



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA

Thaís Pereira Holanda

O papel da ingestão proteica na mortalidade e complicações infecciosas em pacientes críticos adultos com nutrição enteral: uma revisão sistemática

Brasília, 2018

Thaís Pereira Holanda

O papel da ingestão proteica na mortalidade e complicações infecciosas em pacientes críticos adultos com nutrição enteral: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Nutrição Humana.

Orientadora:

Profa. Dra. Wilma Maria Coelho Araújo

Brasília, 2018

Thaís Pereira Holanda

O papel da ingestão proteica na mortalidade e complicações infecciosas em pacientes críticos adultos com nutrição enteral: uma revisão sistemática.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Nutrição Humana, a seguinte banca examinadora

Profa. Dra Wilma Maria Coelho Araújo

Presidente da banca/Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Rita de Cássia Coelho de Almeida Akutsu

Membro interno/Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Fabiani Lage Rodrigues Beal

Membro externo/Universidade Católica de Brasília - UnB

Profa. Dra. Ana Lucia Ribeiro Salomon

Suplente/ Escola Superior de Ciências da Saúde - UnB

Brasília, 2018

Dedico a minha família, meus pais e irmãs,
os responsáveis pela realização dos meus sonhos,
encorajadores e motivadores, que são meu incentivo diário.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me capacitado e me sustentado todos os dias dessa jornada;

Aos meus pais, pelo apoio e suporte incondicionais, as palavras de força e acalento em dias bons e ruins;

As minhas irmãs queridas, minhas melhores amigas, pelas brigas, brincadeiras, cuidado e proteção que sempre tiveram por mim;

A Wilma Araújo, minha orientadora, pela paciência inesgotável, que foi suporte e auxílio sempre que precisei;

Ao Guilherme Duprat, meu mentor, inspirador e motivador na busca dessa conquista;

As minhas amigas, que foram pacientes e tolerantes durante a trajetória, sendo ombro para chorar e parceiras na hora de celebrar e comemorar. Em especial a Roberta Fiuza que foi meu braço direito em todo o projeto.

“Sonhos determinam o que você quer. Ação determina o que você conquista”.

Aldo Novak

RESUMO

O suporte nutricional ao paciente crítico é um dos principais desafios nas unidades de terapia intensiva. A nutrição adequada pode ajudar no desfecho desses pacientes. As proteínas desempenham um papel fundamental na recuperação e na sobrevivência, devido à sua capacidade de preservar a massa muscular, e pelas funções que desempenham no corpo e devem ser ofertadas ao paciente para minimizar perdas e manter o estado nutricional. Porém, não há consenso na literatura que define a quantidade ideal de proteína que está associada a melhores resultados. Esta revisão foi desenvolvida com o objetivo de identificar, na literatura, a quantidade da recomendação de ingestão de proteínas que está associada a melhores desfechos em pacientes críticos. Este estudo seguiu os itens de relatórios preferenciais para revisões sistemáticas. Os estudos foram coletados através da busca nas bases de dados de pesquisa PUBMED, LILACS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, SCOPUS e CINAHL/EMBASE em de 25 de abril de 2017, sem restrições de tempo ou de idioma. Dois revisores selecionaram os artigos de forma independente. Das 1540 citações identificadas, dois estudos preencheram os critérios de inclusão e foram utilizados para análise qualitativa, ambos apresentaram moderado risco de viés. Outros 27 estudos que foram selecionados na segunda fase desta revisão também foram analisados. Os estudos selecionados evidenciaram associação positiva com aporte de proteínas próximo aos valores de referência, em que foi verificado a redução da mortalidade, menor tempo de internação na UTI e menor tempo de ventilação mecânica. Observou-se também que a quantidade de proteína prescrita, não é ofertada e a quantidade de proteína recebida está abaixo dos valores prescritos (<1,2 g/kgPA/dia) e preconizados pelas diretrizes. Há uma necessidade de novos estudos que avaliem a relação entre a administração de proteína efetivamente recebida via nutrição enteral e os desfechos clínicos. Acredita-se que a ingestão ótima de proteínas esteja entre o valor recomendado nas diretrizes, de 1,2 a 2,0g ptn/kgPA/dia.

Palavras chave: proteína, nutricional enteral, paciente críticos

ABSTRACT

Nutritional support to critical patients is one of the main challenges in intensive care units. Proper nutrition can help in the outcome of these patients. Proteins play a key role in recovery and survival because of their ability to preserve muscle mass and the functions they perform in the body and must be offered to the patient to minimize losses and maintain nutritional status. However, there is no consensus in the literature that defines the optimal amount of protein that is associated with better results. This review was developed with the objective of identifying, in the literature, the amount of recommendation of protein intake that is associated with better outcomes in critically ill patients. This study followed the items of preferential reports for systematic reviews. The studies were collected by searching the databases PUBLISH, LILACS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, SCOPUS and CINAHL / EMBASE on April 25, 2017, without time or language restrictions. Two reviewers selected the articles independently. Of the 1540 citations identified, two studies met the inclusion criteria and were used for qualitative analysis, both of which presented moderate risk of bias. Another 27 studies that were selected in the second phase of this review were also analyzed. The selected studies showed a positive association with protein intake close to the reference values, which showed a reduction in mortality, shorter length of ICU stay and shorter time of mechanical ventilation. It was also observed that the amount of protein prescribed is not offered and the amount of protein received is below the prescribed values (<1.2 g / kgPA / day) and recommended by the guidelines. There is a need for further studies that evaluate the relationship between protein administration effectively received via enteral nutrition and clinical outcomes. It is believed that the optimal intake of proteins is between the recommended value in the guidelines, from 1.2 to 2.0g ptn / kgPA / day.

Keywords: *protein, enteral nutrition, critical care*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Comportamento do gasto energético nas complicações clínicas graves	10
Figura 2	Alterações fisiopatológicas e metabólicas no paciente grave	12
Figura 3	Diagrama de fluxo de critérios de pesquisa e seleção de literatura	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Estratégia de busca	18
Quadro 2	Resumo das características descritivas dos artigos incluídos	22
Quadro 3	Resumo das características descritivas dos artigos excluídos.	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR – *Assessing the methodological quality of the systematic reviews*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASPEN – *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition / Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral*

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

EUA – Estados Unidos da América

G – Grama

GEP – gastrostomia endoscópica percutânea

JEP – jejunostomia endoscópica percutânea

KgPA – quilograma de peso atual

MAStARI - *Meta Analysis of Statistics Assessment*

NASA - *National Aeronautics and Space Administration*

NE – Nutrição Enteral

P - Peso

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*

PROSPERO – *Prospective Register of Systematic Reviews*

Ptn - Proteína

RS – Revisão Sistemática

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

TNE – Terapia Nutricional Enteral

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1	HISTÓRIA DA NUTRIÇÃO ENTERAL.....	3
2.2	INDICAÇÕES DA NUTRIÇÃO ENTERAL.....	6
2.3	FÓRMULAS DE NUTRIÇÃO ENTERAL.....	7
2.4	POSICIONAMENTO E ADMINISTRAÇÃO.....	8
2.5	USO DA NUTRIÇÃO ENTERAL EM PACIENTES CRÍTICOS.....	8
3	OBJETIVOS	15
3.1	OBJETIVO GERAL.....	15
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	16
4.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....	17
4.2	RISCO DE VIÉS.....	19
5	RESULTADOS.....	20
6	DISCUSSÃO.....	30
7	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS	35
	APÊNDICES.....	45
	APÊNDICE 1.....	45
	APÊNDICE 2.....	53
	ANEXO.....	69
	Instrumento de avaliação MASTARI.....	68

1 INTRODUÇÃO

A nutrição enteral (NE) é uma importante ferramenta utilizada para auxiliar a terapia nutricional de pacientes hospitalizados e ambulatoriais que não conseguem ingerir ou digerir quantidades suficientes de alimentos pela via oral, mas que possuem o trato digestório íntegro ou parcialmente íntegro. É um método de fornecimento de nutrientes ao trato gastrintestinal por meio de sondas ou ostomias, que é amplamente utilizada para diversos distúrbios clínicos. É considerada a via mais fisiológica, segura, efetiva e mais barata comparada à nutrição parenteral (ALEGRÍA & PAJUELO, 2002; SHILLS et al., 2009).

A prática de fornecer nutrientes no trato gastrintestinal por meios que não a via oral tem origem remota, com os egípcios, que usavam enemas de nutrientes para preservar a saúde. Médicos da Grécia Antiga usavam enemas contendo vinho, soro do leite, leite e sopa de cevada para tratar diarreia. No século XIX, médicos europeus administravam enemas de nutrientes que continham extratos de carne bovina, leite e uísque. A via retal foi amplamente utilizada, pois acreditava ser essa uma forma de nutrir os pacientes cirúrgicos que estavam com a ingestão inadequada, e muitas vezes condenados à morte por inanição (HERNANDEZ et al., 2006, SHILLS et al., 2009, CATAFESTA, 2010).

Na tentativa de aprimorar a oferta de nutrientes, os médicos e pesquisadores clínicos procuravam melhorar o acesso digestório. No início do século XX, Einhorn apontou as limitações da alimentação retal. Em 1598, Capivacceus, médico veneziano, foi o primeiro a usar uma sonda ligada à bexiga de um animal para alimentação via esofágica. Em 1967, relatou-se o uso de um pequeno tubo de prata passado a partir do nariz até o esôfago para alimentar pacientes que sofriam de tétano (SHILLS et al., 2009).

Um grande avanço no fornecimento de nutrientes por meio de sondas ocorreu no final do século XVIII, quando John Hunter usou uma sonda nasogástrica feita de pele de enguia para alimentar um paciente com disfagia neurogênica. O uso de sondas nasogástricas tornou-se generalizado no século XIX (HERNANDEZ et al., 2006).

No início do século XX, nos Estados Unidos da América (EUA), os projetos de sondas foram aprimorados e possibilitaram avançar no uso clínico da nutrição enteral. Nesse período os avanços tecnológicos, o acúmulo progressivo de conhecimentos sobre a importância dos nutrientes para a recuperação da saúde, as vias metabólicas e celulares empregadas para a absorção e aproveitamento desses nutrientes no organismo agregaram valor à nutrição enteral em relação à nutrição parenteral (HERNANDEZ et al., 2006, CATAFESTA, 2010).

A análise dos resultados do uso de novas técnicas mostrou resultados satisfatórios reduzindo a mortalidade de pacientes subnutridos que estavam impossibilitados de se alimentar por outra via, comparados com pacientes que recebiam a nutrição parenteral. Os pacientes que se alimentavam por via parenteral apresentavam maiores complicações infecciosas, sepse, pneumonia e abscessos intra-abdominais, resultando em maior mortalidade. A nutrição enteral passou a ser reconhecida como uma ferramenta imprescindível para o tratamento e manutenção da vida de diversos pacientes (BENGMARK & URBINA, 2006).

Cada modalidade da NE apresenta vantagens e desvantagens, quanto ao posicionamento pode ocorrer o risco de aspiração e saída acidental da sonda, quanto a forma de administração a tolerância à dieta pode variar dependendo se for administrada em bolus, gravitacional ou intermitente. A composição de macronutrientes e presença de imunomoduladores gera controvérsias, dietas hipocalóricas podem reduzir a mortalidade (DICKERSON et.al, 2002), dietas ricas em proteínas além de reduzir a mortalidade podem estar associadas a melhores resultados clínicos como menor tempo de internação e ventilação mecânica (NICOLO et al., 2015), e a presença de imunomoduladores como arginina, fibras e antioxidantes podem reduzir as infecções em pacientes críticos hospitalizados (CAPARRÓS et al., 2001).

Os pacientes críticos possuem necessidades nutricionais diferenciadas e utilizam as proteínas como substrato para as suas funções orgânicas. O aporte adequado de proteínas parece minimizar perdas de massa muscular que ocorre na fase de catabolismo, auxiliando no processo de recuperação e sobrevida desses pacientes.

Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática para identificar se na literatura há recomendação da quantidade ideal de proteínas na nutrição enteral associada a melhores desfechos, como mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de ventilação mecânica e complicações infecciosas em pacientes críticos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRIA DA NUTRIÇÃO ENTERAL

A história da nutrição enteral é descrita há mais de 3500 anos, e a literatura descreve relatos da utilização de enemas de nutrientes. A primeira via nutricional utilizada em pacientes impossibilitados de se alimentar por via oral foi o reto. Acreditava-se que era mais fácil estabelecer um acesso retal do que atravessar a nasofaringe ou a orofaringe com sondas que não eram flexíveis (McCAMISH et al., 1997, HERNANDEZ et al., 2006).

No antigo Egito, há muitos séculos antes de Cristo, Heródoto relatou que os enemas eram utilizados para se manter saudável, sendo aplicados alternadamente durante três dias a cada mês. Os médicos gregos utilizaram o clister para administrar vinho, leite, soro do leite e caldo de cevada com intenções nutricionais e laxativas (WAITZBERG, 2009).

Na Idade Média, a morte por inanição preocupava os médicos e pesquisadores clínicos. As dificuldades de ingestão nutricional permaneceram sem resolução adequada do século XV ao XIX. Os pacientes que não eram capazes de aceitar alimentos por via digestiva representavam um desafio nutricional e as tentativas não orais de realimentação recaíam sobre o cólon. Inúmeros médicos defendiam o uso da via retal (HARKNESS, 2002).

Brown-Séguard, em uma carta ao *The Lancet* no ano de 1878, relatou, sua experiência pessoal com a administração retal de uma mistura de 300g de carne bovina (vaca) e pâncreas fresco de porco em três pacientes com doença esofágica que recusavam alimentação oral. Por sua vez, Jones publicou no *The Lancet*, em 1891, que a confecção de tubos longos, que alcançavam o cólon transversal, permitia que pessoas inexperientes, uma vez instruídas, pudessem utilizar o instrumental como um método simples de nutrição retal (HARKNESS L, 2002; LAMEU, 2005).

Ao final do século XIX, em 1902, a administração de misturas nutritivas compostas por leite e ovos pela via retal foram contestadas por Edsall e Miller demonstrando que quase toda a mistura não era absorvida. Apesar das dificuldades técnicas e de improvável absorção de nutrientes pelo cólon, durante 19 séculos essa via nutricional foi defendida por vários médicos. Somente na década de 1930 os primeiros relatos de administração eficiente e segura de glicose a 5% pela veia começaram a modificar a história nutricional (LAMEU, 2005).

A história da nutrição enteral começou no final do século XVI. O médico veneziano, Capivaccus, em 1598, descreveu a primeira tentativa de administração de nutrientes no esôfago utilizando um cateter rudimentar unindo um tubo a uma bexiga para administrar

nutrientes pela boca ao esôfago superior. Os inúmeros e progressivos relatos médicos dos séculos XVII ao XIX documentaram a confecção de cateteres elaborados em couro e prata, colocados no esôfago e estômago através da narina (HARKNESS, 2002).

Em 1617, Fabricius e Aquapendente administraram soluções de nutrientes na faringe e no esôfago superior por um pequeno tubo de prata introduzido através do nariz em pacientes com tétano, salvando algumas vidas. Em 1646, Van Helmont substituiu esses tubos por cateteres de couro flexíveis, que eram suficientemente longos para atingirem o interior do esôfago (VASSILYADI et al., 2013).

A sobrevivência dos pacientes incapazes de manter um aporte nutricional adequado dependia sempre da capacidade inventiva, e quando estavam impossibilitados de obter uma ingestão adequada por via oral estavam condenados à morte por inanição. Há relato de um paciente com acalasia de cárdia que foi alimentado por 15 anos utilizando um instrumento idealizado por Willis, em 1672, confeccionado a partir da barbatana de baleia, refletindo a necessidade do combate à desnutrição (McCAMISH et al., 1997).

Em 1776 John Hunter descreveu o uso de uma seringa com uma vela oca ou um cateter flexível de comprimento suficiente para chegar ao estômago, sem afetar os pulmões, para tratar um paciente que quase se afogou. Posteriormente, em 1790, John Hunter relatou engenhosa inovação de usar a pele de uma pequena enguia revestindo uma barbatana de baleia flexível como endurecedor e inseri-la no estômago. A extremidade proximal era presa a um tubo de madeira oca, que estava ligado à bexiga de um animal, que ele havia dissecado. Com esse aparelho híbrido ele alimentou uma paciente de 50 anos vítima de um acidente vascular cerebral (VASSILYADI et al., 2013)

Na metade do século XVII foi crescente a utilização de cateteres gomados para administração de dietas nos pacientes incapazes de receber nutrientes por via oral. Verneuil idealizou a primeira gastrostomia em 1876 e, logo em seguida, em 1879, Surmay relatou a primeira jejunostomia. Porém esses avanços ao acesso digestório necessitavam ainda de instrumental adequado que dependia do desenvolvimento tecnológico de materiais que surgiriam muitas décadas depois (ALEGRÍA & PAJUELO, 2002, LAMEU, 2005).

No início do século XX, em 1910, Einhorn revolucionou a medicina da época, confeccionando um tubo de borracha com peso de metal acoplado na extremidade distal, para alimentação jejunal. A introdução dessa nova via modificou os conceitos vigentes. Até então, quando a via oral ou gástrica não podia ser utilizada, a única alternativa continuava sendo a via retal, apesar da reconhecida e inadequada capacidade de o cólon absorver nutrientes e o

quadro do paciente ser agravado pela inflamação retal consequente da administração de diversos alimentos irritantes para a mucosa retal (CRESCI & MELLINGER, 2006).

Einhorn, em 1910, introduziu um conceito fisiológico fundamental para a prática clínica, afirmando que o cólon e o reto são locais de expulsão das fezes e absorção de líquidos remanescentes, enquanto o duodeno é o órgão no qual os mais importantes sucos digestórios são secretados. O tubo de Einhorn foi rapidamente adotado nos Estados Unidos, recebendo modificações no seu formato, assim como no modo de se administrarem os nutrientes (CRESCI & MELLINGER, 2006).

O conceito de nutrição enteral precoce pós-operatória foi introduzido por Andresen em 1918, quando ele iniciou a nutrição jejunal constituída de leite parcialmente hidrolisado, dextrose e álcool por um tubo, em um paciente após uma gastrectomia. A nutrição jejunal adquiriu popularidade, pois foi observado que, embora o vazamento gástrico pudesse estar comprometido no pós-operatório, o peristaltismo do intestino delgado se preservava após a intervenção cirúrgica (WAITZBERG, 2009).

Em 1959, Barron relatou o uso da nutrição enteral pós-operatória em algumas centenas de pacientes. Ele usou sucos e alimentos em misturas finas e também secreções gastrintestinais coletadas a partir do dreno de fístulas biliares, pancreáticas, gástricas e intestinais. Essas substâncias foram infundidas por meio de sondas de polietileno inseridas através do nariz (SHILLS et al., 2009).

As fórmulas especializadas de nutrição enteral surgiram na década de 1930, com a introdução de hidrolisado de caseínas para a nutrição enteral e parenteral. Posteriormente foram usadas outras proteínas e aminoácidos cristalinos em combinação com diversas quantidades de carboidratos, gorduras, minerais e vitaminas. A partir de 1947, obteve-se um grande avanço na utilização de fórmulas industrializadas, quimicamente bem definidas e com baixos resíduos pela *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) para possível uso em viagens espaciais. O desenvolvimento destas pesquisas estimulou a indústria quanto ao desenvolvimento de formulações para dietas enterais (HARNESS L, 2002; WAITZBERG, 2009).

Randall et al. 1964 realizaram uma série de estudos utilizando dietas comerciais definidas quimicamente e mostraram a utilidade dessas dietas em pacientes com diversas doenças gastrintestinais. Em 1969, Stephens e Randall introduziram pela primeira vez dietas quimicamente definidas por sondas de polietileno de pequeno calibre, por via nasogástrica ou

por gastrostomia para o suporte parcial ou completo em pacientes cirúrgicos em estado crítico (HARKNESS L, 2002; SHILLS et al., 2009).

Em 1980, Ponsky descreveu pela primeira vez a técnica e a experiência inicial com a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) para alimentação, considerado um grande avanço na terapia nutricional. Em 1989, Shike relatou sua experiência clínica com a técnica mais desafiadora de jejunostomia endoscópica percutânea (JEP) em pacientes que estavam em risco aumentado de aspiração ou haviam se submetido a gastrectomia. Muitos pacientes se beneficiaram dessa tecnologia no último quarto de século (WAITZBERG, 2009).

No Brasil os estudos sobre nutrição enteral tiveram seu início em 1960. A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou o primeiro Regulamento Técnico fixando os requisitos mínimos para a terapia de nutrição enteral no ano de 1999 pela portaria nº337, definindo a nutrição enteral:

“(...) alimento para fins especiais, com ingestão controlada de nutrientes, na forma isolada ou combinada, de composição definida ou estimada, especialmente formulada e elaborada para uso por sondas ou via oral, industrializado ou não, utilizada exclusiva ou parcialmente para substituir ou complementar a alimentação oral em pacientes desnutridos ou não, conforme suas necessidades nutricionais, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas” (BRASIL, 1999).

2.2 INDICAÇÕES DA NUTRIÇÃO ENTERAL

A terapia nutricional enteral (TNE) compreende o conjunto de cuidados e procedimentos terapêuticos para a manutenção ou recuperação do estado nutricional por meio da nutrição enteral. A indicação precoce é um importante fator na promoção da saúde e objetiva atenuar ou reverter o processo de desnutrição em pacientes hospitalizados (FUJINO et al., 2007, ASSIS et al., 2010, WAITZBERG et al., 2011).

A nutrição enteral é indicada nas situações em que o trato digestório está total ou parcialmente funcional, quando a ingestão oral for insuficiente para atingir as necessidades nutricionais diárias, e na desnutrição (WAITZBERG, 2009).

As principais indicações, de acordo com a condição clínica, podem ser em casos neurológicos e psiquiátricos tais como acidentes cerebrovasculares, neoplasias, trauma, inflamação, doenças do sistema nervoso central, depressão grave, anorexia nervosa; em condições clínicas e cirúrgicas como cirurgias gastrintestinais, pancreatite, doenças

inflamatórias intestinais e síndrome do intestino curto; ou em casos de má absorção como fístulas digestivas. Nos pacientes que apresentam demandas nutricionais elevadas como queimaduras graves, fraturas abertas e sepse a nutrição enteral também é indicada (DAVID et al., 2001 ALEGRÍA & PAJUELO, 2002).

A nutrição enteral (NE) deve ser a primeira escolha quando o intestino estiver funcionando, por ser a via mais fisiológica, com intuito de preservar a integridade da mucosa do trato gastrointestinal, auxiliar no processo de redução de translocação bacteriana, atenuar a resposta inflamatória de fase aguda mediada por citocinas e diminuir os riscos de infecções incluindo o risco de desenvolvimento de falência orgânica múltipla (FUJINO et al., 2007).

É contraindicada nos casos de íleo paralítico, obstruções intestinais, fístula digestiva de alto débito, isquemia intestinal e instabilidade hemodinâmica. Deve-se escolher a intervenção mais adequada e executá-la com segurança; em alguns casos é possível optar pela nutrição parenteral, e em outras situações como a instabilidade hemodinâmica a indicação é que o paciente fique em jejum (DAVID et al., 2001).

A nutrição enteral não está isenta de complicações e deve ser monitorada com cautela para minimizar os riscos detectando-os precocemente. As complicações relacionadas podem ser de natureza gastrointestinal (diarreia, distensão abdominal, náuseas, vômitos, constipação), mecânicas (obstrução da sonda), metabólicas (distúrbios hidroeletrólíticos, hiperglicemia, disfunção hepática), respiratórias (pneumonia de aspiração) e psicológicas (depressão, ansiedade) (STEFANELLO et al., 2014).

Estudo realizado por Figueredo (2011) verificou a ocorrência de complicações durante o uso da nutrição enteral em um Hospital Universitário de São Paulo. Em uma amostra de 214 pacientes, 200 tiveram intercorrências durante o uso da nutrição enteral. As complicações gastrointestinais corresponderam a 90,5%, seguidas das metabólicas 55%, mecânicas 41,5% e pulmonares 13%. Dentre as complicações gastrointestinais, as mais frequentes foram: distensão abdominal 33,4%, constipação 17,5% e alto volume residual gástrico 14,6%.

2.3 FÓRMULAS DE NUTRIÇÃO ENTERAL

As fórmulas de NE podem ser classificadas (ou divididas) em:

- Poliméricas: fórmulas padrão, nutricionalmente completas e compostas de nutrientes íntegros. Contém proteínas intactas, carboidratos na forma de polímeros de glicose, e gorduras de origem vegetal.

- Oligoméricas/Monoméricas: compostas de nutrientes hidrolisados ou semi hidrolisados, nutricionalmente completas. São utilizadas em pacientes com comprometimento na digestão ou absorção.
- Artesanais: fórmulas preparadas pelo paciente ou cuidador com alimentos que estão disponíveis comercialmente. Seu conteúdo nutricional não é determinado de forma precisa, e não se pode garantir que sejam nutricionalmente completas.
- Necessidades metabólicas específicas: destinadas a pacientes que possuem necessidades metabólicas específicas, tais como defeitos metabólicos congênitos, insuficiência renal, diabetes mellitus e outras doenças com demandas específicas.
- Imunomoduladoras: contém nutrientes específicos que melhoram a resposta imunológica, tais como ômega 3, arginina, glutamina. Apesar de várias pesquisas, não há indícios claros de vantagens clínicas.
- Modulares: componentes nutricionais isolados que podem ser administrados puros ou misturados com outros produtos enterais para fornecer a outras fórmulas um suprimento das necessidades nutricionais ou metabólicas especiais.
- Solução de hidratação: fornecem minerais, água e pequenas quantidades de carboidratos (SHILLS et al., 2009, CUNHA et al., 2011).

2.4 POSICIONAMENTO E ADMINISTRAÇÃO

As sondas enterais podem ser nasogátricas, nasoduodenal ou nasojejunal. São indicadas quando o período de alimentação for curto, em média quatro semanas. Se o período for longo, maior que quatro semanas, a literatura sugere a gastrostomia ou jejunostomia (SOBOTKA et al., 2008).

Podem ser administradas em *bolus* onde se utiliza uma seringa para infusão do alimento, intermitente, em que a nutrição é administrada por 24 horas, porém com intervalos de descanso, noturna, e contínua, em que é ofertada por até 20 horas seguidas, sem interrupção (SOBOTKA et al., 2008).

2.5 USO DA NUTRIÇÃO ENTERAL EM PACIENTES CRÍTICOS

A doença crítica geralmente está associada a um estado de estresse catabólico em que os pacientes geralmente demonstram uma resposta inflamatória sistêmica. Essa resposta é

juntamente com complicações de aumento da morbidade, disfunção multiorgânica, tempo de internação prolongada, e mortalidade elevada (McCLAVE et al., 2009).

O suporte nutricional na população criticamente enferma foi considerado como um tratamento complementar destinado a fornecer combustíveis exógenos para apoiar o paciente durante o estresse resposta, com objetivo de preservar a massa muscular, manter a função imune, e evitar complicações metabólicas (McCLAVE et al., 2009; SHILLS et al. 2009).

A homeostase é a capacidade de um organismo sustentar a vida, dentro de limites estreitos, de um número restrito de sistemas fisiológicos. A cada mudança de ambiente ou situação, o organismo ativa mecanismos adaptativos em busca de um novo ponto de equilíbrio. Quando as situações de estresse fisiológico são intensas e prolongadas, esses mecanismos adaptativos sofrem maior sobrecarga e passam a utilizar reservas endógenas, a um custo orgânico elevado, para prosseguir em meio ao estresse (ROSENFELD, 2014).

O comportamento clínico do paciente em estado grave, bem como sua cinética de assimilação da injúria, da resposta orgânica, da resolução ou da falência, resulta em parte da interação entre as respostas metabólica, fisiológica e imune. A doença grave pode ser postulada em quatro momentos clínicos: fase aguda ou de ressuscitação, fase de inflamação persistente, suporte ou manutenção, fase de doença crônica ou doença grave prolongada, e por último a fase de fluxo e reabilitação (PAMPLIN et al., 2011).

A fase inicial ou aguda ocorre imediatamente após a lesão, caracterizando-se por instabilidade hemodinâmica com diminuição do débito cardíaco e do consumo de oxigênio, baixa temperatura central e níveis elevados de glucagon, catecolaminas e níveis de ácidos graxos livres. É dividida em fase *ebb* e *flow*, hipo e hiperfluxo, respectivamente. A fase *ebb* ilustra o momento hiperagudo em que ocorre o hipometabolismo (WISCHMEYER, 2013).

Após o momento inicial ocorre a ressuscitação, em que o eixo endócrino-metabólico-imune é ativado, com conseqüente aumento do metabolismo, do consumo de oxigênio total e do gasto energético com a ativação do sistema imune e a indução da síntese hepática de proteínas de fase aguda (Figura 1) (PAMPLIN et al., 2011).

A febre, a hiperglicemia, as concentrações crescentes dos níveis de catecolaminas endógenas fazem parte do quadro. A depleção proteica e a disfunção hepática, associadas a alteração na prioridade da síntese de proteínas para as de fase aguda, resultam na redução das proteínas transportadoras circulantes, como a albumina. Esse fato contribui para o extravasamento capilar e o agravamento das alterações pulmonares, hepáticas e renais (ROSENFELD, 2014).

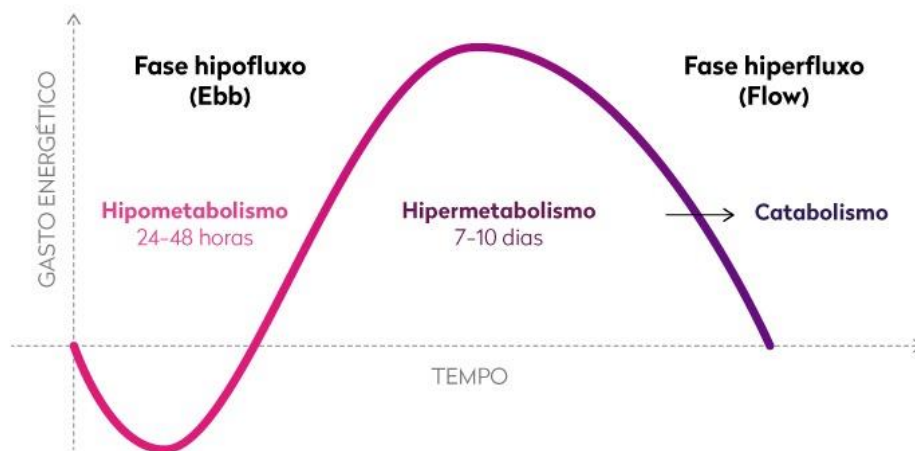


Figura 1. Comportamento do gasto energético nas complicações clínicas graves.

FONTE: Adaptado de ROSENFELD, 2014.

Observa-se o rápido e intenso catabolismo de aminoácidos e outros substratos-chave das reservas corpóreas, principalmente da musculatura esquelética, a fim de prover tanto energia quanto substratos para o sistema imune e outros órgãos. É nesse momento que o gatilho para perda de massa muscular é ativado. As perdas proteicas são inevitáveis, mesmo com a intervenção nutricional adequada (SHILLS et al., 2009, ROSENFELD, 2014).

Na fase de inflamação persistente observam-se a redução da vasodilatação, a reabsorção do edema e a poliúria de redistribuição, o influxo celular de eletrólitos e aminoácidos (sobretudo na massa muscular magra) e o hipercatabolismo começam a se atenuar. Na fase da doença grave crônica o organismo torna-se dependente de métodos de suporte e alvo fácil para infecções de repetição, podendo ocorrer a falência imunológica. E por fim, na fase de recuperação ou reabilitação pode-se observar a tendência de retorno ao estado clínico prévio, com melhora clínica que é observada pela dispensa de métodos de suporte avançado (ROSENFELD, 2014).

A nutrição não é uma prioridade nas primeiras horas que caracterizam a fase de ressuscitação, mas isso não exige a busca continuada por oportunidades para o seu início tão logo se observe a tendência favorável, ou pelo menos, o equilíbrio dos marcadores de perfusão, gasométricos, ácido-base e das doses de vasopressores. Com o estabelecimento da inflamação advém a fase de maior sobrecarga. A desnutrição que se segue aos desequilíbrios

metabólicos, inflamatórios e imunológicos da doença grave é exacerbada pelos déficits calóricos e proteico, decorrentes da intolerância a nutrição, das perdas de oportunidades para o início e progressão, e das iatrogenias (DAVID et al., 2001, ROSENFELD, 2014, WISHMEYER, 2018).

O estado catabólico requer um balanço calórico e proteico adequado. A nutrição enteral iniciada oportunamente, com o objetivo de atender as metas, é fundamental para a redução dos balanços calóricos e proteicos negativos, com evidências conhecidas desde a década de 1980. O consenso entre especialistas é que a meta seja atingida em um período de até 72 horas desde que o paciente esteja estável hemodinamicamente (ROSENFELD, 2014).

Os pacientes críticos, por necessitarem de suporte intensivo e monitorização contínua, ficam internados em unidades de terapia intensiva (UTI), e após a fase aguda se encontram em estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo e necessitam de necessidades nutricionais elevadas, que, em sua maioria, não são atendidas pela via oral, e requerem suporte nutricional pela via enteral e/ou parenteral.

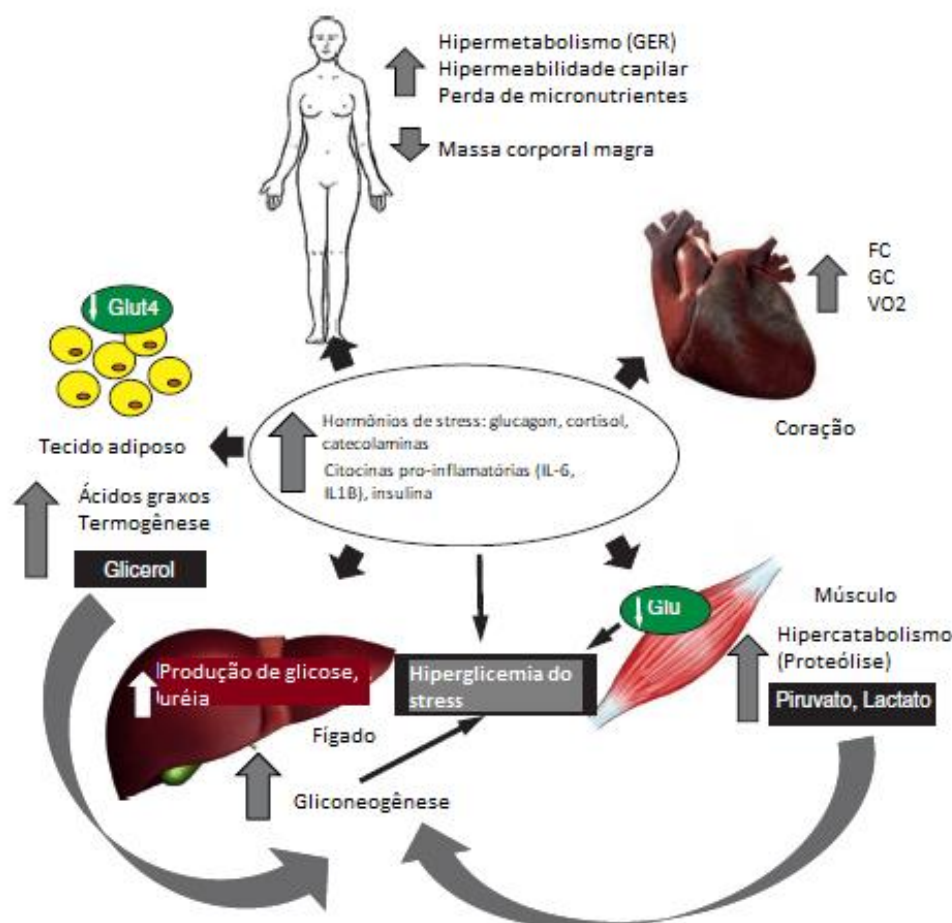
O hipermetabolismo é mediado pela estimulação de hormônios catabólicos como o glucagon, catecolaminas, corticoides e resistência à insulina. O objetivo é fornecer agudamente energia e substrato para o sistema imunológico e de coagulação para combater agentes agressores, estancar hemorragias e reparar tecidos e órgãos lesados. Apesar de ser uma resposta benéfica, ocorre grande desgaste orgânico, com consumo proteico elevado e possível instalação da desnutrição, tornando o paciente mais suscetível a infecções (DAVID et al., 2001, FUJINO et al., 2007, SOBOTKA et al., 2008).

O hipercatabolismo é apresentado pela resposta a estimulação do hipermetabolismo, que implica num desarranjo da homeostase metabólica normal. É caracterizado por perda progressiva da proteína corporal, alterações no metabolismo dos carboidratos, aumento da oxidação dos lipídios e aumento do volume extracelular, podendo resultar em insuficiência orgânica (Figura 2) (FUJINO et al., 2007; SHILLS, 2009).

Os pacientes críticos possuem alto risco de desnutrição, que pode ocorrer de forma agressiva e acelerada pelo agravante da própria condição clínica. As alterações do estado nutricional podem surgir como consequência da inadequação da oferta de nutrientes ou como resultado de alterações metabólicas. A nutrição individualizada ofertada na fase clínica apropriada, seja por meio da nutrição oral, enteral e/ou parenteral, evita a degradação intensa das reservas corpóreas e previne que a desnutrição se instale. A nutrição adequada apresenta uma série de benefícios como a recuperação e a manutenção do estado nutricional, a

prevenção de complicações infecciosas causadas pelo intenso catabolismo, a redução do tempo de internação hospitalar, a menor taxa de morbimortalidade, o aumento da qualidade de vida e a redução de custos hospitalares (CORREIA et al., 2003, RASMUSSEN et al., 2006, FUJINO et al., 2007; HEYLAND et al., 2011, WAITZBERG et al., 2011).

Figura 2. Alterações fisiopatológicas e metabólicas no paciente grave



FONTE: Adaptado de MOREIRA, 2017.

Legenda: FC frequência cardíaca GC gasto cardíaco GER gasto energético de repouso Glut 4 *glucose transporter type 4* VO2 consumo de oxigênio

O estresse metabólico, a imobilização e a oferta nutricional inadequada expõem os pacientes críticos a riscos nutricionais, ocasionando maior número de complicações, sobretudo as de origem infecciosa, e aumento no tempo de permanência em UTI (OLIVEIRA et al., 2011, WAITZBERG et al., 2011, STEFANELLO et al., 2014).

Para atingir aportes nutricionais adequados em pacientes estáveis hemodinamicamente, a Associação Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN,

2016) sugere a equação preditiva baseada no peso atual do paciente de 25 a 30kcal/kg/dia para cálculo dos requisitos energéticos, na ausência da calorimetria indireta, e recomendação proteica de 1,2 a 2,0g/kg/dia, podendo ser mais elevada em pacientes queimados e politraumatizados. O suporte nutricional enteral deve começar preferencialmente dentro de 24-48 horas no paciente crítico que é incapaz de manter a ingestão voluntária.

A calorimetria indireta é a ferramenta padrão ouro utilizada para determinar o gasto energético, porém é uma ferramenta de alto custo que limita o seu uso na prática clínica. As regras de bolso são as fórmulas mais utilizadas para calcular o gasto energético destes pacientes. Todavia, não existem ferramentas que avaliem o gasto proteico nos pacientes, pois cada um possui uma reserva e forma de aproveitamento durante a fase aguda da doença. É possível avaliar de forma indireta o balanço nitrogenado, e quando possível a estimativa de massa muscular por ultrassonografia. Porém não é possível mensurar a quantidade de proteínas necessária para que não haja depleção exacerbada das reservas proteicas.

O suporte nutricional do paciente crítico é um dos maiores desafios nas unidades de terapia intensiva. A desnutrição e a alimentação abaixo do preconizado estão relacionadas ao agravamento na evolução clínica destes pacientes (ALLINGSTRUP et al., 2012).

Durante a doença crítica, a perda da massa total da proteína do corpo, principalmente dos músculos esqueléticos é frequentemente observada. Ocorre o aumento da degradação de proteínas e o saldo total de proteínas é geralmente negativo refletido por um balanço nitrogenado negativo e perda de massa muscular do corpo. Essa resposta metabólica promove o suprimento de aminoácidos para os órgãos e serve de substrato para a gliconeogênese e síntese de várias proteínas, como as de fase aguda necessárias para defesa imune e reparação de feridas (VAN ZANTEN et al., 2014).

As proteínas são fundamentais para a recuperação e sobrevivência, não só por sua capacidade de preservação da massa muscular, como também pela variedade de funções que desempenham no organismo. Possuem função estrutural, construtora, precursora de hormônios, enzimas e anticorpos responsáveis pelas células de defesa do corpo (WEIJS et al., 2014 (A), HURT et al., 2017).

A quantidade ideal de ingestão de proteínas durante o suporte nutricional é fundamental pois minimiza o uso das reservas corpóreas. A atividade pró-inflamatória das citocinas aumenta e o estresse oxidativo reforça o efeito dos hormônios catabólicos, contribuindo para o aumento da resistência à insulina e a perda de massa muscular nos tecidos. As perdas proteicas são inevitáveis, mesmo com o suporte nutricional adequado, as

internações prolongadas ocasionam alta morbidade (ROSENFELD, 2014; WEIJS et al., 2014 (A)).

Contudo, a administração em doses elevadas de proteínas pode oferecer riscos. Do ponto de vista clínico dois grupos de pacientes precisam ainda de mais atenção em relação à maior dose de proteínas: os pacientes críticos com lesão renal aguda; e aqueles com insuficiência hepática que podem agravar a encefalopatia hepática quando já instalada. Uma maior ingestão de proteínas, nesse último caso, poderia aumentar as concentrações séricas de amônia no sangue. O aumento da oferta de proteína aumenta o nível de concentração dos aminoácidos no sangue, que é influenciado pela alteração da função do parênquima renal que passa a não filtrar o sangue de forma efetiva (van ZANTEN, 2016).

Além destes riscos, os pacientes subnutridos ou que possuem alterações hidroeletrólíticas e anormalidades metabólicas ao serem alimentados tem alto risco de sofrer o risco da síndrome da realimentação, em que ocorre alterações respiratórias, arritmias e falência cardíacas poucos dias após a alimentação. Ocorre a redução dos níveis sérios de eletrólitos (fósforo, magnésio e potássio) e alteração na homeostase da glicose, principalmente na realimentação com carboidratos ou com aporte energético excessivo (PUCCI et al., 2008; VIANA et al., 2012).

A suspensão da dieta por distúrbios gastrintestinais ou intolerância, a sub ou superestimulação das necessidades nutricionais diárias do paciente, a introdução tardia da NE e as interrupções para procedimentos de rotina da UTI podem impedir que o paciente receba o aporte nutricional ideal diariamente (STEFANELLO et al., 2014, TIAN et al., 2015 e FRANZOSI et al., 2017).

Na assistência ao paciente crítico, a implementação de protocolos institucionais direciona as atividades dos profissionais e auxilia a prestação de um atendimento de qualidade minimizando os erros e o agravo no risco nutricional (WAITZBERG et al., 2011). Apesar de nos últimos anos diversos estudos terem demonstrado que quando as metas prescritas, quanto à oferta de proteínas e de calorias, são atingidas, os pacientes apresentam melhores resultados (SINGH et al., 2009; TSAI et al., 2010, WEIJS et al., 2012, CHAPPLE et al., 2016 (A)), existe na literatura uma lacuna importante sobre a recomendação da oferta de proteínas, mesmo sendo esta um fator importante para a manutenção da homeostase dos pacientes críticos em diferentes fases.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a recomendação da oferta de proteínas utilizada na nutrição enteral associada a melhores desfechos clínicos em pacientes críticos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática sobre o aporte proteico ofertado ao paciente crítico internado em unidade de terapia intensiva;
- Verificar se há associação da quantidade recebida com a mortalidade, tempo de internação, ventilação mecânica e complicações infecciosas;
- Identificar a quantidade sugerida de proteínas relacionada aos melhores desfechos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa, de caráter exploratório e retrospectivo, foi desenvolvida por meio de uma Revisão Sistemática, conforme preconizado pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*) (MOHER et al., 2009).

A revisão sistemática (RS) constitui um método de pesquisa que utiliza métodos específicos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos publicados na literatura científica, minimizando o viés em suas etapas. A RS é considerada o padrão ouro nas evidências científicas. O uso de procedimentos sistemáticos aumenta a confiabilidade e a acurácia das conclusões e resultados do estudo (CONFORTO et al., 2011, ZINA et al., 2012).

Esta pesquisa foi organizada em três etapas. A primeira, de planejamento, seguiu quatro passos. No primeiro passo foi definida a equipe de pesquisa, constituída por três revisores (TPH; RSFP; GDC), um *expert* no tema (IBA) um *expert* em revisão sistemática (ALRS) e um coordenador (WMCA). No segundo passo foi definida a pergunta de pesquisa, de acordo com a estratégia PICOS, onde (P) se refere a população de estudo, (I) é a intervenção ou exposição, (C) a comparação, (O) desfecho ou resultado, e (S) tipo de estudo.

Pergunta: “A oferta de proteínas prescrita pela nutrição enteral está associada à mortalidade ou outros resultados clínicos em pacientes adultos críticos? ”

Nesta pesquisa, a população estudada (P) foi composta de pacientes críticos adultos, a intervenção (I) foi a ingestão de proteínas $\geq 1,2\text{g/kgPA/dia}$, comparação (C) foi a ingestão de proteína $< 1,2\text{g/kgPA/dia}$, os desfechos (O) pesquisados foram mortalidade, tempo de internação hospitalar, dias de ventilação mecânica e complicações infecciosas, e os tipos de estudos (S) selecionados foram observacionais e ensaios clínicos randomizados.

Os desfechos escolhidos foram selecionados por serem preditivos de qualidade tanto para o paciente quanto para quem o assiste, melhorando a qualidade de vida e reduzindo os custos hospitalares. Os pacientes internados que têm maiores complicações infecciosas tendem a ficar mais tempo internados, e possuem maiores taxas de mortalidade. A ventilação mecânica é utilizada em pacientes que estão em insuficiência respiratória e necessitam de suporte ventilatório, os dias livres de ventilação mecânica é um indicador de melhora do quadro clínico do paciente. Quanto maior o tempo de internação hospitalar, mais suscetível fica o paciente para infecções e maiores os gastos hospitalares.

No terceiro passo definiram-se as bases de dados pesquisadas: PUBMED, LILACS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, SCOPUS e CINAHL/EMBASE e a busca da literatura cinzenta foi realizada usando o Google Scholar e ProQuest. No quarto passo foi definido o protocolo de pesquisa, que contemplou o tema da pesquisa, palavras-chaves, pergunta de pesquisa, bases de dados selecionadas, critérios de inclusão e exclusão, tipo de gerenciador de referências, revistas nas quais se pretende publicar a revisão sistemática, entre outros. Foram analisadas as listas de referências dos artigos e sugestões de artigos dos *experts*. Foi verificada a existência de revisões sistemáticas sobre aporte de proteínas nas dietas enterais e seu desfecho em pacientes críticos.

O protocolo do estudo foi registrado no PROSPERO (*Prospective Register of Systematic Reviews – Center for Reviews and Dissemination, University of York; and the National Institute for Health Research*) com o código de registro CRD42017063828. Não foi necessário submeter ao comitê de ética por se tratar de um trabalho de revisão (Apêndice 1).

4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados os estudos realizados com pacientes críticos (adultos e maiores de 18 anos e menores de 60 anos) de ambos os sexos, admitidos em unidades de terapia intensiva e que receberam nutrição enteral exclusiva, e que especificavam o aporte de proteínas recebido pelo grupo dos pacientes. A nutrição enteral foi escolhida por ser a via mais fisiológica pois preserva a função do trato gastrointestinal e possui menores riscos de complicações. Além disso, foram incluídos estudos de associação entre a ingestão de proteínas recebida durante a internação e o desfecho clínico pesquisado desses pacientes, como mortalidade, tempo de internação, tempo de ventilação mecânica e complicações infecciosas.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos em que os pacientes receberam nutrição parenteral ou outro tipo de nutrição, oferta não intencional de calorias como dextrose e propofol, estudos em que o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva foi inferior a 72 horas. Além disso, os estudos que não apresentaram os desfechos selecionados, que não especificaram a quantidade de proteínas recebida por kgPA/dia e as revisões sistemáticas e narrativas.

A segunda etapa consistiu na busca dos artigos nas bases de dados citadas e na importação destes artigos para o gerenciador de referências *Endnote™ desktop* versão X7, na data de 25 de abril de 2017. As combinações de truncamento e palavras foram selecionadas e adaptadas para cada banco de dados (Tabela 1). Os artigos duplicados foram removidos com auxílio da ferramenta *Endnote™* e manualmente. Os artigos completos não liberados pelas bases de dados foram acessados por meio do portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)/Ministério da Educação, com acesso cedido pela Universidade de Brasília. Não foram aplicadas restrições de idioma, tempo de publicação e execução dos estudos.

A seleção dos artigos foi realizada em duas fases. Na fase um, dois revisores (TPH, RSFP) verificaram, independentemente, os títulos e resumos de todas as citações dos bancos de dados eletrônicos selecionados. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão foram desconsiderados. Na fase dois, os mesmos revisores aplicaram os critérios de inclusão e de exclusão ao texto completo dos artigos. A lista de referências dos estudos selecionados foi avaliada pelos dois revisores. Todos os questionamentos foram discutidos e o terceiro revisor (GDC) determinou a inclusão ou exclusão do artigo. Estudos adicionais foram sugeridos pelo terceiro revisor (GDC) e pelo *expert* no assunto (IBA). Questionamentos a respeito da estrutura da pesquisa foram solucionadas com auxílio do *expert* em revisão sistemática (ALRS). WMCA coordenou toda a pesquisa.

Ao final da seleção os artigos foram lidos e os dados tabulados foram tratados para posterior análise. A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta de avaliação crítica de Meta-Análise de Avaliação de Estatística (MAStARI - Joanna Briggs Institute 2014).

Quadro 1. Estratégia de busca para as bases de dados pesquisadas.

Base de dados	Pesquisa (25 de abril de 2017)
PubMed	(“critical ill” OR “critical illness” OR "critical illness"[MeSH Terms]) AND (enteral OR “enteral nutrition” OR “enteral nutritions” OR "enteral nutrition"[MeSH Terms] OR “enteral feeding” OR “feeding tube” OR “gastric feeding tube” OR “feeding tubes” OR “gastric feeding tubes”) AND (protein OR proteins OR "proteins"[MeSH Terms] OR "protein intake" OR "proteins intake" OR "protein diet" OR "proteins diet")
LILACS	tw:(“critical illness” OR "doenca grave")) AND (tw:(“enteral nutrition” OR "nutricao enteral")) AND (tw:(protein OR proteina)) AND (instance:"regional")

Web of Science	TS=("critical ill" OR "critical illness") AND TS=(enteral OR "enteral nutrition" OR "enteral nutritions" OR "enteral feeding" OR "feeding tube" OR "gastric feeding tube" OR "feeding tubes" OR "gastric feeding tubes") AND TS=(protein)
Science Direct	TITLE-ABS-KEY("critical illness") AND TITLE-ABS-KEY("enteral nutrition") AND TITLE-ABS-KEY(protein)
Scopus	TITLE-ABS-KEY("critical ill" OR "critical illness") AND TITLE-ABS-KEY(enteral OR "enteral nutrition" OR "enteral feeding" OR "feeding tube" OR "gastric feeding tube" OR "feeding tubes") AND TITLE-ABS-KEY(protein)
CINAHL	TX (critical illness or critically ill) AND TX (enteral nutrition or enteral feeding or tube feeding or feeding tube) AND TX protein
Google Scholar	"critical illness" AND "enteral nutrition" AND protein
ProQuest	"critical illness" AND "enteral nutrition" AND protein

4.2 RISCO DE VIÉS

Dois revisores (TPH, RSFP) avaliaram, independentemente, cada artigo selecionado em termos de risco potencial de viés. Foram utilizados diferentes questionários MASTARI com base no planejamento de estudos incluídos (estudo randomizado ou coorte). Um questionário contendo dez perguntas e outro com nove perguntas, com respostas "sim", "não", "não claro" ou "não aplicável" (Anexo 1) foi aplicado a cada estudo, conforme seu planejamento metodológico. O risco de parcialidade foi categorizado pelos autores como "alto", quando o estudo atingiu até 49% do escore "sim"; "moderado" quando o estudo atingiu 50% a 69% de um escore "sim"; e "baixo" quando o estudo atingiu mais de 70% de uma pontuação "sim". Desacordos entre os revisores foram resolvidos por meio de discussão. A terceira etapa consistiu na redação da revisão sistemática.

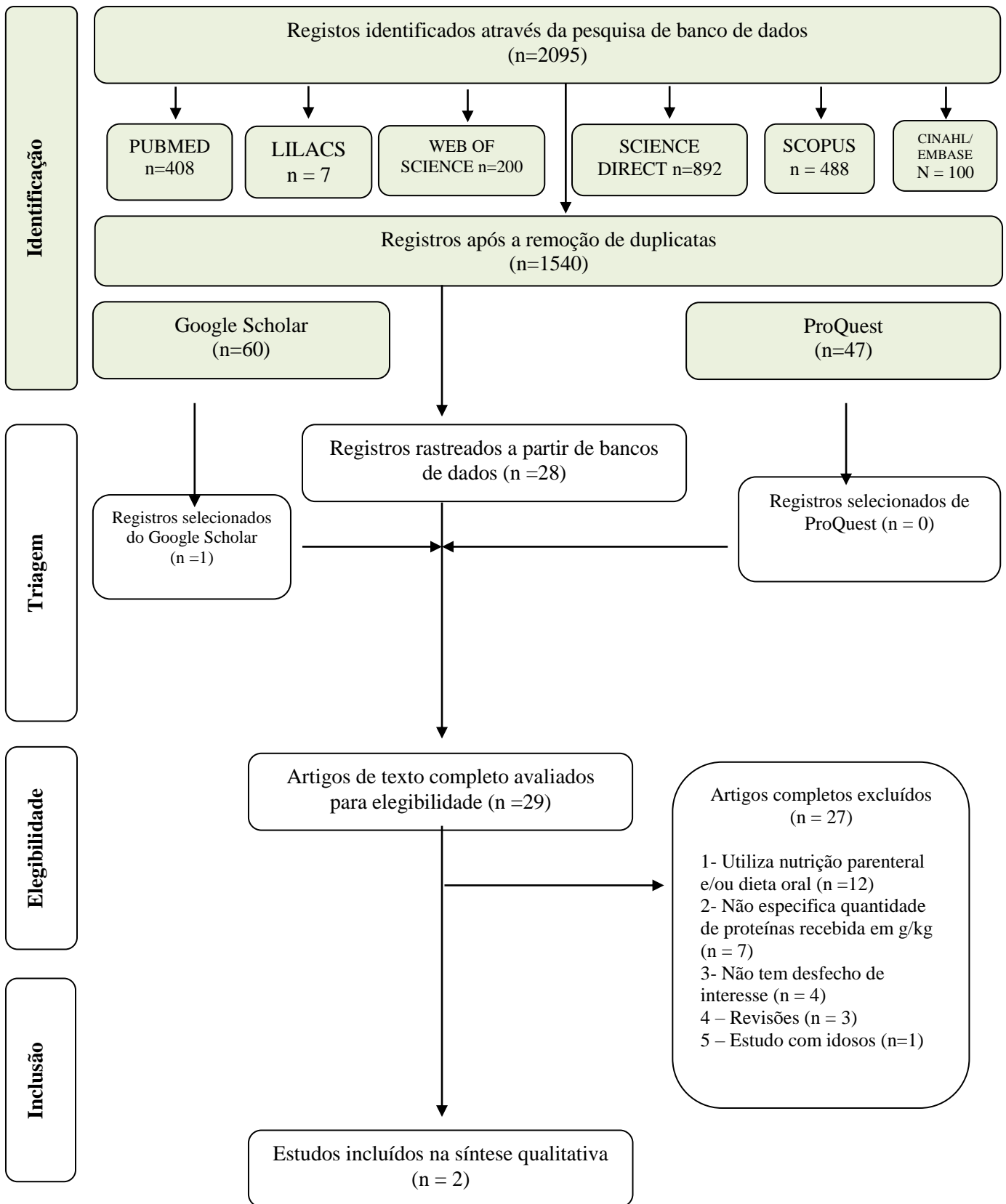
5 RESULTADOS

Nos bancos de dados eletrônicos selecionados foi encontrado um total de 2095 estudos; destes, 1540 estudos permaneceram após a remoção das referências duplicadas. Após a leitura de todos os títulos e resumos (Fase 1), 27 artigos foram considerados potencialmente apropriados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, e foram selecionados para avaliação de fase 2. Na literatura cinzenta, foi encontrado um total de 107 artigos: Google Scholar (n = 60) e ProQuest (n = 47), mas apenas um deles foi considerado segundo os critérios de inclusão (Figura 3). Após a leitura completa dos artigos, apenas dois estudos atenderam os critérios de inclusão e foram mantidos para esta revisão sistemática.

Em relação ao risco de viés, os dois estudos foram considerados com risco moderado (Quadro 2). O estudo realizado por Elke et al. (2014), prospectivo observacional, mostrou que a administração da nutrição enteral recomendada, em termos de calorias e proteínas, esteve associada a resultados mais favoráveis em pacientes críticos: um aumento de 30g de proteínas por dia foi associado à redução do risco de mortalidade em 60 dias (OR 0,76; IC 95%: 0,65 a 0,87, p <0,001) e maior número de dias livres de ventilação mecânica (1,92 dias, IC 95%: 0,58 a 3,27, P = 0,005). A quantidade de proteínas prescrita foi de 1,2g/kgPA/dia, o grupo de intervenção que recebeu proteína adicional, recebeu 1,0g/kgPA/dia x grupo controle 0,7 g/kgPA/dia.

Rugeles et al., (2013) avaliaram o impacto da alimentação enteral hipocalórica hiperproteica nos resultados clínicos em 80 pacientes adultos, criticamente doentes, por meio de um ensaio clínico randomizado. O alvo de proteínas inicialmente prescrito não foi alcançado. O grupo controle recebeu 14kcal/kg com 0,76 g/kg de proteínas. E a intervenção recebeu 12 kcal/kg com 1,4 g/kg de proteínas. Houve um benefício do regime hipocalórico hiperproteico, expresso como um maior valor do escore de avaliação sequencial de falhas dos órgãos (SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment* às 48hs) a intervenção apresentou correlação positiva com bons resultados clínicos e menor mortalidade, como o tempo de permanência em UTI (9,5 (SD 4,4) vs 10,4 (SD 5,0) p = 0,42) e exigência de ventilador (8,5 (SD 4,6) vs 9,7 (SD 4,9) p = 0,26).

Figura 3. Diagrama de fluxo de critérios de pesquisa e seleção de literatura.¹



¹ Adaptado do PRISMA.

Quadro 2. Características descritivas dos artigos incluídos (n = 2)

Primeiro autor, ano, país	Tipo de estudo	No. de pacientes	Características dos pacientes	Intervenção/Exposição	Proteína diária	Desfechos de interesse	Resultados	Risco de viés pelo MASTARI*
Elke et al., 2014, Alemanha	Coorte retrospectiva	2270	Pacientes críticos com sepse	Adequação da proteína prescrita	Prescrito: 1,2g/kgPA Recebido: 0,7g (±0,3)g/kgPA	Aumento da sobrevida e dias livres de ventilação mecânica	Maior ingestão de proteína recebida por dia está associada com a redução da mortalidade e dias livres de ventilação mecânica	Moderado
Rugeles et al., 2013, Colombia	ECR	80	Pacientes da clínica médica e cirúrgica internados em UTI	Comparação de dois tipos de nutrição enteral	Controle: 1,0g/kgPA Intervenção: 1,5-2,0g/kgPA	Tempo de internação na UTI e dias de ventilação mecânica	A nutrição enteral hipocalórica (15kcal/kgPA) com 1,7 g de proteína/ kg foi associada a melhores resultados, como a redução do risco de falência de órgãos.	Moderado

Legenda: MASTARI: meta análise de avaliação estatística e instrumento de revisão g: grama kgPA: quilograma de peso atual ECR: ensaio clínico randomizado UTI: unidade de terapia intensiva kcal: quilocaloria

Considerando o número reduzido de estudos obtidos pela aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos nessa RS, foram selecionados outros 26 estudos (Quadro 3), publicados em diferentes países: Estados Unidos (6), Canadá (4), Austrália (4), Holanda (2), Espanha (2), Inglaterra (1), China (1), Coreia (1), Índia (1), Suíça (1), Turquia (1), Nova Zelândia (1) Taiwan (1). Todos escritos na língua inglesa. Dentro destes, 12 estudos utilizaram a nutrição parenteral e/ou oral como via de alimentação, sete não especificaram a quantidade de proteína recebida em g/kgPA, quatro não apresentaram resultados clínicos procurados no estudo, dois são revisões, e um estudo foi realizado com pacientes idosos.

A maioria dos estudos sugere que o déficit de proteínas está associado a desfechos negativos, tais como aumento da mortalidade, tempo de internação, dias de ventilação mecânica e complicações infecciosas (SINGH et al., 2009, SONG et al., 2009, TSAI et al., 2010, BEDFORT et al., 2011, WEIJS et al., 2012, CZAPRAN et al., 2014; NICOLO et al., 2015, CHAPLE et al., 2016). Outros mostraram que não haver diferenças significativas no desfecho dos grupos comparados (CAPARROS et al., 2001; DICKERSON et al., 2002, MESEJO et al., 2003; VAN ZANTEN et al., 2014, ARABI et al., 2015).

A NE tem efeito trófico vital na mucosa gastrintestinal e melhora as funções neuroendócrinas. É frequentemente recomendada em relação à nutrição parenteral por preservar a barreira da mucosa intestinal e possuir efeitos benéficos na imunidade intestinal. Está associada a diminuição da morbidade e mortalidade, devido a menores taxas de infecção, melhor cicatrização de feridas, menor tempo de ventilação mecânica, menor tempo de internação hospitalar e na UTI, e melhor recuperação. A literatura recomenda que o início da NE seja precoce, dentro das 24-48h após admissão na UTI e desde que o paciente esteja estável hemodinamicamente (PATKOVA et al., 2017).

Quadro 3. Características descritivas dos artigos excluídos (n = 27)

Primeiro autor, ano, país	Tipo de estudo	No. de pacientes	Características dos pacientes	Intervenção/Exposição	Proteína diária	Desfechos de interesse	Resultados	Motivo de exclusão
Arabi et al., 2015, Inglaterra	ECR	894	Pacientes críticos da clínica médica, cirúrgica, e trauma	Dieta hipocalórica (40-60% das necessidades) x normocalórica (70-100% das necessidades)	1,2 a 1,5g/kgPA nos dois grupos	Mortalidade em 90 dias, 28 dias e 180 dias	Não teve diferença de mortalidade entre os grupos	Usa NPT
Bedfort et al., 2011, Australia	Coorte retrospectiva	23	Críticos com influenza (H1N1)	Dieta prescrita x dieta recebida	1,2 a 1,5g/kgPA	Tempo de internação, mortalidade e desfecho funcional após 6 meses	O déficit de proteína está associado a maior tempo de internação em UTI e piores desfechos – mas deve ser interpretado com cuidado	Usa NPT
Caparrós et al., 2001, Espanha	ECR	220	Pacientes críticos	Fórmula enriquecida com arginina, fibra e antioxidantes x fórmula padrão	Fórmula enriquecida 112,5g/L Fórmula padrão 93,75g/L	Mortalidade intrahospitalar, mortalidade após 6m, tempo de internação, infecções na UTI	Não houve diferença na mortalidade; tempo de internação e infecção de cateter foi menor no grupo com a fórmula enriquecida	Não especifica a quantidade de proteína recebida em g/kgPA
Chapple et al., 2016, Canadá (A)	Observacional	37	Críticos com trauma crânio encefálico	Calorias e proteínas prescritas x recebidas	1,2 a 2,2g/kgPA	-	Pacientes com dieta oral possuem alto risco de déficit	Usa propofol, dextrose e nutrição oral
Chapple et al., 2016, Canadá (B)	Coorte observacional	1045	Críticos com trauma crânio encefálico	Déficit de energia e proteína dentre o valor prescrito x recebido	1,29 (0,3) g/kgPA	Mortalidade, tempo de internação	Kcal recebidas (58%) e Ptn (53%) Os déficits são associados a maior	Usa NPT

								tempo de internação na UTI e do hospital, e maior tempo de ventilação mecânica.	
Czapran et al., 2014, Austrália	Coorte observacional	88	Críticos queimados	Déficit de energia e proteína em pacientes que sobreviveram e que morreram	1,6g/kgPA	Mortalidade infecção	e	O déficit de energia e proteína estão associados com maior mortalidade	Usa NPT
Davies et al., 2017	Revisão sistemática	-	Pacientes críticos	Avaliou a associação entre a proteína administrada e mortalidade em ECR.	-	-		A proteína não foi associada a nenhum efeito sobre a mortalidade.	Artigo de revisão
Delclerq et al., 2016, Austrália	Observacional	1662	Pacientes críticos cirúrgicos e da clínica médica	Adequação de proteínas e energia recebidas antes e após a implementação de protocolo PEPuP	-	-		A implementação do protocolo não apresentou diferença nas proteínas e calorias recebidas. Estratégia do protocolo inadequada?	Não tem desfecho de interesse
Dickerson et al., 2002, Estados Unidos	Observacional	40	Pacientes críticos obesos	Dieta hipocalórica x normocalórica	2,0g/kgPI	Mortalidade		Melhores desfechos na dieta hipocalórica: menos dias de febre, antibiótico, VM; o tempo de internação não teve diferenças.	Usa NPT
Dickerson et al., 2012, Estados Unidos	Observacional	249	Críticos com trauma neurológico	Proteína necessária para o balanço N neutro ou negativo	2,0 a 2,5g/kgP	-		A dose de 2,0g de proteína/kgP/dia é a mais indicada para equilíbrio do nitrogênio	Não tem desfecho de interesse
Dickerson et al., 2013, Estados Unidos	ECR	74	Críticos com trauma idosos e jovens obesos	Dieta hipocalórica e hiperproteica em pacientes idosos x pacientes jovens	≥2,0g/kgPI	Tempo de internação na UTI, dias de ventilação		Desfechos similares nos dois grupos	Usa NPT

Unidos			mecânica						
Gulsen Atalay et al., 2014, Turquia	ECR	20	Pacientes críticos idosos	Proteína suplementada por via enteral	Controle: 1,0g/kgPA Intervenção: 2,0g/kgPA	Mortalidade e complicações infecciosas	Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação a mortalidade e complicações infecciosas.	Estudo com idosos	
Heyland et al., 2013, Canadá	Observacional prospectivo	1059	Críticos	Adequação da implementação do protocolo PEPuP e intervenção educacional de enfermagem comparado com protocolo usual	1,2g/kgPA	Mortalidade, mortalidade após 60 dias, e tempo de internação	Desfechos semelhantes com a presença do protocolo PEPuP e protocolo padrão. Nas UTIs com baixa adequação nutricional, o protocolo PEPuP resultou em aumento de calorias e proteínas recebidas.	Usa NPT	
Hoffer and Bristian, 2012, Canadá	Revisão sistemática e narrativa	-	Pacientes críticos	Avalia o melhor aporte de proteína com os desfechos	-	-	Sugere 2,0 a 2,5g de proteína/kgPA/dia associado a melhores desfechos	Artigo de revisão	
Ishbashi et al., 1998, Nova Zelândia	Observacional prospectivo	23	Críticos com trauma ou sepse	Determina proteína ótima nas 2 primeiras semanas de internação	A: 0,9 a 1,2g/kgPA B: 1,3 a 1,6g/kgPA C: 1,7 a 2,0g/kgPA	Avaliar perda de proteína através da massa muscular.	Sugere 1,5g/kgPA/dia	Não tem desfecho de interesse.	
Kyle et al., 2006, Suíça	Observacional prospectivo	183	Críticos	Adequação do aporte entre pacientes recebendo nutrição enteral com ventilação mecânica x	1,2g/kgPA	Alumina, IGF-1, proteína C-reativa	Pacientes em ventilação mecânica recebem melhores aportes	Não tem desfecho de interesse	

ventilação espontânea									
Mesejo et al., 2003, Espanha	ECR	50	Críticos da clínica médica ou trauma	Avalia redução da glicemia entre duas fórmulas hiperproteicas, uma específica para controle glicêmico x fórmula associada ao uso de insulina	-	Tempo de ventilação mecânica, internação, mortalidade e alta da UTI	de	A fórmula específica não apresentou diferenças significativas nos desfechos e complicações infecciosas. A fórmula específica contribui para redução do uso de insulina	Não especifica a quantidade de proteína recebida em g/kgPA
Nicolo et al., 2015, Estados Unidos.	Observacional prospectivo	1584	Críticos	Avaliar o impacto da proteína prescrita na mortalidade e tempo de internação	-	Mortalidade em 60 dias, e tempo de internação	de	Menor mortalidade e tempo de internação quando a proteína atinge > 80% da meta prescrita, independente da energia	Não especifica a quantidade de proteína recebida em g/kgPA
Scheinkestel et al., 2003, Austrália	ECR	50	Críticos em terapia de substituição renal	Analisa a oferta de proteína e seu resultado no balanço nitrogenado, e seu efeito na mortalidade e morbidade	A: 2,0g/kgPA B: 1,5; 2,0 e 2,5g/kgPA	Mortalidade e morbidade	e	Maior sobrevida com a ingestão de 2,5g/kgPA/dia nesses pacientes.	Usa NPT
Singh et al., 2009, Índia	Coorte	93	Críticos	Avalia adequação do suporte nutricional	a partir de 1,2g/kgPA	Mortalidade		A entrega de calorias e proteínas abaixo do recomendado está associada a maior mortalidade	Não especifica a quantidade de proteína recebida em g/kgPA
Song et al., 2017, Coreia	Observacional prospectivo	211	Críticos	Avalia a relação entre o suporte nutricional durante o período de admissão da UTI e os desfechos clínicos	1,2 a 1,5g/kgPA A: 1,2g/kg aPI	Mortalidade na UTI e hospitalar, sobrevida em 60 dias		Desfechos clínicos foram melhores no grupo com proteína adequada aPI	Usa NPT

								mortalidade
Yeh et al., 2016, Estados Unidos	Coorte observacional	213	Críticos cirúrgicos	Associa a dieta hipercalórica x hipocalórica, e dieta hiperproteica x hipoproteica com tempo de alta hospitalar	A: < 300g B: ≥ 300g	Alta hospitalar, complicações, tempo de internação em UTI e no hospital, e mortalidade	Pacientes que receberam menor aporte de caloria e proteína tiveram menos alta hospitalar	Não especifica a quantidade de proteína recebida em g/kgPA
Yeh et al., 2017, Estados Unidos	Coorte observacional	213	Críticos cirúrgicos	Avaliar a entrega de nutrição agressiva aos pacientes	A: 1,5g/kgPA B: 2,0g/kgPA	Complicações gerais, infecciosas, gastrointestinais e cardíacas	Protocolo de nutrição agressiva diminui a incidência de complicações infecciosas.	Usa NPT

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado g: grama kgPA: quilograma de peso atual NPT nutrição parenteral total UTI: unidade de terapia intensiva L: litro kcal: quilocaloria Ptn: proteína P: peso PEPuP: *Protein-Energy Provision via the Enteral Route Feeding* kgPI quilograma de peso ideal VM: ventilação mecânica N: nitrogenado aPI *adequate protein intake* aEI *adequate energy intake* iPI *insufficient protein intake* iEI: *insufficient energy intake*

6 DISCUSSÃO

Nosso estudo foi o primeiro a analisar a relação entre a quantidade ideal recomendada de proteínas e desfechos em pacientes críticos alimentados exclusivamente com nutrição enteral em UTI. No entanto, em revisões sistemáticas prévias e estudos com meta-análises anteriores, centradas na oferta do teor de proteínas, a nutrição parenteral foi utilizada como via de alimentação, tanto para nutrição completa quanto para via suplementar (SCHEINIKESTEL et al., 2003, TSAI et al., 2010, ARABI et al., 2015, NICOLO et al., 2015, SONG et al., 2017, YEH et al., 2017).

Elke et al. (2014) avaliou uma amostra de 2270 pacientes críticos com sepse, e mostrou redução na mortalidade e maior número de dias livres de ventilação mecânica. A mortalidade geral foi de 30,5% aos 60 dias na sua amostra. A relação entre nutrição otimizada e mortalidade, ou menor tempo de ventilação mecânica foi positiva. Em ambos os grupos, quando comparadas as metas prescritas de 1,2g ptn/kgPA com a quantidade proteica recebida, foi observado que esta meta não foi alcançada nos pacientes, porém os autores não relatam esse dado. Os resultados foram estatisticamente significativos e com resultados positivos para o grupo que recebeu nutrição enteral com maior teor de proteínas 1,0g ptn/kgPA mas não com a ingestão calórica pois não apresentou diferença nos grupos comparados.

O aporte adequado de proteínas pode minimizar o catabolismo proteico. Pacientes críticos que estão na fase de ressuscitação são hipercatabólicos e utilizam suas reservas corporais de massa muscular como substrato para homeostase. A oferta de nutrição enteral com maior teor de proteínas pode minimizar a redução da massa muscular, e, conseqüentemente, a perda da estrutura e dos órgãos e tecidos que a compõem (FUJINO et al., 2017).

Rugeles et al. (2013) avaliou uma amostra de 80 pacientes críticos das clinicas médicas e cirúrgicas o desfecho primário de melhora no escore de gravidade SOFA em 48hs. Analisaram também em seus desfechos secundários a redução do tempo de internação de 9,5 dias no grupo intervenção x 10,5 dias no grupo controle (p=0,042), e redução no número de dias de ventilação mecânica de 8,5 dias no grupo intervenção x 9,7 dias no grupo controle (p=0,26). A dieta hiperproteica utilizada no grupo de intervenção apresentou melhores resultados, porém não possuem significância estatística, não sendo conclusivo para fins de estudo. Os autores referiram como limitação do estudo o tamanho da amostra (n=80) com baixa potência estatística, que

poderia ser responsável pela falta de significância estatística, indicando tendência favorável ao grupo de intervenção.

Recente estudo de revisão com meta-análise sobre a administração de proteínas e os resultados clínicos em pacientes críticos mostrou a relação com a mortalidade (desfecho primário), período de permanência hospitalar em UTI e no hospital e tempo de duração da ventilação mecânica. Esta revisão considerou apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) e incluiu estudos com nutrição parenteral. Em catorze estudos analisados, a oferta de menor quantidade de proteínas não aumentou ou diminuiu o risco de mortalidade. Não houve diferença no período de permanência da UTI, no período de permanência hospitalar ou na duração da ventilação mecânica, quando comparados os grupos com baixa e alta ingestão de proteínas (DAVIES et al., 2017).

No entanto, o estudo apontou que a limitação de seus dados pode ser devida ao baixo nível de oferta de proteínas em relação às recomendações das diretrizes, seja no grupo em que a oferta de proteínas foi mais baixa, seja no grupo que recebeu maior quantidade de proteínas (média de 0,67g/kgPA/dia e 1,02g/kgPA/dia), respectivamente. Essas concentrações de proteínas são muito baixas para se avaliar o impacto de um aumento ou redução no desfecho, quando comparadas as recomendações das diretrizes atuais que sugerem o aporte de 1,2-2g ptn/kgPA/dia (SINGER et al., 2009, ASPEN, 2016; McCLAVE et al., 2016, DAVIES et al., 2017).

Hoffer e Bistran (2012) realizaram uma revisão sistemática e narrativa sem metanálise, com objetivo de identificar e analisar a oferta de proteína em pacientes críticos e analisar as evidências disponíveis pertinentes ao limite máximo seguro na doença crítica, considerando a hipótese de que a ingestão de 1,2-1,5g proteínas/kgPA/dia são suficientes. Os dados obtidos mostraram que o aumento da provisão de proteínas melhorou consistentemente o equilíbrio do nitrogênio e o *turnover* da proteína, quanto maior o aporte de proteína, o balanço nitrogenado ficou neutro ou positivo. Porém os autores recomendaram cautela com um alvo proteico de até 2,5g/kg/dia (a maior dose estudada), pela falta de evidências disponíveis que corroborem com essa teoria.

A literatura relata que o alto teor de proteínas em pacientes sépticos poderia ser prejudicial ao inibir a autofagia. Weijs et al. (2014) avaliaram o suprimento de proteínas em pacientes sépticos e não sépticos e verificaram que pacientes não sépticos, com um suprimento de proteínas maior que 1,2g/kg/dia, tiveram uma redução significativa na mortalidade; em pacientes sépticos, o mesmo resultado foi observado. Van Zanten

(2016) sugeriu cautela na administração de maior dose de proteínas para os pacientes críticos com lesão renal grave, e pacientes com insuficiência hepática e encefalopatia hepática, pois a ingestão elevada de proteínas aumenta as concentrações de ureia sérica (azotemia), dificultando seu metabolismo e excreção no sangue.

Patkova et al. (2017) afirmaram que as opiniões sobre aporte de proteínas variam sobre qual a quantidade ideal que deve ser ofertada aos pacientes críticos, e defendem o suporte nutricional elevado (2g/kgPA/dia) pois as doses elevadas de proteínas parecem melhorar o equilíbrio de nitrogênio, mesmo que a proteína utilizada não seja para o anabolismo, e contribuem para um melhor prognóstico associado a dieta hipocalórica. Enfatizam a importância das proteínas para sobrevivência, recuperação e manutenção da massa muscular e funções orgânicas essenciais.

Nos estudos incluídos nesta revisão, apenas o estudo de Elke et al. (2014) mostraram diferença significativa entre os grupos pesquisados, em que a maior administração de proteína por dia (1,0g/kgP/dia) apresentou melhores desfechos.

A ingestão efetiva da nutrição enteral em pacientes críticos é repleta de interrupções, contribuindo para o déficit significativo de proteínas e energia ao longo da internação. Segundo McCall et al. (2018) a interrupção mais comum (38,8%) se deveu a procedimentos de intubação, extubação e realização de traqueostomia; 30,6%, a outros tipos de procedimentos como jejum para realização de exames e procedimentos cirúrgicos e 8,2% se deveram a problemas gastrintestinais como vômitos, distensão abdominal e alto valor residual gástrico.

Muitas interrupções podem ser evitáveis com a implementação de protocolos para evitar essas perdas. As razões mais frequentes são os cuidados da enfermagem: banho, troca de curativos, troca de roupas de cama, seguidos pelos procedimentos radiologia, endoscopia, broncoscopia, fixação de fraturas ortopédicas, traqueostomia, gastrostomia, ecocardiografia transesofágica e por fim os menos recorrentes: transferência de leitos, hiperglicemias, bilirrubinas altas, distensão abdominal, diálise (KOZENIECKI et al., 2018).

A associação frequente de sedativos, inotrópicos e analgésicos que retardam o esvaziamento gástrico pode aumentar o resíduo gástrico e gerar intolerância à dieta, atrasando o início da nutrição enteral (ROSA et al., 2017).

A presença de um nutricionista, a educação continuada da equipe, e a cultura de interesse em cuidados nutricionais entre os médicos da equipe, são fatores que contribuem para a entrega da nutrição enteral efetiva. A criação de uma equipe

multidisciplinar que apoie a educação continuada e o fornecimento adequado da nutrição pode melhorar a percepção de todos da equipe em relação aos cuidados com os pacientes (KOZENIECKI et al., 2018, McCALL et al., 2018).

A instituição de protocolos e rotinas que auxiliem no manejo da oferta nutricional pode contribuir para a entrega efetiva da NE a esses pacientes. Alguns autores sugerem o reajuste de volume perdido, ou seja, que a nutrição seja baseada em volume nas 24h, aumentando quando necessário a dieta de forma compensatória; abreviação do jejum em procedimentos cirúrgicos, evitando atrasos e interrupções na dieta; e sempre considerar o uso de procinéticos quando surgir algum distúrbio de motilidade (KOZENIECKI et al., 2018, McCALL et al., 2018).

Algumas limitações metodológicas desta revisão devem ser consideradas. Apenas dois estudos atenderam aos critérios de inclusão. A ingestão de proteínas em pacientes criticamente doentes é uma questão controversa; a maioria dos estudos inclui a nutrição parenteral, e poucos utilizam a nutrição enteral como via exclusiva. E nos estudos que a utilizam, os pacientes não receberam o aporte nutricional prescrito. O uso da nutrição parenteral, como via exclusiva, ou suplementar, pode ser justificado pelo fato de muitas vezes a nutrição enteral não atingir a meta prescrita. Pode ser uma questão positiva pela preocupação da equipe em oferecer a nutrição adequada para o paciente, porém pode ser uma fragilidade pela ausência de protocolos que priorizem a nutrição enteral como via principal.

Ambos os estudos apresentaram risco moderado de viés. A amostra populacional foi satisfatória, porém o estudo de Rugeles et al., 2013 não apresentou significância estatística.

Nossa estratégia de pesquisa foi ampla e não se limitou a idioma e data de publicação e o protocolo para o estudo foi registrado no PROSPERO. Houve uma compilação apropriada de estudos e isto mostrou a importância de novas pesquisas para analisar a relação entre a dose de proteínas efetivamente entregue e os desfechos clinicamente importantes em pacientes críticos em UTI.

7 CONCLUSÃO

A oferta adequada de proteínas a pacientes hospitalizados e criticamente doentes em UTI é essencial para uma nutrição ideal, mas há falta de evidências de boa qualidade sobre o assunto, principalmente no tocante a estudos randomizados e controlados ou grandes coortes observacionais para apoiar essa visão. A fragilidade dos estudos mostra que a proteína prescrita nem sempre é administrada em sua totalidade, não sendo conclusiva para fins de estudo, e sinaliza a importância da implementação de protocolos e auditorias de qualidade nas unidades de terapia intensiva, que garantam a entrega adequada de nutrientes para essa população.

Assim, sugerimos novos estudos que avaliem a relação entre a administração de proteínas via NE em pacientes críticos em UTI e os desfechos relacionados à mortalidade, tempo de internação, dias livres de ventilação mecânica e complicações infecciosas. Não foi possível chegar a uma recomendação de oferta proteica, sugere-se que a ingestão ótima de proteínas para paciente crítico em nutrição enteral seja superior a 1,0g/kgPA/dia, e preferencialmente na faixa de 1,2-2,0g/kgPA/dia, o que está alinhada com as mais recentes diretrizes de terapia nutricional, a fim de garantir uma melhor recuperação para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009. Oct 35(10):1728-37.

Alegría MMC & Pajuelo MAY. Evaluación de la calidad higiénico sanitaria en formulas de nutrición enteral usadas em dos hospitales de la ciudad de Lima. Tesis 2002. UNMSM.

Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens KA, Espersen K, Hartvig JT, Wiis J, Perner A, Kondrup J. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr*. 2012;31(4):462-468.

Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, Mehta S, McIntyre L, Solairman O, Sakkijha MH, Sadat M & Afesh L. Permissive underfeeding or standart enteral feeding in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372:2398-408.

Assis MCS, Silva SMR, Leães DM, Novello CL, Silveira CRM, Mello ED, Beghetto MG. Nutrição enteral: diferenças entre volume, calorias e proteínas prescritos e administrados em adultos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010; 22(4):346-350.

BRASIL. Portaria nº 337. Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Enteral. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1999.

Bedford JR, Ivermee CL, Lange K, Chapman MJ. Nutrition and functional outcomes after critical illness due to pandemic (H1N1) 2009 influenza: a retrospective cohort study. *Critical Care and Resuscitation*. 2011; 13: 226-231.

Bengmark S. & Urbina JJO. Nutrición enteral: pasado y futuro. *Nutr Hosp* 2004, 19:110-120.

Caparrós T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a

standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *J Parenter Enteral Nutr* 2001 25:299.

Catafesta J. Frequência de eventos adversos gastroenterológicos em pacientes com terapia nutricional enteral no Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Tese 2010. UFRS.

Conforto EC, Amaral DC, Silva SL. Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos. 8º Congresso brasileiro de gestão de desenvolvimento de produto – CBGDP. Anais, p.1-12, 2011. Porto Alegre, RS – Brasil.

Correia MI & Campos AC. Prevalence of Hospital Malnutrition in Latin America: The Multicenter ELAN Study. *Nutrition* 2003, Vol 19, n 10.

Chapple LS, Deane AM, Heyland DK, Lange K, Kranz AJ, Williams LT, Chapman MJ. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clinical Nutrition* 2016. 35(6): 1315-1322 (A).

Chapple LS, Chapman MJ, Lange K, Deane AM, Heyland DK. Nutrition support practices in critically ill head-injured patients: a global perspective. *Critical Care* 2016. 20:6 (B).

Cunha SFC, Ferreira CR, Braga CBM. Fórmulas enterais no mercado brasileiro: classificação e descrição da composição nutricional. *International Journal of Nutrology* 2011; v.4, n.3, p.71-86.

Cresci G, Mellinger, J. The History of Nonsurgical Enteral Tube Feeding Access. *Nutr Clin Pract* 2006 21: 522.

Czapran A, Headdon W, Deane AM, Lange K, Chapman MJ, Heyland DK. International observational study of nutritional support in mechanically ventilated patients following burn injury. *Burns* 2014; 41(3): 510-518

David CD, Kortebe E, Fonte JCM, Ribeiro P, Rocha RGA. Terapia nutricional no paciente grave. Rio de Janeiro. Editora Revinter, 2001.

Davies ML, Chapple LS, Chapman MJ, Moran JL, Peake SL. Protein delivery and clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Critical care and resuscitation*. 2017. 19(2): 117-127.

Declercq B, Deane AM, Wang M, Chapman MJ, Heyland DK. Enhanced Protein-Energy Provision via the Enteral Route Feeding (PEPuP) protocol in critically ill surgical patients: a multicentre prospective evaluation. *Anaesth Intensive Care* 2016. 44(1): 93-98.

Dickerson RN, Boschert KJ, Kudsk KA, Brown RO. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients. *Nutrition* 2002 18(3): 241-246.

Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO, Schroepel TJ, Magnotti LJ, Croce MA, Minard G, Brown RO. A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2012. 73(3): 549-557.

Dickerson RN, Medling TL, Smith AC, Maish GO, Croce MA, Monard G, Brown RO. Hypocaloric, High-Protein Nutrition Therapy in Older vs Younger Critically Ill Patients With Obesity. *JPEN Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*. 2013. 37(3): 342-351.

Di Girolamo FG, Situlin R, Biolo G. What factors influence protein synthesis and degradation in critical illness? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017; 20(2):124-130.

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. *Critical Care*. 2014; Feb 10; 18 (1):R29.

Figueredo LP. Complicações da terapia nutricional enteral (TNE) e fatores associados em pacientes hospitalizados. Dissertação. São Paulo: Escola de enfermagem, Universidade de São Paulo; 2011.

Franzosi OL, von Frankenberg AD, Loss SH, Nunes DSL, Vieira SRR. Underfeeding versus full enteral feeding in critically ill patients with acute respiratory

failure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Hosp*. 2017 Feb 22;34(1):19-29.

Fujino V & Nogueira LABNS. Terapia nutricional enteral em pacientes graves: revisão de literatura. *Arq Ciênc Saúde* 2007 out-dez;14(4):220-6.

Gulsen AB, Giray S, Yagmur C & Selçuk H. Effects of enteral protein supplements on nutritional status and clinical outcome in unconscious elderly malnourished patients. *Nutrition & Dietetics*. 2014; 71(2): 66-72.

Harkness, L. The History of Enteral Nutrition Therapy. *J Am Diet Assoc*. 2002;102: 399-404.

Hernández JA, Torres NP & Jiménez AM. Utilización clínica de la Nutrición Enteral. *Nutr. Hosp*. 2006: 21 (Supl. 2) 87-99.

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

Heyland DK, Murch L, Cahill N, McCall M, Muscedere J, Stelfox HT, Bray T, Tanguay T, Jiang X, Day AG. 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): 2743-2753.

Heyland DK, Dhaliwal R, Wang M, Day AG. The prevalence of iatrogenic underfeeding in the nutritionally ‘at-risk’ critically ill patient: result of an international, multicenter, prospective study. *Clinical Nutrition* 2015. Aug 34 (4): 659-666.

Heyland DK, Weijs PJ, Coss-Bu JA, Taylor B, Kristof AS, O’Keefe GE, Martindale RG. Protein delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal? *Nutrition in Clinical Practice*. 2017. Apr 32:58S-71S.

Hoffer LJ & Bistrain BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012. 96(3): 591-600.

Hurt RT, McClave SA, Martindale RG, Ochoa Gautier JB, Coss-Bu JA, Dickerson RN, Heyland DK, Hoffer LJ, Moore FA, Morris CR, Paddon-Jones D, Patel

JJ, Phillips SM, Rugeles SJ, Sarav Md M, Wejjs PJ, Wernerman J, Hamilton-Reeves J, McClain CJ, Taylor B. Summary Points and Consensus Recommendations From the International Protein Summit. *Nutr Clin Pract*. 2017 Apr;32(1_suppl):142S-151S.

Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Critical Care Medicine* 1998. 26(9). 1529-1535.

Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs institute reviewers' manual: 2014 edition. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2014:197.

Kozeniecki M, Pitts H, Patel JJ. Barriers and Solutions to Delivery of Intensive Care Unit Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract*. 2018 Feb;33 (1):8-15.

Kyle UG, Genton L, Heidegger CP, Maisonneuve N, Karsegard VL, Huber O, Mensi N, Romand JA, Jolliet P, Pichard C. Hospitalized mechanically ventilated patients are at higher risk of enteral underfeeding than non-ventilated patients. *Clinical Nutrition* 2006. 25(5): 727-735.

Lameu E. *Clinica Nutricional*. Rio de Janeiro: RJ. Editora Revinter, 2005.

McCall ME, Adamo A, Latko K, Rieder AK, Durand N, Nathanson T. Maximizing nutrition support practice and measuring adherence to nutrition support guidelines in a Canadian tertiary care ICU. *Journal of Intensive Care Medicine* 2018 Mar;33(3):209-217.

McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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 (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (3): 277-316.

McClave SA, Martindale RG, Rice TW, Heyland DK. Feeding the critically ill patient. *Critical Care Medicine* 2014, Dec 42 (12): 2600-10.

McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of

Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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 (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211.

McCamish M, Bounous G, Gerathy M. Historia de la alimentación enteral. *Perspectivas Pasadas y Presentes. Lecturas sobre Nutrición*. 1997; 4(2):9-19

Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, Vila J, Fernandez M, Ferreres J, Sanchis JC, López F. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clinical Nutrition* 2003. 22(3): 295-305.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264.

Moreira E, Burghi G, Manzanares W. Metabolismo y terapia nutricional en el paciente quemado crítico: una revisión actualizada. *Medicina Intensiva* · September 2017.

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. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015.40(1): 45-51.

Oliveira NS, Caruso L, Bergamaschi DP, Cartolano FC, Soriano FG. Impacto da adequação da oferta energética sobre a mortalidade em pacientes de UTI recebendo nutrição enteral. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 2011; 23 (2): 183-189.

Pamplin JC, Muray SJ, Chung KK. Phases-of-illness paradigm: better communication, better outcomes. *Crit Care* 2011; 15(6): 309.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Kucharova M, Zadak Z, Hronek M. Energy, protein, carbohydrate, and lipid intakes and their effects on morbidity and mortality in critically ill adult patients: a systematic review. *Adv Nutr* 2017;8:624–34.

Pucci ND, Fontes B, Poggetti RS. Avaliação de um esquema de realimentação utilizado após 43 dias de jejum voluntário. *Rev. Nutr.*, v. 21, n. 5, p. 503-512, 2008.

Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K, Lindorff K, Jorgensen LM, Jakobsen J, Kristensen H, Wengler A. A method for implementation of nutritional therapy in hospitals. *Clinical Nutrition* 2006. 25 (3): 515-523.

Rosa LC, Heras SB, Blesa A, Giner M, Díaz, JÁ. Evaluación del indicador clínico de calidad “nutrición enteral precoz” en servicios de medicina intensiva. *Nutr Hosp.* 2017. 34(6):1288-1291

Rosenfeld R. *Terapia nutricional no paciente grave*. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

Rugeles SJ, Rueda JD, Díaz CE, Rosselli D. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: A randomized controlled clinical trial. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2013. 17(6): 343-349.

Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Brailey M, Davies A, Nyulasi I, Tuxen DV. 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): 909-916.

Shea BJ, Grimshaw JM, Well GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007, 7:10.

Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387-400.

Shills ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Nutrição Moderna na saúde e na doença*. 10 ed. Barueri: SP. Manole, 2009.

Singh N, Gupta D, Aggarwal AN, Agarwal R, Jindal SK. An assessment of nutritional support to critically ill patients and its correlation with outcomes in a respiratory intensive care unit." *Respir Care* 2009. 54(12): 1688-1696.

Sobotka L, Allison SP, Furst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P. Bases da Nutrição clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2008.

Song JH, Lee HS, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Chung KS. The influence of protein provision in the early phase of intensive care on clinical outcomes for critically ill patients on mechanical ventilation. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017. 26(2): 234-240.

Stefanello MD & Poll FA. Estado nutricional e dieta enteral prescrita e recebida por pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *ABCS Health Sci*. 2014; 39(2): 71-16.

Tian F, Wang X, Gao X, Wan X, Wu C, Zhang L, Li N, Li J. Effect of initial calorie intake via enteral nutrition in critical illness: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Critical Care* 2015; 19(1):180.

Tian F, Gao X, Wu C, Zhang L, Xia X, Wang X. Initial energy supplementation in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017. 26(1): 11-19.

Tsai JR, Chang WT, Sheu CC, Wu YJ, Sheu YH, Liu PL, Ker CG, Huang MC. Inadequate energy delivery during early critical illness correlates with increased risk of mortality in patients who survive at least seven days: A retrospective study. *Clinical Nutrition* 2011. 30(2): 209-214.

Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, Waele JJ, Timsit JF, Honing MLH, Keh D, Vincent JL, Zazzo JF, Fijn HBM, Petit L, Preiser JC, van Horssen PJ, Hofman Z. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(5): 514-524.

Van Zanten AR. Should we increase protein delivery during critical illness? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016 Aug;40 (6):756-62.

Vassilyadi F, Panteliadou AK, Panteliadis C. Hallmarks in the History of Enteral and Parenteral Nutrition : From Antiquity to the 20th Century. *Nutr Clin Pract* 2013 28: 209.

Viana LA, Burgos MGPA, Silva R. Refeeding syndrome: clinical and nutritional relevance. *Arq Bras Cir Dig*, v. 25, n. 1, p. 56-59, 2012

Waitzberg DL, Enck CR, Miyahira NS, Mourão JRP, Faim MMR, Oliseski M, Borges A. *Terapia Nutricional: Indicadores de Qualidade. Projeto Diretrizes. SBNPE* 2011.

Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 4 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

Weijs PJM, Stapel SN, Groot SDW, Driessen RH, Jong E, Girbes ARJ, Schijndel RJMS, Beishuizen A. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2012. 36 (1): 60-68.

Weijs PJ, Wischmeyer PE. Optimizing energy and protein balance in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16 (2):194-201.

Weijs PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreyman G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Critical Care*, 2014, 18 (6): 591 (A).

Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Critical care*. 2014, Dec 14; 18 (6):701 (B).

Wischmeyer PE. The evolution of nutrition on critical care: how much? How soon? *Crit Care* 2013; 17(Suppl 1) n;34(1):107-125.

Wischmeyer PE. Nutrition Therapy in Sepsis. *Crit Care Clin*.2018 Jan;34(1):107-125.

Yeh DD, Fuentes E, Quraishi SA, Coprano C, Kaafarani H, Lee J, King DR, DeMoya M, Fagenholz P, Butler K, Chang Y, Velmahos G. Adequate Nutrition May Get You Home: Effect of Caloric/Protein Deficits on the Discharge Destination of Critically Ill Surgical Patients. *JPEN Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 2016. 40(1): 37-44.

Yeh DD, Coprano C, Quraishi SA, Fuentes E, Kaafarani H, Lee J, Chang Y, Velmahos G. Implementation of an Aggressive Enteral Nutrition Protocol and the Effect on Clinical Outcomes. *Nutr Clin Pract* 2017. 32(2): 175-181.

Zina LG & Moimaz SAS. Odontologia baseada em evidência: etapas e métodos de uma revisão sistemática. *Arq. Odontol. Belo Horizonte*, 2012; 48(3): 188-199.

APÊNDICE 1

Systematic Review Protocol, April 2017

TITLE PAGE

Title:

The role of protein intake on mortality and infectious complication in critically ill adults patients on enteral nutrition: a systematic review

Keywords: Identify at least three keywords for your article. If possible, use MeSH terms.

Enteral nutrition, critical illness, adults, nutritional adequacy, protein intake, mortality, infectious diseases, outcomes

Actual start date/ Anticipated completion date/Search:

From: March 2017

To: December 2017

Search: April 2017

Support: Indicate sources of financial or other support for the review.

None

Sponsor: Provide name for the review funder and/or sponsor if applicable.

None

Conflict of interest: Can the conclusions of this systematic review reasonably be perceived as producing a potential conflict of interest among authors?

None

Authors: Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author.

Authors	Affiliations	email	Contributions (use the legend in the foot note)
1. Thais Pereira Holanda	University of Brasilia - UnB	thaispholanda@gmail.com	1R
2. Roberta de Souza Fiuza Pequeno	Base Hospital of the Federal District - HBDF	delfiuza@gmail.com	2R
3. Guilherme Duprat Ceniccola	University of Brasilia - UnB	gui_duprat1@hotmail.com	3R
4. Ione de Brito Ashurst	NHS Foundation Trust, London, United Kingdom	I.Ashurst@rbht.nhs.uk	E
5. Ana Lucia Ribeiro Salomon	College of Health Sciences - ESCS	ana.salomon@gmail.com	SC Expert in meta-analysis
6. Wilma Maria Coelho Araújo	University of Brasilia - UnB	wilma.araujo@terra.com.br	C

1R=First reviewer (Study conceptualization and design/ Search and selection/ Data collection/ Data analysis/ Manuscript preparation);

2R=Second Reviewer (Search and selection/ Data collection/ Data analysis/ Manuscript preparation);

3R=Third Reviewer (Data analysis);

E=Expert (Study conceptualization and design/ Data analysis);

SC=Subcoordinator (Study conceptualization and design/ Data analysis);

C=Coordinator (Study conceptualization and design/ Data analysis);

All authors: Review of the manuscript.

Corresponding author	Address/email
Thais Pereira Holanda	SM IAPI chácara 8E lote F, Guará 2 71070300 – Brasilia – DF, Brazil. thaispholanda@gmail.com

METHODS

Question: If applicable use the PICO acronym as a guide

Does delivery of goal predicted protein from enteral nutrition influence mortality or other important clinical outcomes in critically ill adults?

PICOS	
Participants	Critical ill adults
Intervention or exposition	Mean intake of protein \geq 1.2 g protein/kg during study follow up

Comparison or control	Mean intake of protein < 1.2 g protein/kg during study follow up.
Outcome measure(s)	Mortality, length of stay (LOS), days in mechanical ventilation, infectious complications
Types of Studies included	Observational studies, randomized clinical trials

Eligibility criteria

Inclusion criteria Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review

We will include studies in critically ill adult (over 18 years) admitted to the intensive care unit, and that receive enteral nutrition. In addition to that, studies of association between protein intake received during hospitalization and the clinical outcome of these patients, such as mortality, length of stay, infectious complications, will be included. No language and time restrictions will be applied.

Exclusion criteria:

- 1- Studies in which patients that received parenteral nutrition; or other type of nutrition
- 2- Studies in which the length of stay in critical care unit less than 72 hours
- 3- Studies with subjects younger than 18 years

Information sources: Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage

Databases:

1. (x) PubMed
2. () EMBASE
3. (x) LILACS

4. (x) Web of Science
5. (x) Science Direct
6. (x) Scopus
7. () Cochrane Do not use Cochrane for observational studies
8. () PsycINFO
9. (x) Other: CINAHL

Additional Literature:

1. (x) Google Scholar web search (specify if limitations applied)
2. () Open Grey
3. (x) Hand searches of bibliographies from included studies
3. () Experts
4. (x) Proquest (Dissertation and Theses)

Search strategy: Present draft of search strategy to be used for PubMed.

Search	Add to builder	Query	Items found
#4	Add	Search (#1 AND #2 AND #3)	<u>408</u>
#3	Add	Search (enteral OR “enteral nutrition” OR “enteral nutritions” OR "enteral nutrition"[MeSH Terms] OR “enteral feeding” OR “feeding tube” OR “gastric feeding tube” OR “feeding tubes” OR “gastric feeding tubes”)	<u>31272</u>
#2	Add	Search (protein OR proteins OR "proteins"[MeSH Terms] OR "protein intake" OR "proteins intake" OR "protein diet" OR "proteins diet")	<u>6303408</u>
#1	Add	Search (“critical ill” OR “critical illness” OR "critical illness"[MeSH Terms])	<u>25245</u>

Data management: Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review

1. (x) Endnote
2. () Refworks
3. () Procite
4. () Mendeley

Selection process: State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)

Firstly, in phase one, the first and second authors (1R and 2R) will independently screen the titles and abstracts of the studies found in search strategy from all databases and additional literature. Secondly in phase two, full text reading will be performed also by the same two reviewers (1R and 2R). In both phases, all the information found will be crosscheck and, if any disagreement remained on eligibility, it will be discussed between them and the third reviewer (3R). Final selection will be always based on the full-text of the publication.

Data collection process: Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators

Two independent reviewers (1R and 2R) will select the articles. Once selected, they will crosscheck the retrieved information. Any disagreement will be discussed between them and the third reviewer (3R). If necessary, the expert becomes involved to make a final decision.

Risk of bias assessment: Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis. If more than one study type will be included then more than one risk of bias assessment tool may be required

The methodology of selected studies will be evaluated using Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI). Risk of bias will be categorized as “high” when the study reaches up to 49% score “yes”; “moderate” when the study reached 50% to 69% score “yes”; and “low” when the study reached more than 70% score “yes”.

Data Synthesis: Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized. If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods for data handling and combination, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2). Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression). If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned.

If quantitative synthesis is appropriate, a method of association meta-analysis will be performed using MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Heterogeneity will be assessed using the Cochran Q test and I2 statistics.

Analysis of subgroups or subsets: Describe any planned quantitative exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned

None

Type of review:

1. () Therapeutic
2. () Epidemiologic
3. () Diagnostic
4. (X) Other: Association

Previous systematic reviews about the same subject: () yes (X) no

Reference:

Suggest 3 journals in which this research could be published and present the impact factor:

1. Clinical Nutrition - Qualis A1 – Impact Factor 4.476
2. Critical Care – Qualis A1 – Impact Factor: 4.476
3. JPEN. Journal of Parenteral and Enteral nutrition – Qualis A2 – Impact Factor: 3.151

Cite 5 studies that you read (about this topic) before prepare this protocol:

Reference 1: <u>Wade CE</u> , <u>Kozar RA</u> , <u>Dyer CB</u> , <u>Bulger EM</u> , <u>Mourtzakis M</u> , <u>Heyland DK</u> . Evaluation of nutrition deficits in adult and elderly trauma patients. <i>JPEN J Parenter Enteral Nutr.</i> 2015 May;39(4):449-55.
Reference 2: <u>Elke G</u> , <u>Wang M</u> , <u>Weiler N</u> , <u>Day AG</u> , <u>Heyland DK</u> . 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. <i>Crit Care.</i> 2014 Feb 10;18(1):R29.
Reference 3: <u>Rugeles SJ</u> , <u>Rueda JD</u> , <u>Díaz CE</u> , <u>Rosselli D</u> . Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: A randomized controlled clinical trial. <i>Indian J Crit Care Med.</i> 2013 Nov;17(6):343-9.
Reference 4: <u>Chapple LS</u> , <u>Deane AM</u> , <u>Heyland DK</u> , <u>Lange K</u> , <u>Kranz AJ</u> , <u>Williams LT</u> , <u>Chapman MJ</u> . Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. <i>Clin Nutr.</i> 2016 Feb 23. pii: S0261-5614(16)00066-2.
Reference 5: <u>Declercq B</u> , <u>Deane AM</u> , <u>Wang M</u> , <u>Chapman MJ</u> , <u>Heyland DK</u> . Enhanced Protein-Energy Provision via the Enteral Route Feeding (PEPuP) protocol in critically ill surgical patients: a multicentre prospective evaluation. <i>Anaesthesia and intensive care.</i> 2016 Jan;44(1):93-8

APÊNDICE 2

The Role of Protein Intake in Mortality and Infectious Complications in Adult Critical Patients in Enteral Nutrition: A Systematic Review

T.P.Holanda^a, R.S.F. Pequeno^b, G.D. Ceniccola^{a,b}, A.L.R. Salomon^c, I.D. Brito-Ashurst^d, W.M.C. Araújo^a

^a University of Brasília, Department of Nutrition, Brasília, Brazil;

^b Residência em Nutrição Clínica; Hospital de Base do Distrito Federal Brasília, Brazil;

^c Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, Brazil.

^d Rehabilitation & Therapies Department, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

ABSTRACT

Feed the critically ill patient is one of the major challenges in intensive care units since optimize nutrition could improve the outcome of these patients. Proteins play a key role in recovery and survival, because of its ability to preserve muscle mass, and also by the functions it performs in the body. The adequate amount of protein intake during nutritional support is critical to provide better recovery. There is no consensus in the literature to define the amount of protein intake that is associated with better outcomes; some studies suggest the importance of calories but not the intake of protein. In order to solve this knowledge gap, this review was developed with the objective of identifying in the literature the amount of ideal protein associated with better results in critically ill patients using enteral nutrition. This study followed preferred reports items for systematic reviews. Studies were collected by searching PUBMED, LILACS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, SCOPUS and CINAHL, databases before April 25, 2017, without time or language restrictions. Two reviewers selected the articles independently. Of the 1540 citations identified, two studies fulfilled the inclusion criteria and were used for qualitative analysis, and them presented moderate risk of bias. These studies have shown that individuals who received higher protein intakes had better outcomes. Although there are many studies on the subject, few mention the enteral route as exclusive. Available evidence suggests a positive association with protein levels recommended by current guidelines.

INTRODUCTION

The intensive care unit (ICU) has the highest mortality rate compared to any other sections in a hospital. European ICUs report a 19.1% (1) mortality rate with similar levels of up to 19% demonstrated in the USA (2) Similarly, a significant proportion of these ICU-discharged patients subsequently, rates range from 6 to 27% (3-7).

Nutritional support for the critically ill patient is one of the major clinical challenges in intensive care units (ICU). Factors such as metabolic stress, catabolism, immobilization, and systemic inflammation expose the patient to nutritional risks, and may be related to a greater number of complications (8).

There is evidence that adequate and individualized energy and protein supply may improve the outcome and prognosis of hospitalized patients. In this context, the adequacy of energy and protein supply to the critical patient is associated with a better scenario in terms of clinical outcomes (9,10). Studies suggest that increased protein intake is associated with reduced infections, shorter mechanical ventilation and reduced mortality, while higher energy intake provides no benefit (11-13).

Proteins play a key role in recovery and survival, not only because of its ability to preserve muscle mass, but also because of the board range functions in the body. Protein is the main component of muscles and it's essential for the metabolism and energy production, involved in immunity, body defense cells and contributes to the architecture and structure of organs and tissues (14,15).

In critically ill patients, along with lesion severity, the activity of pro inflammatory cytokines increases, and oxidative stress enhances the effect of catabolic hormones, thus contributing to insulin resistance and muscle mass loss in tissues (16,17).Most critically ill patients, including patients at high nutritional risk, do not receive the adequate nutritional intake due to several factors: hemodynamic instability, gastrointestinal disorders, prescribed non-infused diet, sub or overestimation of daily needs, interruptions to procedures, thus influencing their prognosis (18,19).

The optimal amount of protein intake during nutritional support is critical to provide a better recovery. There is an imbalance between muscle protein synthesis and degradation resulting

in loss of muscle mass contributing to muscle atrophy present in muscle wasting (20). Protein breakdown is markedly increased in this population group. Consequently, the minimal protein requirement is the amount necessary to achieve a neutral protein balance, compensating for this catabolism. In a ground-breaking study, Ishibashi and colleagues [21] showed that 1.5 g/k/day of protein was the optimal amount required and that higher levels conferred no benefits to total protein balance. Likewise, observational data suggested a large protein intake ranging from 1.2 – 1.5g/kg/day to be associated with better outcomes (22). Conversely, a recent meta-analysis which included randomised trials of enteral and parenteral nutrition, concluded that the benefits conferred by low or high protein intake were comparable for length of stay and duration of mechanical ventilation (meta-analysis study in reference).

There is no consensus in the literature to define the amount of protein intake that is associated with better outcomes; There are reviews suggesting that nutritional therapy from normal to hypocaloric (20-25kcal / kgp) is the most adequate (23). Right now, protein occupies centre stage in ICU clinical nutrition, it is the subject of numerous publications, although there is a paucity of randomised controlled trials. Protein is currently a hot topic, the subject of numerous studies in the quest for that elusive holy grail, the protein magic number. Aiming to provide some clarity and open the path to the evasive protein, this paper aims to disentangle the available literature to extricate the ideal amount associated with better outcomes in the critically ill patients.

METHODS

This systematic review was developed in agreement with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA) (24). The study protocol was registered at the Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; Centre for Reviews and Dissemination, University of York; and the National Institute for Health Research) under the registry number CRD42017063828.

Eligibility criteria:

• Inclusion criteria:

Studies on critically ill adults (18 years of age or older) admitted to the intensive care unit and receiving enteral nutrition were selected. In addition, we included association studies between protein intake during hospitalization and the clinical outcome of these patients, such as

mortality, length of stay and infectious complications. Language and time restrictions were not applicable.

• Exclusion Criteria:

1. Studies in which patients received parenteral nutrition; or other type of nutrition;
2. Studies in which the ICU length of stay were less than 72 hours;

Search strategy and articles selection

Detailed individual research strategies were developed for each of the following bibliographic databases: PUBMED, LILACS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, SCOPUS and CINAHL. The search for grey literature was performed using Google Scholar and ProQuest. The final search date was selected for the search to include all data in the databases until April 25, 2017. The references cited in the selected articles have also been manually verified. The articles were downloaded by the portal Coordination of higher level staffing (Capes), with the access released by the University of Brasilia.

Proper truncation and word combinations were selected and adapted for each database search (Table 1). The Thomson Reuters Endnote TM basic Web software managed all references and also removed duplicate articles.

Extraction of data

A 2-phase process was followed to select studies. In phase 1, two reviewers (TPH; RSFP) independently reviewed the titles and abstracts of all identified electronic database citations, studies that did not meet the inclusion criteria were excluded. In phase 2, the same reviewers applied the inclusion criteria to the full text of the articles. The reference list of the selected studies were critically evaluated by the examiners. Any disagreements were discussed, and contacted the third reviewer (GDC), that made the final decision.

Risk of bias

The risk of bias in selected studies was evaluated using the Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI) (25) critical appraisal tool (Joanna Briggs Institute 2014). Two reviewers (TPH, RSFP) independently completed the appraisal by assessing each domain in terms of the potential risk of bias. Different MAStARI questionnaires were used based on the included studies design (randomized controlled trial or cohort). One questionnaire consisted of ten questions, and the other nine questions, with the

possible answers of “yes”, “no”, “unclear”, or “not applicable” (Appendix 1). Risk of bias was categorized by the authors as “high” when the study reached up to 49% of a “yes” score, “moderate” when the study reached 50% to 69% of a “yes” score, and “low” when the study reached more than 70% of a “yes” score. Disagreements between the reviewers were resolved through discussion.

RESULTS

The search across electronic databases identified 2095 studies, and after the duplicate references had been removed, 1540 records remained. A comprehensive evaluation of the abstracts was performed in phase one and 27 articles fitting the inclusion and exclusion criteria were selected. In addition, 107 articles were found in a complementary search through Google Scholar (n= 60) and ProQuest (n= 47) but only one of them was considered to meet the inclusion criteria. Figure 1 describes the complete identification process, inclusion, exclusion and the number of selected studies.

Two studies were selected for this review; one from Germany and one Colombia . One of the studies was extracted from International Nutrition Survey (INS) with 2240 participants, and the other was done with 80 participants. A summary of descriptive characteristics for the studies is given in Table 2.

Regarding the overall risk of bias, the two studies were considered at moderate risk (Table 3). The same tool was used to classify the studies (MAStARI), but with different appraisal instruments according to the study design.

The first selected study by Elke et al. (26), showed that a recommended enteral nutrition intake (calories and protein) was associated with more favorable outcome in critically ill septic patients. An increase of 30g protein per day was associated with reduce 60-days mortality risk (OR 0.76; 95% CI 0.65 to 0.87, $p < 0.001$) and more ventilator free-days (1.92 days, 95% CI 0.58 to 3.27, $P = 0.005$). Patients received 0.7 (± 0.3)g / kg/ day of protein amount.

The second study by Rugeles et al (27), a randomized clinic trial evaluated the impact of hyperproteic hypocaloric enteral feeding on clinical outcomes in critically ill patients. Eighty patients were included in this study. The initially prescribed target was not achieved. The control group received 14kcal / kg with 0.76 g / kg of protein whilst the intervention received 12 kcal / kg with 1.4 g / kg of protein. There was a benefit from hyperproteic hypocaloric

regimen, expressed as a higher delta SOFA score at 48h, and an association with lower mortality, reduced length of stay (9.5 (SD 4.4) vs 10.4 (SD 5.0) $p=0,42$) and ventilator requirement (8,5 (SD 4.6) vs 9.7 (SD 4.9) $p=0,26$), but these did not achieve statistical significance.

DISCUSSION

This systematic review evaluating the effect of protein in critically ill patients, suggested that a higher protein intake can result in reduced mortality, length of stay and ventilator free days. Elke (26) et al. found that overall mortality was 30,5% at 60 days in the patients receiving more protein . There is a beneficial association between optimized nutrition and mortality or ventilator-free days; mortality was lower in the group with additional protein (OR 0.76, 95% CI 0.65-0.87, $p < 0,001$) compared to the other group (OR 0.61, 95% CI 0.48-0.77, $p < 0,001$) . Equally beneficial were reduced ventilator free days at 1,92 days (95%CI 0.58 to 3.27, $p=0,005$) compared to 2,81 days (95% CI 0.53 to 5.08, $p = 0,02$) for the lower protein group. It must be highlighted that the days only remained statically significant with an increased protein, but not caloric intake. Rugeles (27) et al. observed reduction in ventilator requirements days in intervention group 8,5 days (SD 4,6) vs control group 9,7 days (SD 4,9), but no significant trend ($p = 0,26$).

Our study is the first to analyze clinical outcomes in patients fed exclusively with enteral nutrition. Previous systematic reviews and meta-analysis, focused in protein, used parenteral nutrition as a feeding route, either for complete nutrition or for supplementation (11, 13, 15, 23, 28, 29).

The recent meta-analysis on protein intake and clinical outcomes in the critically ill (30), considered only randomized controlled trials (RCTs), and included studies with parenteral nutrition, differing from our study. The primary outcome investigated was mortality, followed by length of stay in the ICU and hospital, and duration of mechanical ventilation. In fourteen studies analyzed, reduced protein intake did not increase or decrease mortality risk. Comparing the low with high protein group, suggested no difference in ICU length of stay, hospital length of stay or duration of mechanical ventilation. However, it must be emphasized that a potential limitation of their findings can be the result of low level of protein delivery in relation to guideline recommendations; a mean of 0.67 g / kg / day vs 1.02 g / kg / day for the low and high protein group respectively. These protein doses are too low to assess the impact

of meeting or exceeding 1.2-2 g / kg / day recommended in line with international guidelines (31,32) .

Veldsman et al. (33) showed that the caloric and protein target received is often below prescribed levels, thus, studies are unable to substantiate the beneficial claims of a higher protein intake. Robust clinical trials are urgently needed to identify the holy grail of protein in critical illness.

Hoffer and Bistrain (34), assessed clinical trials providing different levels of protein to critically ill and assessed metabolic and clinical outcomes. The prevalent opinion was that 1.2-1.5g protein/kg/day is sufficient. In their analysis, increasing protein provision consistently improved nitrogen balance, protein turnover and the few measured clinical outcomes. Therefore, they cautiously recommended a protein target of up to 2.5 g/kg/day (the highest studied dose), despite the significant limitations of the included studies.

It is well established that the loss of protein causes a reduction in muscle mass, and that Protein catabolism is part of the metabolic response to critical illness. This response is a way to overcome injury severity and stress to secure or promote an optimal amino acids supply to serve as substrates for gluconeogenesis and protein synthesis. In addition, it provides energetic substrate for rapidly replicating cells, such as immune cells and enterocytes (35-37).

On the other hand, the argument exists that high protein supply in septic patients could be detrimental, by inhibiting autophagy. Weijs (38) et al. evaluated protein supply in septic and non-septic patients, demonstrating that non-septic patients with a protein supply greater than 1.2 g / kg / day had a significant reduction in mortality, the same outcome was observed in septic patients.

Van Zanten,(39) suggests caution on higher protein dose in two groups: critical patients with elevated kidney injury and hepatic insufficiency and hepatic encephalopathy, in view of azotemia - an increase in serum urea concentrations.

It is a consensus that nutrition is paramount for the critically ill patients to achieve positive outcomes. However, their clinical status and severity score prevents optimal nutrition. Early nutrition might be difficult, and often the prescribed nutrition is not delivered.

In our review, one study did not find a significant difference between the groups studied, another showed favorable results with ideal protein and prescribed amount in guidelines (0,7g ($\pm 0,3$) g/kg/day vs 1,5-2,0 g/kg/day).

This review has some limitations. Firstly, only two articles were used. Secondly, the majority of protein nutrition studies include parenteral nutrition, making this a very heterogeneous population. This fact can be justified by the severity of the patients who often do not have a favorable clinical profile or hemodynamic stability to initiate nutrition.

The strength of our review lies on the broad search strategy that was not limited by language or publication date. The study protocol was registered in PROSPERO, and followed the established PRISMA criteria and the risk of bias was assessed according to MASTARI.

CONCLUSION

Adequacy of protein intake is essential to support recovery of critically ill patients. Nevertheless, there is a paucity of robust data to support this view, specifically there is a paucity of RCTs. Yet, we aimed to provide some clarity and we support the current recommendation for a protein intake of 1.2 – 2.0g/kg/day for better outcomes.

Fig. 1 - Flow Diagram of Literature Search and Selection Criteria.²

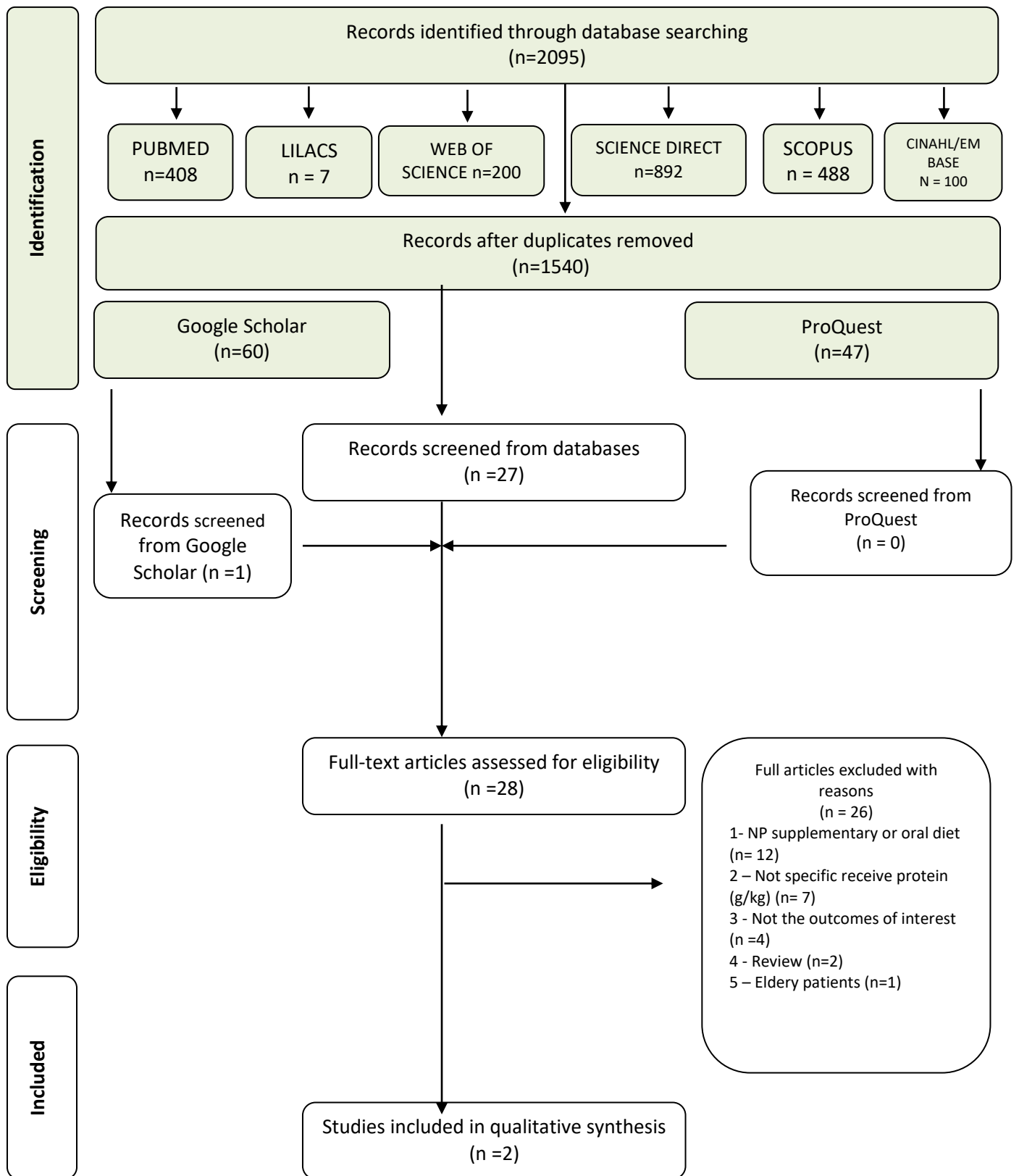


Table 1. Database search strategy

² Adapted from PRISMA.

Database	Search (April 25, 2017)
PubMed	("critical ill" OR "critical illness" OR "critical illness"[MeSH Terms]) AND (enteral OR "enteral nutrition" OR "enteral nutritions" OR "enteral nutrition"[MeSH Terms] OR "enteral feeding" OR "feeding tube" OR "gastric feeding tube" OR "feeding tubes" OR "gastric feeding tubes") AND (protein OR proteins OR "proteins"[MeSH Terms] OR "protein intake" OR "proteins intake" OR "protein diet" OR "proteins diet")
LILACS	tw:("critical illness" OR "doenca grave") AND (tw:("enteral nutrition" OR "nutricao enteral")) AND (tw:(protein OR proteina)) AND (instance:"regional")
Web of Science	TS=("critical ill" OR "critical illness") AND TS=(enteral OR "enteral nutrition" OR "enteral nutritions" OR "enteral feeding" OR "feeding tube" OR "gastric feeding tube" OR "feeding tubes" OR "gastric feeding tubes") AND TS=(protein)
Science Direct	TITLE-ABS-KEY("critical illness") AND TITLE-ABS-KEY("enteral nutrition") AND TITLE-ABS-KEY(protein)
Scopus	TITLE-ABS-KEY("critical ill" OR "critical illness") AND TITLE-ABS-KEY(enteral OR "enteral nutrition" OR "enteral feeding" OR "feeding tube" OR "gastric feeding tube" OR "feeding tubes") AND TITLE-ABS-KEY(protein)
CINAHL/EMBASE	TX (critical illness or critically ill) AND TX (enteral nutrition or enteral feeding or tube feeding or feeding tube) AND TX protein
Google Scholar	"critical illness" AND "enteral nutrition" AND protein
ProQuest	"critical illness" AND "enteral nutrition" AND protein

Table 2. Summary of descriptive characteristics of included articles (n=2)

First author, year, country	Type of study	No. of patients	Patient characteristics	Intervention/Exposition	Daily protein	Outcomes of interest	Results	MAStARI risk of bias summarized assessment
Elke et al (26), 2014, Germany	Cohort retrospective	2270	Critical illness, septic patients	Adequacy of protein prescription	Prescription: 1,2g/kg/day Received: 0,7g (±0,3)g/kg/day	Increased survival and ventilator-free days	Protein intake received per day was associated with increase mortality and ventilator-free days	Moderate
Rugeles et al (27), 2013, Colombia	RCT	80	Medical and surgical patients in ICU	Compare two enteral nutritional regimens	Control: 1,0g/kg/day Intervention: 1,5-2,0g/kg/day	ICU length of stay and ventilator requirements	Enteral nutrition of hypocaloric (15kcal/kgP) with 1,7g of protein/kg was associated to better outcomes, reduced risk of multiple organ failure	Moderate

MAStARI: meta-analysis of statistics assessment and review instrument g: gram kgP kilogram RCT randomized clinic trial ICU intensive care unit

APPENDIX: Appraisal instruments
 MASTARI appraisal instrument

JBI Critical Appraisal Checklist for Randomised Control / Pseudo-randomised Trial

Reviewer Date

Author Year Record Number

	Yes	No	Unclear	Not Applicable
1. Was the assignment to treatment groups truly random?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were participants blinded to treatment allocation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was allocation to treatment groups concealed from the allocator?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the outcomes of people who withdrew described and included in the analysis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those assessing outcomes blind to the treatment allocation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the control and treatment groups comparable at entry?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were groups treated identically other than for the named interventions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in the same way for all groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info.

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for Comparable Cohort/ Case Control

Reviewer Date

Author Year Record Number

	Yes	No	Unclear	Not Applicable
1. Is sample representative of patients in the population as a whole?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Are the patients at a similar point in the course of their condition/illness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Has bias been minimised in relation to selection of cases and of controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Are confounding factors identified and strategies to deal with them stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Are outcomes assessed using objective criteria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up carried out over a sufficient time period?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of people who withdrew described and included in the analysis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info.

Comments (Including reason for exclusion)

REFERENCES

1. Capuzzo et al. *Critical Care* 2014, 18:551
2. Mukhopadhyay A, Tai BC, See KC, Ng WY, Lim TK, Onsieng S, et al. Risk factors for hospital and long-term mortality of critically ill elderly patients admitted to an Intensive Care Unit. *Biomed Res Int* 2014. 2014 960575).
3. Latour J, Lopez-Camps V, Rodriguez-Serra M, Giner JS, Nalasco A, Alvarez-Dardet C: Predictors of death following ICU discharge. *Intensive Care Med* 1990, 16:125–127.
4. Rowan KM, Kerr JH, Major E, McPherson K, Short A, Vessey MP: Intensive Care Society's APACHE II study in Britain and Ireland–II: Outcome comparisons of intensive care units after adjustment for case mix by the American APACHE II method. *BMJ* 1993, 307:977–981.
5. Munn J, Willatts SM, Tooley MA: Health and activity after intensive care. *Anaesthesia* 1995, 50:1017–1021.
6. Goldhill DR, Sumner A: Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med* 1998, 26:1337–1345.
7. Azoulay E, Alberti C, Legendre I, Brun Buisson C, Le Gall J-R, for the European Sepsis Group: Post-ICU mortality in critically ill infected patients: an international study. *Intensive Care Med* 2005, 31:56–63). Amongst the many causes of mortality in this patient group, an association exists with nutritional support.
8. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr.* 2012;31(4):462-468.
9. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, 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):60-68.
10. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *Jama* 2014; 312(5): 514-524.
11. Arabi, YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults." *New England Journal of Medicine* 2015; 372(25): 2398-2408.
12. Czapran A, Headdon W, Deane AM, et al. International observational study of nutritional support in mechanically ventilated patients following burn injury. *Burns* 2015; 41(3): 510-518
13. Song JH., Lee HS, Kim SY, et al. The influence of protein provision in the early phase of intensive care on clinical outcomes for critically ill patients on mechanical ventilation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017; 26(2): 234-240.
14. Di Girolamo FG, Situlin R, Biolo G. What factors influence protein synthesis and degradation in critical illness? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017; 20:124-130.

15. Tsai JR, Chang WT, Sheu CC, 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* 2010;30(2):209-14
16. Tian F, Wang X, Gao X, et al. Effect of initial calorie intake via enteral nutrition in critical illness: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Critical Care* 2015; 19(1).
17. Franzosi OS, von Frankenberg AD, Loss SH, et al. Underfeeding versus full enteral feeding in critically ill patients with acute respiratory failure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials.
18. McClave SA, Martindale RG, Rice TW, et al. Feeding the critically ill patient. *Critical Care Medicine* 2014, volume 42, number 12.
19. Heyland DK, Dhaliwal R, Wang M, et al. The prevalence of iatrogenic underfeeding in the nutritionally 'at-risk' critically ill patient: result of an international, multicenter, prospective study. *Clinical Nutrition* 34 (2015) 659-666.
20. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med.* 2009;37:S354–67).
21. Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Critical Care Medicine* 1998. 26(9). 1529-1535.
22. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de 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;36:60–8.
23. Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, et al. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2016; 40(1): 45-51.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264.
25. Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs institute reviewers' manual: 2014 edition. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2014:197.
26. Elke G, Wang M, Weiler N, et al. 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. *Critical Care.* 2014, 18:R29.
27. Rugeles SJ, Rueda JD, Díaz CE, et al. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: A randomized controlled clinical trial. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2013. 17(6): 343-349.
28. Scheinkestel CD, Marshall K, Bailey M, 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): 909-916.
29. Yeh DD, Coprano C, Quraishi SA, et al. Implementation of an Aggressive Enteral Nutrition Protocol and the Effect on Clinical Outcomes. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32 (2): 175-181.

30. Davies ML, Chapple LS, Chapman MJ. Protein delivery and clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Critical care and resuscitation*. 2017. 19(2).
31. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, 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 (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211.
32. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387-400.
33. Veldsman L, Richards GA, Blaauw R. The dilemma of protein delivery in the intensive care unit. *Nutrition* 2016; 32; 985–988.
34. Hoffer LJ and Bistrain BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012; 96(3): 591-600.
35. Weijs PJ, Wischmeyer PE. Optimizing energy and protein balance in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(2):194-201.
36. Alberda C, Gramlich L, Jones N, 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;35:1728-37.
37. Heyland DK, Weijs PJM, Coss-Bu JA, et al. Protein delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal? *Nutrition in Clinical Practice*. 2017. Apr 32:58S-71S.
38. Weijs JMP, Looijaard WGPM, Beishuizen A, et al. Early protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Critical care*. 2014, 18:701.
39. van Zanten ARH. Should we increase protein delivery during critical illness? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016 Aug;40(6):756-62.

ANEXO

Instrumento de avaliação MASTARI

JBI Critical Appraisal Checklist for Randomised Control / Pseudo-randomised Trial

Reviewer Date

Author Year Record Number

	Yes	No	Unclear	Not Applicable
1. Was the assignment to treatment groups truly random?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were participants blinded to treatment allocation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was allocation to treatment groups concealed from the allocator?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the outcomes of people who withdrew described and included in the analysis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those assessing outcomes blind to the treatment allocation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the control and treatment groups comparable at entry?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were groups treated identically other than for the named interventions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in the same way for all groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info.

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for Comparable Cohort/ Case Control

Reviewer Date

Author Year Record Number

	Yes	No	Unclear	Not Applicable
1. Is sample representative of patients in the population as a whole?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Are the patients at a similar point in the course of their condition/illness?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Has bias been minimised in relation to selection of cases and of controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Are confounding factors identified and strategies to deal with them stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Are outcomes assessed using objective criteria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up carried out over a sufficient time period?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of people who withdrew described and included in the analysis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info.

Comments (Including reason for exclusion)

