8.
57. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A meta-analysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2005;33(1):213-20; discussion 60-1.
58. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20(1):117.
59. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371(18):1673-84.
60. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet.* 2018;391(10116):133-43.
61. Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ, Bellomo R, Cooper DJ, Doig GS, et al. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2342-8.
62. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, Lo BW, Sindi A, Altayyar S, et al. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2013;17(4):R127.
63. Zhang Z, Xu X, Ding J, Ni H. Comparison of postpyloric tube feeding and gastric tube feeding in intensive care unit patients: a meta-analysis. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(3):371-80.
64. Alkhwaja S, Martin C, Butler RJ, Gwady-Sridhar F. Postpyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD008875.
65. Elpern EH. Pulmonary aspiration in hospitalized adults. *Nutr Clin Pract.* 1997;12(1):5-13.
66. Marik PE. Aspiration pneumonia and aspiration pneumonia. *N Engl J Med.* 2001;344(9):665-71.
67. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, Smeets HG, van der Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization

- of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest*. 1994;105(3):878-84.
68. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med*. 2001;29(10):1955-61.
 69. Revelly JP, Tappy L, Berger MM, Gersbach P, Cayeux C, Chiolero R. Early metabolic and splanchnic responses to enteral nutrition in postoperative cardiac surgery patients with circulatory compromise. *Intensive Care Med*. 2001;27(3):540-7.
 70. Berger MM, Revelly JP, Cayeux MC, Chiolero RL. Enteral nutrition in critically ill patients with severe hemodynamic failure after cardiopulmonary bypass. *Clin Nutr*. 2005;24(1):124-32.
 71. Rai SS, O'Connor SN, Lange K, Rivett J, Chapman MJ. Enteral nutrition for patients in septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Resusc*. 2010;12(3):177-81.
 72. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2010;19(3):261-8.
 73. Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and safety of enteral nutrition in critically ill patients receiving intravenous vasopressor therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5):641-51.
 74. Patel JJ, Kozeniecki M, Biesboer A, Peppard W, Ray AS, Thomas S, et al. Early trophic enteral nutrition is associated with improved outcomes in mechanically ventilated patients with septic shock: a retrospective review. *J Intensive Care Med*. 2016;31(7):471-7.
 75. Flordelis Lasierra JL, Pérez-Vela JL, Umezawa Makikado LD, Torres Sánchez E, Colino Gómez L, Maroto Rodríguez B, et al. Early enteral nutrition in patients with hemodynamic failure following cardiac surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(2):154-62.
 76. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, et al. Initial trophic vs. full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307(8):795-803.
 77. Rice TW, Mogan S, Hays MA, Bernard GR, Jensen GL, Wheeler AP. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2011;39(5):967-74.
 78. Charles EJ, Petroze RT, Metzger R, Hranjec T, Rosenberger LH, Riccio LM, et al. Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(5):1337-43.
 79. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L. Hypocaloric vs. normocaloric nutrition in critically ill patients: a prospective randomized pilot trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):242-9.
 80. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2398-408.
 81. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(3):569-77.
 82. Marik PE, Hooper MH. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(3):316-23.
 83. Compher C, Chittams J, Sammarco T, Nicolo M, Heyland DK. Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients: a multicenter, multinational observational study. *Crit Care Med*. 2017;45(2):156-63.
 84. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr*. 2006;25(1):37-44.
 85. Tsai JR, Chang WT, Sheu CC, Wu YJ, Sheu YH, Liu PL, et al. Inadequate energy delivery during early critical illness correlates with increased risk of mortality in patients who survive at least seven days: a retrospective study. *Clin Nutr*. 2011;30(2):209-14.
 86. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1569-79.
 87. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003;19(11-12):909-16.
 88. Compher C, Nicolo M, Chittams J, Kang Y, Day AG, Heyland DK. Clinical outcomes in critically ill patients associated with the use of complex vs weight-only predictive energy equations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(7):864-9.
 89. Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ, Gomez Perez S, Freels S, Lateef O, et al. Intensive nutrition in acute lung injury: a clinical trial (INTACT). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(1):13-20.
 90. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):367.
 91. Oshima T, Heidegger CP, Pichard C. Supplemental parenteral nutrition is the key to prevent energy deficits in critically ill patients. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(4):432-7.
 92. Bousie E, van Blokland D, Lammers HJ, van Zanten AR. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(12):1443-50.
 93. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Gūiza F, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E633-45.
 94. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-600.
 95. Puthuchery ZA, Phadke R, Rawal J, McPhail MJ, Sidhu PS, Rowlerson A, et al. Qualitative ultrasound in acute critical illness muscle wasting. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1603-11.
 96. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-304.
 97. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr*. 2012;31(4):462-8.
 98. 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.
 99. Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammation, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): a new phenotype of multiple organ failure. *J Adv Nutr Hum Metab*. 2015;1(1).pii: e784.
 100. Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SRR. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):87-95.
 101. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):446-54.
 102. 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. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(6):1491-501.
 103. 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. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(1):21-30.
 104. Mechanick JI, Brett EM. Nutrition and the chronically critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(1):33-9.
 105. Schulman RC, Moshier EL, Rho L, Casey MF, Godbold JH, Mechanick JI. Association of glycemic control parameters

- with clinical outcomes in chronic critical illness. *Endocr Pract.* 2014;20(9):884-93.
106. Friedman G, Couto CLF, Becker M. Randomized study to compare nasojejunal with nasogastric nutrition in critically ill patients without prior evidence of altered gastric emptying. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(2):71-5.
 107. Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T, Caturla-Such J, García-Martínez M, Menéndez-Mainer A, et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1532-9.
 108. Hsu CW, Sun SF, Lin SL, Kang SP, Chu KA, Lin CH, et al. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1866-72.
 109. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9193):1851-8.
 110. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):396-402.
 111. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD008367.
 112. DeRiso AJ, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest.* 1996;109(6):1556-61.
 113. Houston S, Hougland P, Anderson JJ, LaRocco M, Kennedy V, Gentry LO. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care.* 2002;11(6):567-70.
 114. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32(6):1396-405.
 115. Özçaka Ö, Başoğlu OK, Buduneli N, Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Kinane DF. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial. *J Periodontol Res.* 2012;47(5):584-92.
 116. Nursal TZ, Erdogan B, Noyan T, Cekinmez M, Atalay B, Bilgin N. The effect of metoclopramide on gastric emptying in traumatic brain injury. *J Clin Neurosci.* 2007;14(4):344-8.
 117. Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, Vallina VL, Villareal D, Weston J, et al. Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial. *J Trauma.* 2002;53(3):422-5.
 118. Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, Buist MD, De Nichilo DJ. Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2334-7.
 119. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Holloway RH. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? *Crit Care Med.* 2007;35(11):2561-7.
 120. Yavagal DR, Karnad DR, Oak JL. Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2000;28(5):1408-11.
 121. Reignier J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, Burdin M, Boiteau R, Tenailon A. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1237-41.
 122. MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, Wischmeyer PE. Erythromycin vs. metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(4):412-9.
 123. Meissner W, Dohrn B, Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. *Crit Care Med.* 2003;31(3):776-80.
 124. Drover JW, Cahill NE, Kutsogiannis J, Pagliarello G, Wischmeyer P, Wang M, et al. Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: we need to do better! *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(6):644-52.
 125. Chapman MJ, Besanko LK, Burgstad CM, Fraser RJ, Bellon M, O'Connor S, et al. Gastric emptying of a liquid nutrient meal in the critically ill: relationship between scintigraphic and carbon breath test measurement. *Gut.* 2011;60(10):1336-43.
 126. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1386-93.
 127. Pinilla JC, Samphire J, Arnold C, Liu L, Thiessen B. Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding protocols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001;25(2):81-6.
 128. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, DiSario JA, Heyland DK, Maloney JP, et al. North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(6 Suppl):S80-5.
 129. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Bellec F, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(3):249-56.
 130. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Hulst R, de Leeuw PW, van der Geest S, Stobberingh EE, et al. Intermittent enteral feeding: the influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):394-9.
 131. MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, Roland C, Doherty J, Cohn SM, et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2007;63(1):57-61.
 132. Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, Sacks GS. Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. *Nutr Clin Pract.* 2002;17(2):118-22.
 133. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(3):174-81.
 134. Ciocon JO, Galindo-Ciocon DJ, Tiessen C, Galindo D. Continuous compared with intermittent tube feeding in the elderly. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992;16(6):525-8.
 135. Chang SJ, Huang HH. Diarrhea in enterally fed patients: blame the diet? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(5):588-94.
 136. Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, Doherty JA, Hollands JM, Martinez E, et al. Analysis of 30-day mortality for clostridium difficile-associated disease in the ICU setting. *Chest.* 2007;132(2):418-24.
 137. Reintam Blaser A, Deane AM, Fruhwald S. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:142-53.
 138. Edes TE, Walk BE, Austin JL. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med.* 1990;88(2):91-3.
 139. Halmos EP. Role of FODMAP content in enteral nutrition-associated diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(Suppl 4):25-8.
 140. Doig GS, Simpson F, Finfer S, Delaney A, Davies AR, Mitchell I, et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(23):2731-41.
 141. Heyland DK, Cahill NE, Dhaliwal R, Sun X, Day AG, McClave SA. Impact of enteral feeding protocols on enteral nutrition delivery: results of a multicenter observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(6):675-84.

142. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest*. 2004;125(4):1446-57.
143. Zavertailo LL, Semen'kova GV, Leïderman IN. Effect of an original enteral feeding protocol on clinical outcome indicators in patients with acute cerebral damage of vascular and traumatic genesis. *Anesteziol Reanimatol*. 2010;(4):35-8.
144. Heyland DK, Murch L, Cahill N, McCall M, Muscedere J, Stelfox HT, et al. Enhanced protein-energy provision via the enteral route feeding protocol in critically ill patients: results of a cluster randomized trial. *Crit Care Med*. 2013;41(12):2743-53.
145. Beale RJ, Sherry T, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, et al. Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*. 2008;36(1):131-44.
146. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*. 1999;229(4):467-77.
147. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*. 2001;286(8):944-53.
148. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med*. 1995;23(3):436-49.
149. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*. 2003;29(5):834-40.
150. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*. 2011;212(3):385-99, 99.e1.
151. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmacutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1):53-69.
152. Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z, et al. Role of enteral immunonutrition in patients undergoing surgery for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1311.
153. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;29:137-50.
154. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Stein-grub J, Rock P, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA*. 2011;306(14):1574-81.
155. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1033-8.
156. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group*. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1409-20.
157. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr*. 2011;30(5):578-84.
158. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2325-33.
159. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, Crowley JJ, Gundel SJ, Nathens AB, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1655-62.
160. Schneider SM, Girard-Pipau F, Anty R, van der Linde EG, Philipsen-Geerling BJ, Knol J, et al. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota. *Clin Nutr*. 2006;25(1):82-90.
161. Kamarul Zaman M, Chin KF, Rai V, Majid HA. Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5372-81.
162. Composition of enteral nutrition: fibre. *Critical Care Nutrition*. 2015. Disponível em: http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/4.5fibre_FINAL.pdf.
163. Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol*. 2007;13(19):2733-7.
164. Chittawatanarat K, Pokawinpu-disun P, Polbhakdee Y. Mixed fibers diet in surgical ICU septic patients. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(4):458-64.
165. van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:294.
166. Hofman Z, Swinkels S, van Zanten ARH. Glutamine, fish oil and antioxidants in critical illness: MetaPlus trial post hoc safety analysis. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):119.
167. Hall JC, Dobb G, Hall J, Sousa R, Brennan L, McCauley R. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1710-6.
168. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, Mesejo A, Montejo JC, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition*. 2002;18(9):716-21.
169. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med*. 2003;31(10):2444-9.
170. Stavrou G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kotzampassi K. The role of probiotics in the prevention of severe infections following abdominal surgery. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(Suppl 1):S2-4.
171. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, Baird C, Heyland D, Kozar R, et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016;1(4).
172. Urben LM, Wiedmar J, Boettcher E, Cavallazzi R, Martindale RG, McClave SA. Bugs or drugs: are probiotics safe for use in the critically ill? *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(7):388.
173. Malik AA, Rajandram R, Tah PC, Hakumat-Rai VR, Chin KF. Microbial cell preparation in enteral feeding in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Crit Care*. 2016;32:182-8.
174. Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, Johnstone J, Cook D, Heyland DK. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3290-302.
175. Liu KX, Zhu YG, Zhang J, Tao LL, Lee JW, Wang XD, et al. Probiotics' effects on the incidence of nosocomial pneumonia in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(3):R109.
176. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;19:262.

177. Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Goosens HG, et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg.* 2004;4:12.
178. Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(2):147-50.
179. Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, et al. Effect of enteral nutrition and ecoinutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res.* 2013;183(2):592-7.
180. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;280(23):2013-9.
181. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):534-42.
182. Group VATPNCS. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med.* 1991;325(8):525-32.
183. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365(6):506-17.
184. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
185. Masclans JR, Iglesia R, Bermejo B, Picó M, Rodríguez-Roisin R, Planas M. Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1998;24(9):918-23.
186. Smyrniotis VE, Kostopanagioutou GG, Arkadopoulos NF, Theodoraki KA, Kotsis TE, Lambrou AT, et al. Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Clin Nutr.* 2001;20(2):139-43.
187. Faucher M, Bregeon F, Gannier M, Thirion X, Auffray JP, Papanzian L. Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS. *Chest.* 2003;124(1):285-91.
188. García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martínez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr.* 2005;94(2):221-30.
189. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):165-74.
190. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(2):121-7.
191. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med.* 2006;34(4):972-9.
192. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* 2007;35(3):700-6.
193. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, Schneiter P, Kim S, Revely JP, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2006;25(4):588-95.
194. Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(3):236-41.
195. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1411-20.
196. Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF): a double-blind crossover study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(4):263-8.
197. Antébi H, Mansoor O, Ferrier C, Tétégan M, Morvan C, Rangaraj J, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(3):142-8.
198. Gervasio J. Compounding vs standardized commercial parenteral nutrition product: pros and cons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2 Suppl):40S-1S.
199. Turpin RS, Canada T, Liu FX, Mercaldi CJ, Pontes-Arruda A, Wischmeyer P. Nutrition therapy cost analysis in the US: premixed multi-chamber bag vs compounded parenteral nutrition. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011;9(5):281-92.
200. Miller SJ. Commercial premixed parenteral nutrition: Is it right for your institution? *Nutr Clin Pract.* 2009;24(4):459-69.
201. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3251-76.
202. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
203. Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG. The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):435-43.
204. Griffiths RD. The evidence for glutamine use in the critically-ill. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):403-10.
205. Fürst P, Pogan K, Stehle P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition.* 1997;13(7-8):731-7.
206. Kreider ME, Stumvoll M, Meyer C, Overkamp D, Welle S, Gerich J. Steady-state and non-steady-state measurements of plasma glutamine turnover in humans. *Am J Physiol.* 1997;272(4 Pt 1):E621-7.
207. Bongers T, Griffiths RD, McArdle A. Exogenous glutamine: the clinical evidence. *Crit Care Med.* 2007;35(9 Suppl):S545-52.
208. Oudemans-van Straaten HF, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):84-90.
209. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H, et al. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(7):812-8.
210. Tjader I, Berg A, Wernerman J. Exogenous glutamine: compensating a shortage? *Crit Care Med.* 2007;35(9 Suppl):S553-6.
211. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1489-97.
212. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Temporal trend of short-term mortality in severely ill patients receiving parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr.* 2013;32(3):492-3.
213. Pasin L, Landoni G, Zangrillo A. Glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;369(5):482-4.
214. Gunst J, Van den Berghe G. Parenteral nutrition in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(2):149-58.
215. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;17:75-85.
216. al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med.* 1989;15(5):290-5.
217. van den Berg B, Bogaard JM, Hop WC. High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator. *Intensive Care Med.* 1994;20(7):470-5.

218. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, Vila J, Fernández M, Ferreres J, et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr.* 2003;22(3):295-305.
219. Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, Pingleton SK. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest.* 1992;102(2):551-5.
220. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH, Network NNA. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med.* 2009;24(1):35-46.
221. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest.* 2005;128(5):3098-108.
222. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.
223. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, Boyle WA, Coopersmith CM. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg.* 2004;198(2):198-204.
224. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, Viires N, Jacquens Y, Squara P, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1985;313(7):420-4.
225. Bech A, Blans M, Raaijmakers M, Mulkens C, Telting D, de Boer H. Hypophosphatemia on the intensive care unit: individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume. *J Crit Care.* 2013;28(5):838-43.
226. Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, Riar S, DeBari VA, Adelman M. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40(2):144-8.
227. Zhao Y, Li Z, Shi Y, Cao G, Meng F, Zhu W, et al. Effect of hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Rep.* 2016;4(4):413-6.
228. Soncini Sanches AC, Góes CR, Berbel Bufarah MN, Balbi AL, Ponce D. Acute kidney injury does not alter energy metabolism of septic patients in intensive care unit. *Arch Emerg Med Crit Care.* 2016;1(2):1006.
229. Góes CR, Berbel-Bufarah MN, Sanches AC, Xavier PS, Balbi AL, Ponce D. Poor agreement between predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill acute kidney injury patients. *Ann Nutr Metab.* 2016;68(4):276-84.
230. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. Daily protein intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings of the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy (RENAL) trial. *Blood Purif.* 2014;37(4):325-34.
231. Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(1):56-62.
232. Gervasio JM, Garmon WP, Holowatyj M. Nutrition support in acute kidney injury. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(4):374-81.
233. Wiesen P, Van Overmeire L, Delanaye P, Dubois B, Preiser JC. Nutrition disorders during acute renal failure and renal replacement therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(2):217-22.
234. Krenitsky J, Rosner MH. Nutritional support for patients with acute kidney injury: how much protein is enough or too much? *Practical Gastroenterol.* 2011;35(6):28-42.
235. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, Heighes PT, Sweetman EA, Cheshier D, et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(7):1197-208.
236. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter.* 2012;2:1-138.
237. Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(2):65-75.
238. Mouzaki M, Ng V, Kamath BM, Selzner N, Pencharz P, Ling SC. Enteral energy and macronutrients in end-stage liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(6):673-81.
239. Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, et al. Assessment of nutritional status of patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2008;38(5):484-90.
240. Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J, et al. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol.* 2002;37(7):531-6.
241. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41(1):38-43.
242. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):646-58.
243. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25(2):285-94.
244. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28(4):436-44.
245. Malaguarnera M, Risino C, Cammalleri L, Malaguarnera L, Astuto M, Vecchio I, et al. Branched chain amino acids supplemented with L-acetylcarnitine versus BCAA treatment in hepatic coma: a randomized and controlled double blind study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(7):762-70.
246. Les I, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1081-8.
247. Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones.* 2011;43(1):18-22.
248. Matsuoka S, Tamura A, Nakagawara H, Moriyama M. Improvement in the nutritional status and clinical conditions of patients with liver failure using a liver diet combined with a branched chain amino acids-enriched elemental diet. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(133):1308-12.
249. Li JY, Yu T, Chen GC, Yuan YH, Zhong W, Zhao LN, et al. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(6):e64926.
250. Márta K, Farkas N, Szabó I, Illés A, Vincze Á, Pár G, et al. Meta-analysis of early nutrition: the benefits of enteral feeding compared to a nil per os diet not only in severe, but also in mild and moderate acute pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):pii: E1691.
251. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Chedle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997;21(1):14-20.
252. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(9):2255-62.
253. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(7):517-22.

254. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, Rao GV, Mahukar S, Reddy DN. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):777-81.
255. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):946-51.
256. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R118.
257. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas.* 2012;41(1):153-9.
258. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):432-9.
259. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(5):431-4.
260. Li J, Xue GJ, Liu YL, Javed MA, Zhao XL, Wan MH, et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas.* 2013;42(1):88-91.
261. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery: a randomized clinical study. *Clin Nutr.* 2007;26(6):758-63.
262. Teich N, Aghdassi A, Fischer J, Walz B, Caca K, Wallochny T, et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas.* 2010;39(7):1088-92.
263. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, Li J, Liu YL, Wan MH, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition.* 2015;31(1):171-5.
264. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD010605.
265. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(2):143-56.
266. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD002837.
267. Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):704-12.
268. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004;328(7453):1407.
269. Tao Y, Tang C, Feng W, Bao Y, Yu H. Early nasogastric feeding versus parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: a retrospective study. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1517-21.
270. Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L, Cahill NE, Wang M, Day AG, et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2691-9.
271. Zhang MM, Cheng JQ, Lu YR, Yi ZH, Yang P, Wu XT. Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(31):3970-8.
272. Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, Goggin PM, Somers SS, Toh SK, et al. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP.* 2006;7(4):361-71.
273. Jafari T, Feizi A, Askari G, Fallah AA. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015;34(1):35-43.
274. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96(11):1243-52.
275. Davis CJ, Sowa D, Keim KS, Kinnare K, Peterson S. The use of prealbumin and C-reactive protein for monitoring nutrition support in adult patients receiving enteral nutrition in an urban medical center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2):197-204.
276. Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6(2):211-6.
277. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition.* 2012;28(10):1022-7.
278. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, Di Carlo V. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med.* 2001;29(2):242-8.
279. Carr CS, Ling KD, Boulos P, Singer M. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *BMJ.* 1996;312(7035):869-71.
280. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg.* 2001;44(2):102-11.
281. Makarenkova VP, Bansal V, Matta BM, Perez LA, Ochoa JB. CD11b+/Gr-1+ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress. *J Immunol.* 2006;176(4):2085-94.
282. Song GM, Liu XL, Bian W, Wu J, Deng YH, Zhang H, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy. *Oncotarget.* 2017;8(14):23376-88.
283. Silvestri S, Franchello A, Deiro G, Galletti R, Cassine D, Campra D, et al. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg.* 2016;31:93-9.
284. Falewee MN, Schilf A, Boufflers E, Cartier C, Bachmann P, Pressoir M, et al. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Nutr.* 2014;33(5):776-84.
285. Thornblade LW, Varghese TK, Shi X, Johnson EK, Bastawrous A, Billingham RP, et al. Preoperative immunonutrition and elective colorectal resection outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(1):68-75.
286. Banerjee S, Garrison LP, Danel A, Ochoa Gautier JB, Flum DR. Effects of arginine-based immunonutrition on inpatient total costs and hospitalization outcomes for patients undergoing colorectal surgery. *Nutrition.* 2017;42:106-13.
287. Martin II RCG, Agle S, Schlegel M, Hayat T, Scoggins CR, McMasters KM, et al. Efficacy of preoperative immunonutrition in locally advanced pancreatic cancer undergoing irreversible electroporation (IRE). *EJSO.* 2017;43:772-9.
288. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2014;155(1):124-33.
289. DeLuis DA, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Ventosa M, Martin T. Effect of three different doses of arginine enhanced enteral nutrition on nutritional status and outcomes in well nourished postsurgical cancer patients: a randomized single blinded prospective trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):950-5.
290. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-50.
291. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48.

292. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD004080.
293. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(3):569-75.
294. Spanjersberg WR, van Sambeek JD, Bremers A, Rosman C, van Laarhoven CJ. Systematic review and meta-analysis for laparoscopic versus open colon surgery with or without an ERAS programme. *Surg Endosc*. 2015;29(12):3443-53.
295. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg*. 2009;144(10):961-9.
296. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr*. 2009;28(4):378-86.
297. Barlow R, Price P, Reid TD, Hunt S, Clark GW, Havard TJ, et al. Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. *Clin Nutr*. 2011;30(5):560-6.
298. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(4):473-87.
299. Gianotti L, Nespoli L, Torselli L, Panelli M, Nespoli A. Safety, feasibility, and tolerance of early oral feeding after colorectal resection outside an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(6):747-53.
300. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, Lim A, Brouwer KJ, Jeekel J. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg*. 2007;94(5):555-61.
301. Willcutts KF, Chung MC, Erenberg CL, Finn KL, Schirmer BD, Byham-Gray LD. Early oral feeding as compared with traditional timing of oral feeding after upper gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2016;264(1):54-63.
302. Bickel A, Shtamler B, Mizrahi S. Early oral feeding following removal of nasogastric tube in gastrointestinal operations. A randomized prospective study. *Arch Surg*. 1992;127(3):287-9.
303. Elmore MF, Gallagher SC, Jones JG, Koons KK, Schmalhausen AW, Strange PS. Esophagogastric decompression and enteral feeding following cholecystectomy: a controlled, randomized prospective trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1989;13(4):377-81.
304. Petrelli NJ, Stulc JP, Rodriguez-Bigas M, Blumenson L. Nasogastric decompression following elective colorectal surgery: a prospective randomized study. *Am Surg*. 1993;59(10):632-5.
305. Carrère N, Seulin P, Julio CH, Bloom E, Gouzi JL, Pradère B. Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary after gastrectomy? A prospective randomized trial. *World J Surg*. 2007;31(1):122-7.
306. Kee AL, Isenring E, Hickman I, Vivanti A. Resting energy expenditure of morbidly obese patients using indirect calorimetry: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(9):753-65.
307. Port AM, Apovian C. Metabolic support of the obese intensive care unit patient: a current perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(2):184-91.
308. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Codner P, Kiraly L, Martindale RG. The critical care obesity paradox and implications for nutrition support. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):45.
309. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care*. 2013;17(5):R206.
310. McClave SA, Kushner R, Van Way CW, Cave M, DeLegge M, Dibaise J, et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5 Suppl):88S-96S.
311. Kiraly L, Hurt RT, Van Way CW. The outcomes of obese patients in critical care. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5 Suppl):29S-35S.
312. Paolini JB, Mancini J, Genestal M, Gonzalez H, McKay RE, Samii K, et al. Predictive value of abdominal obesity vs. body mass index for determining risk of intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1308-14.
313. Martino JL, Stapleton RD, Wang M, Day AG, Cahill NE, Dixon AE, et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. *Chest*. 2011;140(5):1198-206.
314. Garrouste-Orgeas M, Troché G, Azoulay E, Caubel A, Lassence A, Cheval C, et al. Body mass index. An additional prognostic factor in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):437-43.
315. Choban P, Dickerson R, Malone A, Worthington P, Compher C, Nutrition ASfPaE. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(6):714-44.
316. Dickerson RN, Boschert KJ, Kudsk KA, Brown RO. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients. *Nutrition*. 2002;18(3):241-6.
317. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1728-37.
318. Zauner A, Schneeweiss B, Kneidinger N, Lindner G, Zauner C. Weight-adjusted resting energy expenditure is not constant in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):428-34.
319. Alves VG, Rocha EE, Gonzalez MC, Fonseca RB, Silva MH, Chiesa CA. Assessment of resting energy expenditure of obese patients: comparison of indirect calorimetry with formulae. *Clin Nutr*. 2009;28(3):299-304.
320. Choban PS, Burge JC, Scales D, Flancbaum L. Hypoenergetic nutrition support in hospitalized obese patients: a simplified method for clinical application. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(3):546-50.
321. Dickerson RN, Drover JW. Monitoring nutrition therapy in the critically ill patient with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5 Suppl):44S-51S.
322. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Obesity and the metabolic response to severe multiple trauma in man. *J Clin Invest*. 1991;87(1):262-9.
323. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C, et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4823-43.
324. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Orlik B, Wyleżół M, Duława J. Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(3):383-92.
325. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(3):318-24.
326. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Gestão Assistencial, Hospital do Câncer I, Serviço de Nutrição e Dietética; organização Nivaldo Barroso de Pinho. – 2. ed. rev. ampl. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2015. 182p.
327. Dev R, Dalal S, Bruera E. Is there a role for parenteral nutrition or hydration at the end of life? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012;6(3):365-70.
328. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):912-27.
329. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):111-8.