



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DANIELLY OBEROFFER STEFENON

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A OFERTA DE MICRONUTRIENTES COM
INTERNAÇÃO PROLONGADA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVES: ESTUDO DE COORTE
MULTICÊNTRICO PICU-ScREEN (*Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk
for Early Prediction of Nutritional Deterioration*)**

Florianópolis
2022

Danielly Oberoffer Stefenon

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A OFERTA DE MICRONUTRIENTES COM
INTERNAÇÃO PROLONGADA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVES: ESTUDO DE COORTE
MULTICÊNTRICO PICU-ScREEN (*Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk
for Early Prediction of Nutritional Deterioration*)**

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

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

Florianópolis

2022

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

Stefenon, Danielly Oberoffer

Associação entre a oferta de micronutrientes com internação prolongada na unidade de terapia intensiva em pacientes pediátricos graves: estudo de coorte multicêntrico PICU-SCREEN (Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk for Early Prediction of Nutritional Deterioration) / Danielly Oberoffer Stefenon ; orientadora, Yara Maria Franco Moreno, 2022.
138 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Vitaminas e Oligoelementos. 3. Nutrição Enteral. 4. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. 5. Tempo de Internação. I. Moreno, Yara Maria Franco. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Nutrição. III. Título.

Danielly Oberoffer Stefenon

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A OFERTA DE MICRONUTRIENTES COM
INTERNAÇÃO PROLONGADA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS GRAVES: ESTUDO DE COORTE
MULTICÊNTRICO PICU-ScREEN (*Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk
for Early Prediction of Nutritional Deterioration*)**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Roberto José Negrão Nogueira, Dr.
Universidade Estadual de Campinas

Prof^a. Elisabeth Wazlawik, Dr^a.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a. Patrícia de Fragas Hinnig, Dr^a.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Nutrição.

Prof^a. Ana Carolina Fernandes, Dr^a.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação

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

Esse trabalho é dedicado ao maior amor da minha vida, a quem me ensinou que o amor genuíno, puro e incondicional é o que existe de mais precioso, minha irmã Antonella.

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)** e ao **Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN)** pelo ensino de excelência.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pela concessão da bolsa de estudos, que permitiu dedicação exclusiva ao Mestrado.

Ao **Hospital Infantil Joana de Gusmão** e à **equipe da Unidade de Terapia Intensiva e demais profissionais** que contribuíram para realização do trabalho.

A todos os **hospitais participantes** do estudo que se dispuseram na coleta de dados, permitindo a realização do trabalho.

A todos os **pacientes e responsáveis** que aceitaram participar do estudo. Sem eles nada seria possível.

Aos professores **Roberto José Negrão Nogueira, Elisabeth Wazlawik, Patrícia de Fragas Hinnig, Aline Rissetti Roquette e Francilene Gracieli Kunradi Vieira**, por aceitarem compor a banca examinadora da dissertação.

À minha orientadora, **profª Yara Maria Franco Moreno**, que tem minha eterna admiração. Foi um prazer e uma honra aprender tanto com essa professora que me faz continuar acreditando na ciência e na educação. Espero que esse seja apenas o primeiro trabalho de muitos que virão de nossa parceria. Agradeço por ter me escolhido como orientanda e por compartilhar seus conhecimentos e experiências. Sempre após nossas reuniões e discussões, eu sentia como se a senhora tivesse tirado uma venda dos meus olhos, de tanta coisa nova que eu aprendia e queria absorver.

Gostaria de agradecer também à **professora Daniela B. Hauschild** e as colegas do grupo de pesquisa, **Taís T. Silveira, Julia C. Ventura, Luna Dias A. Oliveira, Angelica S. Fassula e Michele Honicky** por toda a ajuda que recebi ao longo do mestrado e pelos dias e cafés compartilhados no laboratório. Aprendi muito com nossas discussões e sempre me lembrarei de vocês com muito carinho.

Também gostaria de agradecer aos demais colegas **do Grupo de Pesquisa em Nutrição Baseada em Evidências para a Prática Clínica - Integrate**. Foi um prazer aprender diversos assuntos, do campo da Nutrição, com pessoas tão capacitadas.

Aos **amigos** que o Mestrado me trouxe, **Aline Valmorbida, Camila Florintino, Érika Bez Batti, Giovanna Nascimento, Jéssica Nascimento, Jéssica Rasquim, Jhonatan Costa e Milena Martins**, pelo companheirismo, horas de estudo, conversas e risadas. Vocês tornaram essa experiência única e especial.

À **minha irmã Antonella**. Ela ainda é nova para entender a dimensão da importância que ela tem na minha vida. Mas, quero agradecer a ela por compreender, do jeitinho dela, a ausência da mana no dia a dia, o porquê de a mana não estar com ela no primeiro dia de aula, ou não conseguir ajudá-la com as tarefas. Tudo o que faço é pensando na Antonella. A distância dói e eu aprendi a viver com a saudade de morar longe, porém estamos sempre juntas, conectadas pelo nosso amor que vem de outras vidas.

Aos meus pais, **Letícia e Lucio**, por serem os melhores pais do mundo, que me apoiam em todas as decisões e não medem esforços para me ajudar e me ver feliz.

Ao meu amor, **Jarede**, por ser a minha rocha em meio à mares turbulentos. Ele me incentiva a acreditar em mim e está sempre pronto para nossas aventuras.

E, por fim, a todos que fizeram parte dessa jornada, **muito obrigada!**

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer”.

(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: As diretrizes de terapia nutricional (TN) para pacientes pediátricos graves possuem recomendações para a prescrição de energia e proteína, porém não para micronutrientes. Os micronutrientes podem estar associados com desfechos clínicos visto que estão envolvidos na atenuação do estresse oxidativo, promovendo o estado ativo de enzimas antioxidantes e, regulando a disfunção celular. Isto é, a oferta de micronutrientes pode estar associada com a melhora de desfechos clínicos, como a redução no tempo de internação na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP).

Objetivo: Descrever a oferta de micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D), avaliar os fatores associados com a inadequação da oferta dos micronutrientes e, avaliar a associação da oferta de micronutrientes com internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral (TNE) exclusiva.

Métodos: Análise secundária do estudo de coorte prospectivo multicêntrico PICU-ScREEN (*Pediatric intensive care unit score of risk for early prediction of nutritional deterioration*), abrangendo 8 UTIPs brasileiras. Foram incluídos pacientes pediátricos graves, entre 1 mês e 17 anos e 11 meses de idade, de ambos os sexos, em ventilação mecânica (VM), que receberam TNE exclusiva, em algum momento, dos primeiros 4 dias de internação na UTIP. Foram coletados dados demográficos e clínicos, como presença de doença crônica complexa (DCC), *pediatric index of mortality* (PIM-2), desnutrição na admissão e balanço hídrico. A aferição do peso, estatura e circunferência do braço foi realizada nas primeiras 72 horas de internação e em 7 dias ou na alta, sendo calculados os escores-z dos indicadores antropométricos (peso-para-idade, índice de massa corporal-para-idade e circunferência do braço-para-idade). Albumina (g/dL) e proteína C-reativa (PCR) (mg/dL) séricas foram avaliadas na admissão. Em relação à TNE, foram avaliados o tempo para início, oferta de volume, energia, macronutrientes e micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D), bem como as características das fórmulas prescritas. A oferta dos micronutrientes foi avaliada de acordo com a recomendação dos valores de referência da ingestão dietética de referência (DRI), a partir da recomendação da necessidade média estimada (EAR) ou pela ingestão adequada (AI), de acordo com a faixa etária e o sexo do paciente. O desfecho primário foi internação prolongada na UTIP (≥ 14 dias). Os desfechos secundários foram deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial. As variáveis foram descritas em mediana

e intervalo interquartil [IQR]. Foi realizada regressão logística, univariada e multivariada (ajustada para hospital, DCC, sobrecarga de fluidos em 4 dias, sexo, PIM-2, idade e dias em jejum prévio à admissão na UTIP), com dados expressos em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 242 pacientes, com idade mediana de 8,49 meses [IQR 2,79-32,00], 62,40% do sexo masculino, 84,30% internados por motivos clínicos, 40,91% com DCC e PIM-2 mediano de 4,90% [IQR 1,75-9,95]. Com relação as características das TNE, a maioria das fórmulas infantis e dietas enterais prescritas era polimérica (68,75% das fórmulas e 94,44% das dietas) e normocalórica ($\leq 1,0$ kcal/g). A mediana da oferta de cobre foi 213,84 $\mu\text{g}/\text{dia}$ [IQR 177,55-234,83] e 71,37% dos pacientes não atingiram a recomendação. A mediana da oferta de zinco foi 2,73 mg/dia [IQR 2,28-3,20] e 36,10% dos pacientes não atingiram a recomendação. E, a mediana da oferta de selênio foi 7,51 $\mu\text{g}/\text{dia}$ [IQR 6,38-8,91] e nenhum paciente atingiu a recomendação. Em relação às vitaminas, a mediana da oferta de vitamina C foi 37,04 mg/dia [IQR 30,17-42,98] e 44,63% dos pacientes não atingiram a recomendação. A mediana da oferta de vitamina E foi 4,47 mg/dia [IQR 3,75-4,68] e 59,09% dos pacientes não atingiram a recomendação. Já em relação à vitamina D, a mediana da oferta foi 4,38 $\mu\text{g}/\text{dia}$ [IQR 3,42-5,15] e apenas 1 paciente atingiu a recomendação. Na análise logística multivariada, observou-se que ter idade igual ou maior a 12 meses, não apresentar desnutrição na admissão à UTIP e receber dieta enteral, foram associados com a inadequação da oferta de cobre, zinco, vitamina C e vitamina E. Ainda, constatou-se que a oferta ou a inadequação da oferta de micronutrientes não foram associadas com os desfechos clínicos.

Conclusão: Foi observada prevalência elevada de inadequação da oferta de cobre, selênio, vitamina E e vitamina D, nos quatro primeiros dias de internação na UTIP. Dentre os fatores associados com a inadequação de micronutrientes, destaca-se idade igual ou maior a 12 meses e receber dieta enteral. A oferta de micronutrientes não foi associada com os desfechos estudados. Ressalta-se a necessidade de estudos com amostras maiores que investiguem a associação da oferta de micronutrientes, com desfechos clínicos, além da elaboração e definição de recomendações quanto à prescrição de micronutrientes para pacientes pediátricos graves.

Palavras-chave: vitaminas; oligoelementos; nutrição enteral; unidade de terapia intensiva; pediatria; tempo de internação.

ABSTRACT

Background: Nutritional therapy guidelines for critically ill children have recommendations for the prescription of energy and protein, but there is no recommendation for the prescription of micronutrients. Micronutrients may be associated with adverse clinical outcomes, such as length of stay, deterioration of nutritional status and nosocomial infection, as they are involved in the attenuation of oxidative stress, promoting the active state of antioxidant enzymes, and regulating cell dysfunction. That is, higher intake of micronutrients may be associated with decreased development of adverse clinical outcomes, such as reduction of the length of stay in the pediatric intensive care unit (PICU).

Aim: To describe the intake of micronutrients (copper, zinc, selenium, vitamin C, vitamin E and vitamin D), to assess the factors associated with the inadequacy of the intake of micronutrients and to evaluate the association of micronutrients intake with prolonged PICU stay and other clinical outcomes in critically ill children on enteral nutrition (EN).

Methods: Secondary analysis of the multicenter prospective cohort study PICU-ScREEN (Pediatric intensive care unit score of risk for early prediction of nutritional deterioration), covering 8 PICUs from 4 Brazilian regions. Critically ill children, between 1 month and 17 years and 11 months of age, of both sexes, on mechanical ventilation (MV), who received exclusive EN, at some point, in the first 4 days of hospitalization, were included. Demographic and clinical data such as the presence of complex chronic condition (CCC), pediatric index of mortality-2 (PIM-2), undernutrition at admission and fluid balance were collected. Weight, height and mid-upper arm circumference was measured within the first 72 hours of hospitalization and 7 days or at discharge, and z-scores of anthropometric indicators (weight-for-age, body mass index-for-age and mid-upper arm circumference-for-age) were calculated. Serum albumin (g/dL) and C-reactive protein (CRP) (mg/dL) were evaluated on admission. Time to start EN, volume, energy, macronutrients and micronutrients (copper, zinc, selenium, vitamin C, vitamin E, and vitamin D), as well as the characteristics of the prescribed formulas, were evaluated. The intake of micronutrients was evaluated according to the recommendation of the reference values of the dietary reference intakes (DRI), from the recommendation of the estimated average requirement (EAR) or the adequate intake (AI), according to the age group and the sex of the patient. The primary outcome was prolonged PICU stay (≥ 14 days). Secondary outcomes were deterioration of nutritional status and presence of nosocomial

infection. Variables were described as median and interquartile range (IQR). Logistic regression, univariate and multivariate (adjusted for hospital, CCC, fluid overload in 4 days, sex, PIM-2, age and days of fasting prior to admission to the PICU) was performed, with data expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). It was considered significant $p < 0.05$.

Results: Two hundred and forty-two patients were included, with a median age of 8.49 months [IQR 2.79-32.00], 62.40% male, 84.30% clinical, 40.91% with CCC and median PIM-2 of 4.90% [IQR 1.75-9.95]. Most infant formulas (n=16) and enteral diets (n=18) prescribed were polymeric (68.75% of the formulas and 94.44% of the diets) and normocaloric (≤ 1.0 kcal/g). The median copper intake was 213.84 $\mu\text{g/day}$ [IQR 177.55-234.83] and 71.37% of the patients did not meet the recommendation. The median zinc intake was 2.73 mg/day [IQR 2.28-3.20] and 36.10% of the patients did not meet the recommendation. Also, the median intake of selenium was 7.51 $\mu\text{g/day}$ [IQR 6.38-8.91] and no patient met the recommendation. The median intake of vitamin C was 37.04 mg/day [IQR 30.17-42.98] and 44.63% of the patients did not meet the recommendation. The median intake of vitamin E was 4.47 mg/day [IQR 3.75-4.68] and 59.09% of the patients did not meet the recommendation. For vitamin D, the median intake was 4.38 $\mu\text{g/day}$ [IQR 3.42-5.15] and only 1 patient reached the recommendation. In the multivariate logistic analysis, it was observed that being 12 months old or older, not being malnourished on admission to the PICU, and receiving enteral diets were associated with inadequate intake of copper, zinc, vitamin C, and vitamin E. Furthermore, the intake or inadequate intake of micronutrients were not associated with the adverse clinical outcomes.

Conclusions: There is a high prevalence of inadequate intake of copper, selenium, vitamin E, and vitamin D in the first four days of admission to the PICU. Among the factors associated with micronutrients inadequacy, age ≥ 12 months and receiving enteral diets can be highlighted. The intake, as well as the inadequacy of intake of micronutrients, were not associated with any of the clinical outcomes evaluated. More studies with critically ill children are needed to investigate the association of micronutrient intake with clinical outcomes, in addition to the elaboration and definition of recommendations about the prescription of micronutrients for critically ill children.

Key words: vitamins; trace elements; enteral nutrition; intensive care unit; pediatrics; length of stay.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Estresse metabólico, conseqüentes alterações e possível influência de micronutrientes no paciente pediátrico grave..... | 29 |
| Figura 2: Modelo conceitual da dissertação..... | 51 |
| Figura 3: Passo a passo da análise dos micronutrientes. | 61 |
| | |
| Figura 1 (Artigo): Fluxograma de recrutamento dos pacientes pediátricos graves admitidos na unidade de terapia intensiva pediátrica. | 84 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|-----|
| Quadro 1: Concentração sanguínea de cobre, zinco e selênio em pacientes pediátricos graves e associação com desfechos clínicos..... | 34 |
| Quadro 2: Concentração sanguínea de vitamina C, vitamina E e vitamina D em pacientes pediátricos graves e associação com desfechos clínicos. | 39 |
| Quadro 3: Diretrizes para prescrição de terapia nutricional, energia e macronutrientes para pacientes pediátricos graves. | 41 |
| Quadro 4: Oferta de cobre, zinco e selênio, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves..... | 46 |
| Quadro 5: Oferta de vitamina C, vitamina E e vitamina D, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves. | 49 |
| Quadro suplementar 1 (Dissertação): Oferta de energia e macronutrientes, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves, e associação com desfechos clínicos..... | 114 |
| | |
| Quadro suplementar 1 (Artigo): Composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais prescritas aos pacientes pediátricos graves (n=34). | 95 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| Tabela 1 (Dissertação): Valores de referência EAR e AI utilizados para cada micronutriente..... | 62 |
| Tabela 1 (Artigo): Caracterização de pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva, em unidade de terapia intensiva pediátrica (n=242)..... | 85 |
| Tabela 2 (Artigo): Composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais ofertadas aos pacientes pediátricos graves em nutrição enteral exclusiva (n=34). | 86 |
| Tabela 3 (Artigo): Prescrição e oferta de energia, macronutrientes e micronutrientes e percentual de pacientes que não atingiram a adequação de micronutrientes, via terapia de nutrição enteral exclusiva, em pacientes pediátricos graves em unidade de terapia intensiva pediátrica (n=242). | 87 |
| Tabela 4 (Artigo): Análise logística multivariada de fatores associados com a inadequação da oferta de cobre e zinco, em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=241). | 89 |
| Tabela 5 (Artigo): Análise logística multivariada de fatores associados com a inadequação da oferta de vitamina C e vitamina E, em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242)..... | 91 |
| Tabela 6 (Artigo): Análise logística multivariada da associação da média da oferta de micronutrientes, em 4 dias de internação, com internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242). | 93 |
| Tabela 7 (Artigo): Análise logística multivariada da associação da inadequação da média de oferta de micronutrientes, em 4 dias de internação, com internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242). | 94 |
| Tabela suplementar 1 (Artigo): Características das unidades de terapia intensiva pediátricas participantes do estudo PICU-ScREEN (n=8). | 103 |
| Tabela suplementar 2 (Artigo): Análise logística bivariada de fatores associados com internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado | |

nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242). 100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------------------------|---|
| AAS | Espectroscopia de absorção atômica |
| AI | <i>Adequate Intake</i> |
| AOX | Antioxidante |
| ASPEN | <i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i> |
| ATP | Trifosfato de adenosina |
| AUC | <i>Area Under the Curve</i> |
| CAT | Catalase |
| CB | Circunferência do braço |
| CB/I | Circunferência do braço-para-a-idade |
| CFM | Conselho Federal de Medicina |
| CHO | Carboidrato |
| CL-EM/EM | Cromatografia líquida - espectrometria de massa em tandem |
| Cu | Cobre |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| DP | Desvio-padrão |
| DRI | <i>Dietary Reference Intake</i> |
| EAR | <i>Estimated Average Requirement</i> |
| EROs | Espécies reativas de oxigênio |
| ERN | Espécies reativas de nitrogênio |
| ESPGHAN | <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> |
| ESPNIC | <i>European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care</i> |
| GEB | Gasto energético basal |
| GPx | Glutathione peroxidase |
| HPLC | Cromatografia líquida de alta eficiência |
| HOCl | Ácido hipocloroso |
| H ₂ O | Água |
| H ₂ O ₂ | Peróxido de hidrogênio |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| IC | Intervalo de Confiança |

| | |
|-----------------------------|---|
| ICP-AES | Espectrometria de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado |
| ICP-MS | Espectrometria de massa de plasma acoplada indutivamente em setor |
| IL | Interleucina |
| iNOS | Óxido nítrico sintase reduzida |
| IQR | Intervalo interquartil |
| IRAS | Infecções relacionadas à assistência à saúde |
| LIP | Lipídio |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IMC/I | Índice de massa corporal-para-idade |
| NA | Não avaliado |
| ND | Não descrito |
| NO | Óxido nítrico |
| iNOS | Óxido nítrico sintetase induzível |
| NFκB | Fator nuclear kappa B |
| Nrf-2 | Fator nuclear eritróide-2 |
| O ₂ | Oxigênio |
| O ₂ ⁻ | Superóxido |
| OH | Hidroxila |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ONOO ⁻ | Peroxinitrito |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| OX | Oxidante |
| P/I | Peso-para-idade |
| PCR | Proteína C-reativa |
| PELOD | <i>Pediatric logistic organ dysfunction</i> |
| PIM | <i>Pediatric Index of Mortality</i> |
| PRISM | <i>Pediatric Risk of Mortality</i> |
| PTN | Proteína |
| RO | Alcoxil |
| RO ₂ | Peroxil |
| ROC | <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| Se | Selênio |

| | |
|---------------|--|
| SNC | Sistema nervoso central |
| SNS | Sistema nervoso simpático |
| SOD | Superóxido dismutase |
| TALE | Termo de assentimento livre e esclarecido |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TMB | Taxa metabólica basal |
| TN | Terapia nutricional |
| TNE | Terapia de nutrição enteral |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral-alfa |
| TNP | Terapia de nutrição parenteral |
| UTI | Unidade de terapia intensiva |
| UTIP | Unidade de terapia intensiva pediátrica |
| VAP | Pneumonia associada ao ventilador |
| VCT | Valor calórico total |
| VDR | Receptor da vitamina D |
| VM | Ventilação mecânica |
| VO | Via oral |
| Zn | Zinco |

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| 1 INTRODUÇÃO | 22 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 25 |
| 2.1 PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE E DESFECHOS CLÍNICOS | 25 |
| 2.2 ESTRESSE METABÓLICO NO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE | 26 |
| 2.2.1 Alterações no metabolismo de micronutrientes | 31 |
| 2.3 TERAPIA NUTRICIONAL | 40 |
| 2.3.1 Recomendações nutricionais | 40 |
| 2.3.2 Recomendações de micronutrientes | 43 |
| 2.3.3 Oferta da terapia nutricional para pacientes pediátricos graves | 44 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 50 |
| 4 OBJETIVOS | 52 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL | 52 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 52 |
| 5 HIPÓTESES | 53 |
| 6 MÉTODOS | 54 |
| 6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO | 54 |
| 6.2 DESCRIÇÃO DOS LOCAIS DO ESTUDO | 54 |
| 6.3 AMOSTRA | 54 |
| 6.4 PROCESSO DE COLETA DE DADOS | 55 |
| 6.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO | 55 |
| 6.5.1 Características demográficas e clínicas | 55 |
| 6.5.2 Avaliação do estado nutricional | 56 |
| 6.5.3 Avaliação laboratorial | 57 |
| 6.5.4 Terapia nutricional | 57 |
| 6.5.5 Desfechos | 61 |
| 6.6 ANÁLISE DE DADOS | 61 |
| 6.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA | 62 |
| 7 RESULTADOS | 64 |
| 7.1 ARTIGO | 64 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 102 |
| REFERÊNCIAS | 102 |
| APÊNDICES | 1143 |
| APÊNDICE 1 | 1143 |
| APÊNDICE 2 | 114 |

| | |
|---------------------|------------|
| ANEXOS | 120 |
| ANEXO 1 | 121 |
| ANEXO 2 | 125 |
| ANEXO 3 | 12530 |
| ANEXO 4 | 1252 |

1 INTRODUÇÃO

O paciente pediátrico grave é aquele com comprometimento de sistemas fisiológicos, gerando necessidade de assistência contínua (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Dentre as causas de admissão que acometem o paciente pediátrico grave na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), destaca-se a falência respiratória como a mais predominante (VALLA et al., 2019; ARIAS LOPEZ et al., 2015). Esta implica em aumento na necessidade e do tempo em uso de ventilação mecânica (VM) invasiva (DOMICO et al., 2012) e aumento no tempo de internação na UTIP. Como consequência, há maior risco do desenvolvimento de infecção nosocomial (HAWKINS et al., 2018), que leva ao aumento no tempo de internação hospitalar (CHARLES et al., 2014).

Na fase aguda da doença grave, ocorre aumento na produção de peróxidos lipídicos, intensificando danos aos órgãos (KYLE et al., 2005) e liberação acentuada de cortisol (BERGHE; ZEGHER; BOUILLON, 1998), no intuito de aumentar o catabolismo das reservas endógenas de macronutrientes, para gerar substratos energéticos para a célula (MARCHIONI et al., 2015). Dentre alterações comuns no paciente pediátrico grave pode-se citar o estresse metabólico, caracterizado por alterações neuro-imuno-endócrinas (JOOSTEN; KERKLAAN; VERBRUGGEN, 2016). Uma explosão oxidativa ocorre induzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (GOLUCCI et al., 2018; KIM; CHA; SURH, 2010). Esse fato estimula a perda de peso, lipólise e proteólise (PREISER et al., 2014). A inflamação persistente no paciente grave ocasiona aumento no tempo de internação hospitalar, aumento da incidência de infecção, má cicatrização de feridas, ventilação prolongada, deterioração do estado nutricional e mortalidade (JUSTICE et al., 2018).

Na fase de estabilização da doença grave ocorre normalização das alterações neuro-imuno-endócrinas (JOOSTEN; KERKLAAN; VERBRUGGEN, 2016). No entanto, se não houver resolução da inflamação na fase aguda da doença grave, pode haver indução a complicações de longo prazo em pacientes graves (MOONEN; VAN ZANTEN, 2020). Essas complicações podem ser favorecidas por dois fatores, a gravidade da inflamação e falha na resolução da inflamação. Isto é, pode haver progressão do paciente para a fase crônica da doença grave (MARCHIONI et al., 2015), intensificando os desfechos clínicos desfavoráveis.

Todas essas alterações bioquímicas desencadeiam o desequilíbrio redox, com produção exacerbada de espécies químicas oxidantes, como as espécies reativas de

oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERN), em detrimento da baixa produção de antioxidantes, como as enzimas glutathiona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) (REDDELL; COTTON, 2012; ANDRADES et al., 2011; CRIMI et al., 2006). As EROs liberadas durante a resposta inflamatória podem reduzir as concentrações plasmáticas de micronutrientes (MEHTA, 2018). Observa-se que concentrações adequadas de micronutrientes estão associadas com diminuição no tempo em VM invasiva e com diminuição do tempo de internação na UTIP (LEITE et al., 2015).

Alguns micronutrientes atuam como cofatores de enzimas antioxidantes, como o cobre (HORDYJEWSKA; POPIOLEK; KOCOT, 2014), zinco (FUKAI; USHIO-FUKAI, 2011) e selênio (BLOOS et al., 2016) ainda, podem atuar como antioxidantes não-enzimáticos, como a vitamina C (WINTERGERST; MAGGINI; HORNIG, 2006) e a vitamina E (MIYAZAWA et al., 2019). Além disso, a vitamina D, considerada hormônio, pode atenuar a inflamação sistêmica (WIMALAWANSA, 2019).

Desta maneira, a oferta adequada de micronutrientes pode atenuar o estresse oxidativo. No entanto, embora as diretrizes de terapia nutricional (TN) para os pacientes pediátricos graves tenham recomendações quanto à prescrição de energia e proteína (TUME et al., 2020; MEHTA et al., 2017; LEE et al., 2016), não há recomendação para micronutrientes específicos para pacientes pediátricos graves (MARINO et al., 2020).

Em estudo com pacientes pediátricos graves, a recomendação média estimada (EAR - Do inglês: *estimated average requirement*), não foi atingida para selênio, zinco e vitamina D. Em pacientes pediátricos graves com idade inferior a um ano, a desnutrição na admissão da UTIP está associada com a oferta inadequada de zinco e vitamina D (DOS REIS SANTOS et al., 2016). No entanto, mais estudos devem ser realizados a fim de explorar o impacto da adequação da oferta de micronutrientes específicos sob desfechos clínicos (ZEMRANI; BINES, 2020).

Observa-se que a oferta inadequada de energia e proteína corrobora para o aumento do catabolismo proteico, a disfunção mitocondrial e, conseqüentemente com a deterioração do estado nutricional, aumento da morbidade (infecções, ventilação mecânica prolongada e recuperação tardia) e mortalidade e desfechos clínicos desfavoráveis (MERKER et al., 2020; TUME et al., 2020; CARVALHAL et al., 2019; LEROUE et al., 2017). Entretanto, ainda há poucos estudos que avaliaram a associação da oferta de micronutrientes com desfechos.

Assim sendo, por meio de uma coorte multicêntrica, justifica-se a necessidade de descrever a oferta de micronutrientes, avaliar os fatores associados com a inadequação da

oferta dos micronutrientes e, avaliar a associação da oferta de micronutrientes com internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, em pacientes pediátricos graves. Espera-se gerar contribuição ao tratamento do paciente pediátrico grave, ressaltando a importância da oferta adequada de micronutrientes e intensificando a necessidade da elaboração e definição de recomendações quanto à prescrição de micronutrientes para o paciente pediátrico grave.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE E DESFECHOS CLÍNICOS

O paciente grave é aquele com comprometimento de um ou mais dos principais sistemas fisiológicos, o que conseqüentemente gera perda em auto regulação, necessitando de assistência contínua (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). De acordo com a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 2.156/2016, o paciente grave pode ser descrito como aquele que apresenta instabilidade de um ou mais sistemas orgânicos, com risco de morte. Isto é, pacientes que necessitam de suporte para disfunções orgânicas e monitoração intensiva.

Para que esse paciente receba tratamento adequado, a fim de minimizar as conseqüências do quadro clínico grave, existem as Unidades de Terapia Intensiva (UTI), que são áreas críticas destinadas à internação de pacientes graves, que requerem atenção profissional especializada de forma contínua, materiais específicos e tecnologias necessárias ao diagnóstico, monitoração e terapia. Dentre as diferentes subdivisões da UTI, há aquela direcionada à atenção do paciente pediátrico grave, denominada de Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), sendo esta UTI destinada à assistência de pacientes com idade de 29 dias a 14 ou 18 anos e, esse limite de faixa etária definido de acordo com as rotinas da instituição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Assim, existem formas de mensurar a gravidade da doença e do estado no qual se encontra o paciente pediátrico. Para isso, existem escores de gravidade ou índices prognóstico, que refletem o grau de disfunção orgânica do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Esses escores são aplicados na admissão do paciente para permitir melhor direcionamento ao tratamento, além de comparar a mortalidade estimada em porcentagem com a mortalidade observada (POLLACK et al., 1994). Dentre os escores para o paciente pediátrico grave podemos citar o Risco Pediátrico de Mortalidade (PRISM - Do inglês: *Pediatric Risk of Mortality*) (POLLACK; RUTTIMANN; GETSON, 1988), bem como a nova versão, PRISM IV (POLLACK et al., 2016). Outro escore também utilizado para o paciente pediátrico grave é o Índice Pediátrico de Mortalidade (PIM - Do inglês: *Pediatric Index of Mortality*) (MILLER et al., 2017; SHANN et al., 1997) bem como outras versões, o PIM-2 (SLATER; SHANN; PEARSON, 2003) e PIM-3 (STRANEY et al., 2013).

Dentre as causas de admissão na UTIP, destaca-se a falência respiratória. Em estudo europeu, com 579 pacientes pediátricos graves, o motivo de admissão predominante foi a falência respiratória (53,2%) (VALLA et al., 2019). Da mesma forma, em estudo multicêntrico da América Latina, com 7391 pacientes pediátricos graves, o motivo de admissão predominante foi também a falência respiratória (36,23%) (ARIAS LOPEZ et al., 2015).

A falência respiratória é uma das complicações predominantes em pacientes pediátricos graves que prejudica a oxigenação, induzindo inflamação e infecção (DUAN; BAI, 2020). Assim, a falência respiratória implica em aumento da necessidade de ventilação mecânica (VM) (DOMICO et al., 2012). Pacientes pediátricos graves em uso de VM apresentam maior propensão ao desenvolvimento de infecção nosocomial (HAWKINS et al., 2018), principalmente de pneumonia associada à ventilação (VAP), condição comum e que induz ao aumento no tempo de internação na UTIP (CHARLES et al., 2014). Esses fatores comprometem o paciente grave de forma cognitiva e funcional a longo prazo, estando associados com aumento no tempo de internação hospitalar, aumento da incidência de infecção, má cicatrização de feridas, ventilação prolongada, deterioração do estado nutricional e mortalidade (JUSTICE et al., 2018).

2.2 ESTRESSE METABÓLICO NO PACIENTE PEDIÁTRICO GRAVE

Na presença de doença grave e/ou lesão tecidual ocorre o estresse metabólico, desencadeado por uma cascata inflamatória (MEHTA; SMALLWOOD; GRAHAM, 2014) que envolve alterações neuro-imuno-endócrinas (JOOSTEN; KERKLAAN; VERBRUGGEN, 2016). As reações inflamatórias ocorridas, a partir do intenso estresse metabólico em que o paciente pediátrico grave se encontra, podem ocasionar perda da integridade da mucosa intestinal. Isso, por consequência, pode diminuir a absorção de nutrientes essenciais ao organismo, além de aumentar o estresse oxidativo e piorar o quadro clínico do paciente (RECH et al., 2014). Também, concentrações plasmáticas elevadas de lactato e glicemia são indicadores de mudanças no metabolismo de pacientes graves (WESSELINK et al., 2019).

Esses fatos correspondem à fase inicial da inflamação da doença grave, conhecida como aguda (DELSOGLIO et al., 2019). Nessa fase ocorre aumento na produção de peróxidos lipídicos, o que possivelmente contribui para a perpetuação de danos aos órgãos (KYLE et al., 2005). O estresse metabólico ocorre na presença de agente agressor, com sinalização ao sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso simpático (SNS) e ao

eixo hipotalâmico-hipófise, ocasionando alterações inflamatórias e imunológicas. O SNS está relacionado com o controle rápido da maioria dos órgãos do corpo, ativando-se em situações de tensão e estresse, por meio dos receptores adrenérgicos (PREISER et al., 2014). O mecanismo de ação de epinefrina consiste na glicogenólise e degradação de ácidos graxos para serem usados como fonte energética imediata (DIENEL; CRUZ, 2016).

Posteriormente, no sistema endócrino, por meio da ativação da glândula adeno-hipófise, ocorre a liberação de alguns hormônios, destacando-se o cortisol (BERGHE; ZEGHER; BOUILLON, 1998), com objetivo de aumentar o catabolismo das reservas endógenas de proteína, carboidrato e lipídio, a fim de disponibilizar substratos energéticos (MARCHIONI et al., 2015). Na fase aguda da doença grave, as reservas circulantes de glicose e glicogênio são rapidamente extenuadas, visto que, a glicose é o principal substrato energético utilizado. Ocorre assim, a utilização rápida de glicogênio, com alta produção endógena de glicose (WATFORD, 2005). Como consequência, a cetogênese, gliconeogênese hepática e a oxidação dos ácidos graxos tornam-se a principal fonte de energia (DE COSMI et al., 2017).

Uma explosão oxidativa acontece com ativação de células fagocitárias do sistema imunológico, principalmente macrófagos (ABILÉS et al., 2006; RITTER et al., 2003). A ativação de macrófagos induz sequencialmente a liberação de citocinas mediadoras da resposta inflamatória e proteínas de fase aguda, incluindo elevada secreção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 1 e IL-6 (GOLUCCI et al., 2018; KIM; CHA; SURH, 2010). O aumento da circulação de citocinas pró-inflamatórias induzem os leucócitos a manter o estado inflamatório (GALLEY, 2011). Como consequência da liberação de citocinas, há a perda de peso, lipólise, proteólise, febre e letargia (PREISER et al., 2014).

Durante a doença grave, alterações bioquímicas levam ao desequilíbrio no sistema redox, formando um estado oxidante, que intensifica os eventos inflamatórios (ANDRADES et al., 2011). Esse desequilíbrio ocorre devido a produção exacerbada de espécies químicas oxidantes em detrimento da baixa produção de antioxidantes protetores e enzimas eliminadoras que visam a remoção dos oxidantes (CRIMI et al., 2006), objetivando reduzir o dano celular (DUAN; BAI, 2020). Cabe ressaltar que a oferta de dieta adequada pode modular o equilíbrio oxidante/antioxidante, minimizando as consequências do desequilíbrio redox (VETRANI et al., 2013). Dentre as espécies químicas oxidantes produzidas em excesso estão as espécies reativas de nitrogênio (ERN)

e as espécies reativas de oxigênio (EROs) (REDDELL; COTTON, 2012). Essas são geradas durante a respiração mitocondrial e fagocitose, como subprodutos da redução incompleta de quatro elétrons do oxigênio molecular na água durante o processo de produção de trifosfato de adenosina (ATP) (GALLEY, 2011; VAN BERLO et al., 2010). As EROs são derivadas de pequenas moléculas provindas de oxigênio, incluindo radicais ânion superóxido (O_2^-), hidroxil (OH), peroxil (RO_2) e alcoxil (RO) e alguns não-radicais que são agentes oxidantes e/ou são facilmente convertidos em radicais, como ácido hipocloroso (HOCl) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (BEDARD; KRAUSE, 2007). A produção excessiva de EROs contribui para a manutenção do processo inflamatório e está envolvida na ativação do fator nuclear kappa B ($NF\kappa B$), possibilitando a translocação do $NF\kappa B$ para dentro do núcleo, que por sua vez, induz a transcrição de diversos mediadores inflamatórios, tais como $TNF-\alpha$, IL-1 e IL-6 (HUSSAIN et al., 2016; KIM et al., 2009).

A intensificação do estado oxidante está associada às concentrações plasmáticas e teciduais diminuídas de antioxidantes, de ATP mitocondrial e presença de lipídios oxidados (BERGER; CHIOLÉRO, 2007). Esse fato gera falha em manter níveis intracelulares de ATP que pode prejudicar a função normal de células e órgãos (BOSMANN; WARD, 2013). Atualmente, o estresse oxidativo está sendo considerado importante componente da doença grave, pois evidencia mau prognóstico em pacientes de UTI (MARGARITELIS et al., 2020). Na doença grave, devido à disfunção celular, o transporte de elétrons mitocondriais se torna progressivamente defeituoso, causando acúmulo de EROs nas mitocôndrias. Alterações na função mitocondrial são associadas à gravidade da doença, com indução às complicações de curto e longo prazo em pacientes graves. Essas alterações geram consequências na terapia nutricional (TN) nas diferentes fases da doença grave (MOONEN; VAN ZANTEN, 2020). A conversão de lipídios em ATP, para gerar substrato energético, requer grandes quantidades de oxigênio e mitocôndrias funcionais. No entanto, pode haver comprometimento nesse processo em decorrência da disfunção mitocondrial (TAPPY et al., 1998). Todos esses fatores anteriormente mencionados podem ser elucidados na Figura 1.

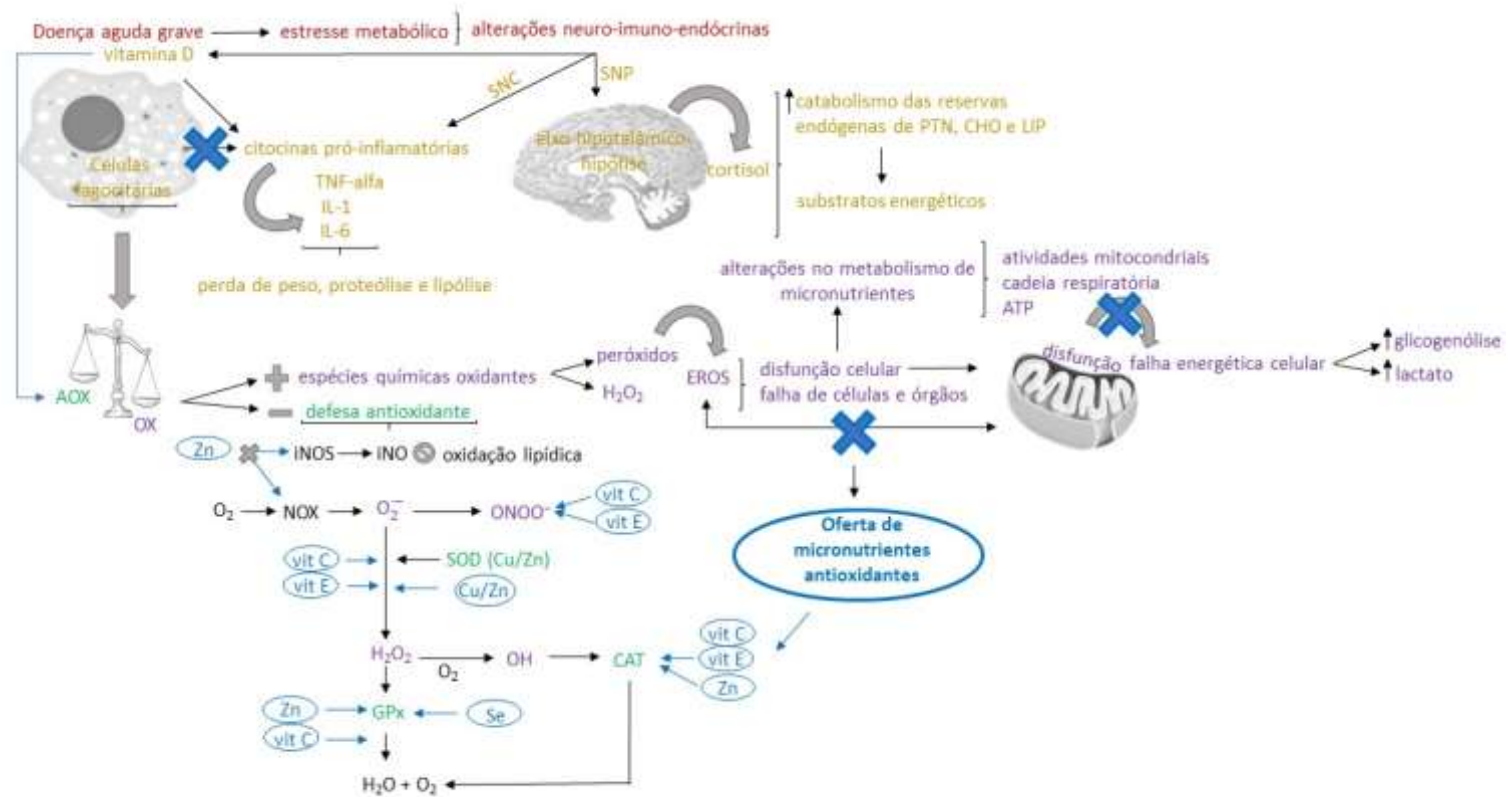


Figura 1: Estresse metabólico, consequentes alterações e possível influência de micronutrientes no paciente pediátrico grave. **Legenda:** SNC: sistema nervoso central; SNP: sistema nervoso periférico; PTN: proteína; CHO: carboidrato; LIP: lipídio; TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; AOX: antioxidante; OX: oxidante; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; EROS: espécies reativas de oxigênio; ATP: trifosfato de adenosina; Zn: zinco; iNOS: óxido nítrico sintase induzida; NO: óxido nítrico; O₂: oxigênio; ONOO⁻: peroxinitrito; vit C: vitamina C; vit E: vitamina E; Cu: cobre; SOD: superóxido dismutase; OH: hidroxila; CAT: catalase; H₂O: água; Se: selênio; GPx: glutatona peroxidase. **Fonte:** elaborado pela autora.

A resolução da doença grave na fase aguda resulta na restauração da atividade neuro-imuno-endócrina. Durante o processo de resolução, inicialmente ocorre a fase de estabilização, no qual as concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias são substancialmente diminuídas. No entanto, a função das células imunes permanece afetada, apresentando-se por meio de alterações persistentes na expressão de glicoproteínas (JOOSTEN; KERKLAAN; VERBRUGGEN, 2016). Posteriormente, há normalização das alterações neuro-imuno-endócrinas e metabólicas do paciente pediátrico grave. Também, as concentrações hormonais vão gradualmente retornando ao normal e há aumento do anabolismo, sendo que o foco da TN durante os dois estágios deve ser a restauração da massa magra do paciente (JOOSTEN; KERKLAAN; VERBRUGGEN, 2016).

No entanto, se não houver resolução da doença grave na fase aguda, pode haver progressão do paciente para a fase crônica da doença grave, que pode ser favorecida por dois fatores: (1) gravidade da inflamação durante a fase aguda e (2) falha na resolução da inflamação (MARCHIONI et al., 2015). A definição de paciente pediátrico grave crônico pode ser feita por diferentes critérios: (1) paciente que possui tempo de internação na UTIP igual ou superior a 14 dias consecutivos e ≥ 2 internações na UTIP dentro de 12 meses; bem como (2) paciente que apresenta dependência contínua de uma ou mais formas de manutenção de funções vitais, como por exemplo, traqueostomia, VM, gastrostomia, ou persistente envolvimento de múltiplos órgãos vitais (HAWKINS et al., 2018; SHAPIRO et al., 2017).

Alterações endócrinas e inflamação prolongada podem causar miopatia, importante fator de risco para desfecho clínico desfavorável em pacientes pediátricos graves e alterações na composição corporal, incluindo perda de massa magra, com consequente fraqueza muscular (REDDELL; COTTON, 2012).

Durante a fase crônica, as concentrações plasmáticas de hormônios periféricos diminuem, enquanto persiste a resistência aos efeitos de cortisol. Sob condições fisiológicas normais, o aumento na concentração de glicose estimula a secreção de insulina, que, por sua vez, suprime a lipólise e estimula a captação de glicose em diferentes tecidos, incluindo músculos. No entanto, durante a doença grave, essa relação inversa normal entre ácidos graxos e disponibilidade de glicose é prejudicada (GALLEY, 2011). Essas mudanças acabam afetando de forma substancial o metabolismo de energia, macro e micronutrientes (PREISER et al., 2014). Assim, interferem na absorção, metabolismo intracelular e oxidação de substratos. As consequências clínicas para o

estresse metabólico incluem principalmente o catabolismo proteico, com desenvolvimento de hiperglicemia, hiperinsulinemia, perda de massa muscular, balanço nitrogenado negativo e desnutrição (PREISER et al., 2014).

2.2.1 Alterações no metabolismo de micronutrientes

Os micronutrientes são essenciais em diversas etapas do estresse metabólico, incluindo atuação em atividades mitocondriais, cadeia respiratória, geração de ATP e sinalização celular (BERGER, 2020). A disfunção mitocondrial aumenta a produção de EROs e está relacionada à inibição da transferência de ATP, levando à falha energética celular, podendo danificar vários componentes da organela (BERGER, 2020). Visto isso, são necessários antioxidantes, visando tanto à manutenção da função mitocondrial, com sobrevivência das organelas e células, quanto à minimização do desequilíbrio redox. Vários micronutrientes atuam com função antioxidante, exercendo-a de três formas: (1) Cobre, zinco e selênio agem como cofatores das enzimas antioxidantes GPx, SOD e CAT (CRESPO et al., 2008); (2) Já a vitamina C e vitamina E agem por meio de moléculas antioxidantes não enzimáticas, no qual atuam como doadores ou receptores de elétrons (GONZÁLEZ-GALLEGÓ et al., 2010); (3) E, a vitamina D age como hormônio controlador do estresse metabólico (HEANEY, 2008; WIMALAWANSA, 2019).

Na fase aguda da doença grave, pode-se citar alguns fatores que estão envolvidos na baixa concentração de micronutrientes, como: (1) redistribuição pela circulação para tecidos e órgãos; (2) perdas por exsudatos ou estomas; (3) baixa concentração de cofatores enzimáticos que se deve ao aumento das necessidades nessa fase da doença grave; (4) baixa concentração devido às doenças pré-existentes (MARINO et al., 2020; CASAER; BELLOMO, 2019; FLARING; FINKEL, 2009). Baixas concentrações de micronutrientes podem afetar negativamente a bioenergética mitocondrial (GOMEZ-CABRERA et al., 2008). Isso ocorre porque as EROs liberadas durante a resposta inflamatória podem causar redução nas concentrações plasmáticas de micronutrientes nos pacientes graves (MEHTA, 2018). No entanto, as necessidades nutricionais durante a doença grave, em pacientes pediátricos, não estão totalmente definidas (MARINO et al., 2020), uma vez que poucos estudos são realizados em pacientes graves (WESSELINK et al., 2019).

O cobre é necessário para a via redox, agindo como cofator catalítico na química redox, ou seja, o cobre liga-se a enzima SOD para promover o estado ativo da enzima (BERGER, 2020) e consequentemente, regular a função mitocondrial, podendo atuar em

conjunto com o zinco (FUKAI; USHIO-FUKAI, 2011). O cobre também atua na produção de energia, metabolismo de glicose e colesterol. Na doença grave, a inflamação provoca a estimulação excessiva de óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) e formação de óxido nítrico, causando assim maior produção de radicais superóxidos. No entanto, a enzima SOD em concentração aumentada, minimiza a produção desses superóxidos. A deficiência de cobre pode gerar consequências, como alterações na produção de energia, glicose e colesterol, aumento no dano oxidativo, além de efeitos persistentes no sistema imunológico (HORDYJEWSKA; POPIOLEK; KOCOT, 2014).

O zinco é o oligoelemento que está envolvido em várias funções: (1) aumento da atividade das enzimas antioxidantes SOD, GPx e CAT; (2) atua como cofator da enzima antioxidante SOD a fim de regular a função mitocondrial, podendo atuar em conjunto com o cobre (FUKAI; USHIO-FUKAI, 2011), (3) inibe enzimas pró-oxidantes; (4) compete com metais de transição, como o ferro, inibindo a reação de Fenton, isto é, impedindo o ferro de catalisar a formação de radicais livres, o que por consequência, inibe a peroxidação lipídica (KOEKKOEK; VAN ZANTEN, 2016). Durante a fase aguda da doença grave, ocorre redistribuição de zinco em tecidos envolvidos na síntese proteica e proliferação de células imunes (SALEH; ABO EL FOTOH, 2018). Concentrações reduzidas de zinco prejudicam os mecanismos de defesa da imunidade inata, como a fagocitose por macrófagos (WINTERGERST; MAGGINI; HORNIG, 2006).

O selênio é um oligoelemento incorporado em mais de 30 selenoproteínas (NEGM et al., 2016), das quais 50% possuem atividade antioxidante. Muitos estudos estão sendo associados à terapêutica com altas concentrações de selênio, visto que esse participa ativamente na ação da enzima antioxidante GPx, e as concentrações sanguíneas desse mineral diminuem proporcionalmente à complexidade clínica (KOEKKOEK; VAN ZANTEN, 2016). O selênio, como cofator da GPx, tem a função de oxidar a glutatona, que é um tripeptídeo (glutamil-cisteinil-glicina), o que impede a oxidação dos ácidos graxos da membrana plasmática (BLOOS et al., 2016). A depleção nas concentrações de selênio está associada ao aumento na mortalidade. O aumento das concentrações de selênio pode atuar como terapia adjuvante, principalmente na sepse, pois colabora com a restauração da atividade da GPx, atenuando o estresse oxidativo (MANZANARES et al., 2011).

Em estudo de coorte brasileiro com 99 pacientes pediátricos graves, o aumento de 10 mg/L na concentração de selênio, na admissão, foi associado à diminuição no tempo em VM de 1,3 dias (Intervalo de confiança (IC) 95% 0,2-2,3; $p = 0,017$) e à diminuição

do tempo de internação na UTIP de 1,4 dias (IC 95% 0,5-2,3; $p < 0,01$) (LEITE et al., 2015). Em estudo de coorte europeu com 100 pacientes pediátricos graves, a concentração sanguínea mediana de selênio, na admissão, foi quase 40% menor em comparação ao grupo saudável, 0,38 mmol/L [Intervalo Interquartil (IQR) 0,29; 0,47] e 0,67 mmol/L [IQR 0,54; 0,77] ($p < 0,001$), respectivamente. Além disso, foi encontrada correlação significativa entre selênio e falência de órgãos, por meio do escore de disfunção orgânica logística pediátrica (PELOD-2 – Do inglês: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*), ($r = 0,40$, $p = 0,006$) (BROMAN et al., 2018). No Quadro 1 estão descritas as concentrações de cobre, zinco e selênio e associações com desfechos.

Quadro 1: Concentração sanguínea de cobre, zinco e selênio em pacientes pediátricos graves e associação com desfechos clínicos (continua).

| Autores Ano País | Delineamento Amostra | Critérios de Inclusão | Critérios de Exclusão | Método | Cobre | Selênio | Zinco | Desfechos |
|--------------------------------|--|--|---|---|---|---|--|-----------|
| Pacientes pediátricos | | | | | | | | |
| Broman et al 2018 Suécia | Coorte prospectiva N = 100 5 meses [0,1; 46] | <u>Internação UTIP</u> < 5 dias N = 54 <u>Internação UTIP</u> > 5 dias N = 46 | Expectativa de vida menor que dois dias, idade > 18 anos | <ul style="list-style-type: none"> • Sangue total • Coleta: admissão e dia 5 • Método: ICP- MS | NA | ($\mu\text{mol/mL}$): <ul style="list-style-type: none"> • UTIP > 5 dias: <u>Dia 1</u>: 0,36 [0,28; 0,52] <u>Dia 5</u>: 0,41 [0,36; 0,52] Aumento de 14% • p < 0,001 | NA | NA |
| Valla et al 2018 França | Transversal, de centro único N = 201 | <u>Estresse</u> <u>oxidativo grave</u> N = 51 5,3 anos [1,5; 13,3] <u>Estresse</u> <u>oxidativo</u> <u>moderado</u> N = 48 7,4 anos [1,1; 13] <u>Controle</u> N = 102 7,5 anos [2,4; 14,5] | Condição anterior que levasse a potencial deficiência de micronutriente, inclusive desnutrição | <ul style="list-style-type: none"> • Plasma • Coleta: em 48h • Método: <u>Selênio: AAS</u> <u>Cobre e Zinco:</u> ICP-AES | ($\mu\text{mol/L}$): <ul style="list-style-type: none"> • Controle 15,6 [13,6-18,9] • Moderado 15,1 [12,85-17,4] • Grave 13,6 [11,3-17] • p = 0,0148 | ($\mu\text{mol/L}$): <ul style="list-style-type: none"> • Controle (n = 99), 0,9 [0,8-1] • Moderado 0,70 [0,5-0,8] • Grave 0,6 [0,4-0,6] • p < 0,0001 | ($\mu\text{mol/L}$): <ul style="list-style-type: none"> • Controle 11,5 [10,7-12,5] • Moderado 7,15 [5,9-10,25] • Grave 7,2 [5,1-8,9] • p < 0,0001 | NA |

Quadro 1: Concentração sanguínea de cobre, zinco e selênio em pacientes pediátricos graves e associação com desfechos clínicos (continua).

| Autores Ano País | Delineamento Amostra | Critérios de Inclusão | Critérios de Exclusão | Método | Cobre | Selênio | Zinco | Desfechos |
|----------------------------------|---|---|--|--|--------------|--|--|---|
| Negm et al 2016 Egito | Prospectivo N = 80 (1 a 18 anos) | <u>Caso:</u> N = 50 <u>Controle:</u> N = 30 | Em uso de imunomoduladores, portadores de lesões traumáticas e readmitidos | <ul style="list-style-type: none"> • Soro • Coleta: admissão • Método: <u>Selênio:</u> ensaio colorimétrico <u>Zinco:</u> ensaio colorimétrico com base na quelatação | NA | ng/mL: <ul style="list-style-type: none"> • Caso: 143,0 [102,7; 170,7] • Controle: 142,0 [114,2; 164] | mg/mL: <ul style="list-style-type: none"> • Caso: 81,0 [39,7; 104] • Controle: 186,0 [147,7; 217] • p<0,001 | NA |
| Leite et al 2015 Brasil | Prospectivo, observacional N = 99 34 meses [9; 83] | Respostas inflamatórias sistêmicas e permaneceram por, pelo menos, 5 dias na UTIP | RN, com doenças renais ou hepáticas crônicas, internados por <24hs, morte encefálica e readmissões na UTIP | <ul style="list-style-type: none"> • Plasma • Coleta: admissão e dia 05 • Método: AAS | NA | <ul style="list-style-type: none"> • Admissão < 46 µg/L: N = 90 (90,9%) 23,4 µg/L [12; 30,8] • Dia 05 < 46µg/L: N = 82 (82,8%) 25,1 µg/L [16; 39] • p = 0,018 | NA | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Se (10 mg/L) x ↓ VM (1,3 dias; IC 95%, 0,2–2,3); p = 0,017 e ↓ tempo de internação UTIP (1,4 dias; IC 95%, (0,5–2,3); p < 0,01 |
| Iglesias et al 2014 Brasil | Prospectivo, observacional N = 173 34 meses [9; 90] | Resposta inflamatória sistêmica (SIRS) | Neonatos, com doenças renais ou hepáticas, internados <24h, morte encefálica e readmissões na UTIP | <ul style="list-style-type: none"> • Plasma • Coleta: admissão e dia 05 • Método: AAS | NA | µmol/L <ul style="list-style-type: none"> • Admissão: 0,30 [0,15; 0,39] • Dia 05 (n =99): 0,32 [0,20; 0,49] | NA | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Desnutrição x ↓ Se, dia 01 (2,05; IC 95% 1,07 – 3,90); p = 0,03 • ↑ Desnutrição x ↓ Se, dia 05 Se (1,88; IC 95% 1,05 – 3,39); p = 0,03 |

Quadro 1: Concentração sanguínea de cobre, zinco e selênio em pacientes pediátricos graves e associação com desfechos clínicos (conclusão).

| | | | | | | | | |
|----------------------------|--|--|--|--|--|----|--|--|
| Cvijanovich et al 2009 USA | Estudo piloto prospectivo N = 20 2,9 anos [0,7; 10,1] | UTI dentro de 24 horas; PRISM III > 5 | Se quantidade de sangue a ser removida fosse prejudicial ao paciente | <ul style="list-style-type: none"> • Plasma • Coleta: Dia 01 e 03 • Método: AAS | $\mu\text{g/dL}$: <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1 (n = 20): 77,2 (20,8) • Dia 3 (n = 15): 87,3 (22) | NA | $\mu\text{g/dL}$: <ul style="list-style-type: none"> • Dia 01 (n = 20): 43 (12) • Dia 03 (n = 15): 51 (18) | NA |
| Saner et al 2000 Turquia | Transversal Grupo sepse (n = 22): 3,56 meses \pm 2,79 Grupo controle (n = 11): 6,20 meses \pm 3,26 | ND | ND | <ul style="list-style-type: none"> • Soro • Coleta: Dia 01 • Método: AAS | $\mu\text{mol/L}$: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo sepse: 20,18 (5,39) • Grupo controle: 23,92 (5,67) | NA | $\mu\text{mol/L}$: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo sepse: 11,09 (4,73) • Grupo controle: 12,25 (2,82) | Mortalidade: <ul style="list-style-type: none"> • \leftrightarrow Zn • \leftrightarrow Cu |

Legenda: UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; Mediana: [IQR: intervalo interquartil]; ICP-MS: Espectrometria de massa de plasma acoplada indutivamente em setor; NA: não avaliado; AAS: espectroscopia de absorção atômica; ICP-AES: espectrometria de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado; Média: (DP/ \pm : desvio padrão); NP: nutrição parenteral; NE: nutrição enteral; PTN: proteína; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; RN: recém-nascido; Se: Selênio; VM: ventilação mecânica; h: horas; PRISM: risco pediátrico de mortalidade; ND: não descrito; \leftrightarrow : sem associação.

Fonte: elaborado pela autora.

A vitamina C pode ser classificada como um antioxidante não enzimático e doador de elétrons (AMREIN; OUDEMANS-VAN STRAATEN; BERGER, 2018), atuante por meio da forma redox, o ascorbato, que é um antioxidante fisiológico (BIESALSKI; MCGREGOR, 2007). O ascorbato é responsável por reduzir a produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e superóxido (O_2^-), inibindo a via de sinalização que leva à formação de compostos oxidantes. A vitamina C protege os neutrófilos das EROs geradas durante a fagocitose e minimiza danos oxidativos endógenos aos linfócitos (WINTERGERST; MAGGINI; HORNIG, 2006), além de ser essencial para lipídios (beta oxidação), metabolismo de proteínas, ácido desoxirribonucleico (DNA) e produção de ATP (BERGER, 2020).

Em estudo de coorte europeu com 201 pacientes pediátricos graves, observou-se que a concentração mediana de vitamina C plasmática em pacientes com condição de estresse oxidativo moderado foi de 39 $\mu\text{mol/L}$ (Intervalo interquartil [IQR]: 23; 50) ($n = 37$) e, nos com estresse oxidativo grave foi 23,5 $\mu\text{mol/L}$ (IQR: 14; 31,5) ($n = 44$) ($p < 0,0001$) (VALLA et al., 2018).

A vitamina E é a principal vitamina lipossolúvel com propriedade antioxidante do organismo. Atua por meio da forma redox alfa-tocoferol, que reage com o radical peroxil, reduzindo a formação de novos radicais livres, interrompendo a reação em cadeia. Isso, consequentemente, impede a oxidação lipídica na membrana celular (MIYAZAWA et al., 2019). No entanto, essa ação resulta na formação do radical tocoferoxil, que por ser instável, pode reagir com outro radical livre peroxil, induzindo o processo de oxidação lipídica. Todavia, o tocoferoxil pode ser reciclado de volta ao alfa-tocoferol na presença de ascorbato. Essa inter-relação vitamínica ocorre quando a vitamina C está em meio solúvel e regenera a vitamina E que está em meio lipossolúvel (TRABER, 2007).

Em estudo de coorte europeu com 201 pacientes pediátricos graves, as concentrações plasmáticas de vitamina E tiveram depleção significativa, enquanto a intensidade do estresse oxidativo aumentou ($p = 0,0006$). A concentração plasmática mediana de vitamina E em pacientes com estresse oxidativo moderado foi de 16,7 $\mu\text{mol/L}$ (IQR: 13,8; 21,12) e com estresse oxidativo grave foi de 13,88 $\mu\text{mol/L}$ (IQR: 10,42; 17,7) (VALLA et al., 2018).

A vitamina D é outra vitamina lipossolúvel que colabora na absorção de outros minerais, como cálcio e fósforo. O receptor da vitamina D (VDR) desempenha papel essencial na proteção das células, minimizando a respiração excessiva e a produção das EROs (RICCA et al., 2018). A vitamina D pode ser considerada um hormônio que age

em conjunto com várias vias de sinalização, de forma a influenciar uma variedade de ações celulares em todo o corpo (HEANEY, 2008). Assim, torna-se um dos principais controladores da inflamação sistêmica, estresse oxidativo e função respiratória mitocondrial (WIMALAWANSA, 2019). Evidências emergentes sugerem que a ação da vitamina D ocorre na atenuação do estresse oxidativo, por meio do aumento do fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide-2 (Nrf2). Também, a vitamina D atua na regulação positiva da expressão de genes que codificam enzimas antioxidantes, bem como na modulação das concentrações de EROs, por meio do controle de antioxidantes celulares (BERRIDGE, 2017; BERRIDGE, 2015; PEDRUZZI et al., 2012).

Além disso, a vitamina D está envolvida na promoção da secreção de insulina e tem ação reguladora da imunidade inata e adquirida (AMREIN; OUDEMANS-VAN STRAATEN; BERGER, 2018). Em estudo de coorte euro-asiático com 296 pacientes pediátricos graves, observou-se que aproximadamente 60% dos pacientes apresentavam concentração sérica de 25-hidroxivitamina D inferior a 20 ng/mL, caracterizada como deficiência de vitamina D (DANG et al., 2020; GIUSTINA et al., 2020). No Quadro 2 estão descritas as concentrações de vitamina C, vitamina E e vitamina D e associações com desfechos.

Quadro 2: Concentração sanguínea de vitamina C, vitamina E e vitamina D em pacientes pediátricos graves e associação com desfechos clínicos.

| Autores Ano País | Delineamento Amostra | Critérios de Inclusão | Critérios de Exclusão | Método | Vitamina Hidrossolúvel | Vitaminas Lipossolúveis | | Desfechos |
|-------------------------------|---|--|---|--|---|--|---|-----------|
| | | | | | Vitamina C | Vitamina E | Vitamina D | |
| Dang et al 2020 China | Estudo prospectivo de coorte observacional N = 327 20,5 meses [7; 56,5] | UTIP > 48 horas e com idade entre 1 mês e 14 anos | (1) UTIP pós- operatório; (2) uso de isoniazida e rifampicina e, ou tiveram epilepsia e usaram antiepiléticos (1 semana) | <ul style="list-style-type: none"> • Soro • Coleta: em 12h • Método: CL- EM/EM | NA | NA | 22,5 ng/mL [16,3; 31,8] <ul style="list-style-type: none"> • Status ≤ 30 ng/mL: n = 150 (45,9%) • Status ≤ 20 ng/mL: n = 116 (35,5%) • Status ≤ 15 ng/mL: n = 61 (18,6 %) | NA |
| Valla et al 2018 França | Prospectivo, transversal, observacional, de centro único N = 201 <u>Estresse oxidativo grave (>1 disfunção orgânica)</u> N = 51 5,3 anos [1,5; 13,3] <u>Estresse oxidativo moderado (=1 disfunção orgânica)</u> N = 48 7,4 anos [1,1; 13] <u>Controle</u> N = 102 7,5 anos [2,4; 14,5] | Crianças com idade entre 1 e 18 anos, com peso acima de 4 kg | Condição anterior que levasse a uma potencial deficiência de micronutrientes , inclusive as com desnutrição | <ul style="list-style-type: none"> • Plasma • Coleta: em 48h • Método: <u>Vitamina C:</u> HPLC - eletroquímica <u>Vitamina E:</u> HPLC - ultravioleta | Amostras não analisadas N = 35 (17%) μmol/L: <ul style="list-style-type: none"> • Controle (n = 85): 60 [45; 74] • Moderado (n = 37): 39 [23; 50] • Grave (n = 44): 23,5 [14; 31,5] • p < 0,0001 | μmol/L: <ul style="list-style-type: none"> • Controle (n = 101), 19,8 [17,9; 22,4] • Moderado (n = 48), 16,7 [13,8; 21,12] • Grave (n = 50), 13,88 [10,42; 17,7] • p = 0,0006 | NA | NA |

Legenda: UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; Mediana: [IQR: intervalo interquartil]; CL-EM/EM: cromatografia líquida - espectrometria de massa em tandem; NA: não avaliado; ↔: sem diferença significativa; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; Média: (DP/±: desvio padrão); ND: não descrito.

Fonte: elaborado pela autora.

2.3 TERAPIA NUTRICIONAL

2.3.1 Recomendações nutricionais

No paciente pediátrico grave, a TN é alterada conforme as fases da doença grave, podendo ser afetada pelo grau de desnutrição que o paciente apresenta. A deterioração do estado nutricional e os déficits de macronutrientes durante as fases da doença grave têm sido associados ao aumento da morbidade (infecções, VM prolongada e recuperação tardia), além do aumento da mortalidade (TUME et al., 2020).

Na fase agudado paciente pediátrico grave, deve-se iniciar a oferta de energia ao paciente o mais cedo possível e evoluir a quantidade gradualmente conforme tolerância (JOOSTEN; KERKLAAN; VERBRUGGEN, 2016). No entanto, deve-se ter cuidado em relação à hiperalimentação, devido aos danos que pode acarretar em pacientes pediátricos graves, especialmente durante a fase aguda (TUME et al., 2020).

Apesar da diretriz da Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN – Do inglês: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) (2017) fornecer somente recomendação de energia e de proteína, ao paciente pediátrico grave, objetivando balanço energético positivo e manutenção do anabolismo, ainda há controvérsias na literatura, bem como poucos estudos quanto ao suporte nutricional que deve ser infundido em cada fase da doença grave. Pode-se observar no Quadro 3, as recomendações nutricionais, por meio das diretrizes europeia, americana e asiática de energia e macronutrientes para o paciente pediátrico grave. No entanto, não há recomendações de micronutrientes para esse público-alvo.

Quadro 3: Diretrizes para prescrição de terapia nutricional, energia e macronutrientes para pacientes pediátricos graves.

| Diretriz Ano | Via Implementação TN | Energia | Proteína | Carboidrato | Lipídio | Micronutrientes | Observação |
|--|---|--|--|---|--|-----------------|--|
| Sociedade Europeia de Cuidados Intensivos Pediátricos e Neonatais (ESPNIC) 2020 | <u>NE:</u> Início precoce (24 h) <u>NP:</u> Esperar até uma semana pode ser considerada, independentemente do estado nutricional | <ul style="list-style-type: none"> • Calorimetria indireta • Equação - Schofield • Fase aguda: até TMB • Após a fase aguda: GEB, incluir atividade física e reabilitação | <ul style="list-style-type: none"> • NE e NP: 1,5 g/kg/d • Fase aguda: sem evidências para > 1,5 g/kg | <ul style="list-style-type: none"> • NE: ND • NP: evitar hipoglicemia e hiperglicemia | <ul style="list-style-type: none"> • NE: ND • NP: Emulsões lipídicas compostas, com ou sem óleo de peixe – consideradas no tratamento de primeira escolha - não exceder 3 g/kg/dia | ND | - |
| Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN) 2017 | <u>NE:</u> Início precoce (24-48 h) <u>NP:</u> Não se recomenda o início em 24 horas da admissão na UTIP | <ul style="list-style-type: none"> • Calorimetria indireta • Equação – Schofield sem fator injúria • Equação - OMS | <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão mínima: 1,5 g/kg/d | ND | ND | ND | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ proteína pode ser necessária (2-3 g/kg) • Não recomenda o uso de imunonutrição (selênio, cobre e zinco) em pacientes pediátricos graves |
| Consenso da Ásia-Pacífico e Oriente Médio ao Grupo de Terapia Nutricional no Ambiente de Cuidados Pediátricos 2016 | <u>NE:</u> Início precoce (24-48 h) <u>NP:</u> Considerada quando a NE é contraindicada | <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar com 25% a 50% das necessidades energéticas e avançar gradualmente | <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão mínima: 1,5 g/kg/d | <ul style="list-style-type: none"> • 50-60% do VCT | <ul style="list-style-type: none"> • 30-40% do VCT | ND | - |

Legenda: TN: terapia nutricional; NE: nutrição enteral; NP: nutrição parenteral; TMB: taxa metabólica basal; GEB: gasto energético basal; ND: não descrito; NA: não avaliado; OMS: Organização Mundial da Saúde; VCT: valor calórico total.

Fonte: elaborado pela autora.

A diretriz da ASPEN (2017) propõe mensurar o gasto energético pela calorimetria indireta (CI), método considerado padrão-ouro para os pacientes pediátricos. No entanto, quando não é possível, sugere-se que o gasto seja estimado por meio da fórmula de Schofield (1985), sem adição de fator injúria. Todavia, é importante ressaltar que as fórmulas podem sub ou superestimar a real necessidade energética do paciente (MEHTA et al., 2017).

Ainda, a diretriz da ASPEN (2017) recomenda a terapia de nutrição enteral (TNE), como modo preferido para ofertar nutrientes aos pacientes pediátricos graves. Vários estudos apoiam a viabilidade da TNE, a qual pode ser ofertada com segurança aos pacientes com diagnóstico clínico e cirúrgico. As diretrizes ESPNIC (2020) e ASPEN (2017) recomendam iniciar a TNE precoce (24 a 48 horas da admissão) após estabilização hemodinâmica do paciente (com pressão arterial, débito cardíaco, entre outros parâmetros normais). Além disso, a dieta fornecida pela TNE deve ser introduzida cumprindo de 25 a 50% das necessidades de energia e avançar lentamente em pacientes desnutridos e que estejam com jejum prolongado, para evitar o risco de síndrome de realimentação (MEHTA et al., 2017). Essa síndrome é caracterizada por diversos distúrbios eletrolíticos, com depleção de concentrações intracelulares de vitaminas e eletrólitos, bem como ativação de gliconeogênese e proteólise (PREISER et al., 2015) (FELDER et al., 2016).

Muitos estudos evidenciaram que a inadequação da TNE se tornou um fato frequente no paciente pediátrico grave e que corrobora para a maximização de desfechos clínicos desfavoráveis que comprometem o quadro geral do paciente, como pode ser observado no Quadro Suplementar 1 (MERKER et al., 2020; CARVALHAL et al., 2019; LEROUE et al., 2017).

Em estudo de coorte brasileiro, com 72 pacientes pediátricos graves, observou-se que crianças com desnutrição tiveram maior probabilidade de permanecer em VM, em comparação com as crianças que não apresentavam desnutrição, de acordo com o peso para idade (escore $z < -2$) (*Hazard ratio* [HR]: 2,73; IC 95% 1,44-5,18; $p = 0,002$) e de estatura para idade (escore $z < -2$), (HR: 2,49; IC 95% 1,44-4,28; $p = 0,001$) (GRIPPA et al., 2016). Em uma revisão sistemática foi possível observar que para o paciente pediátrico grave, a ingestão proteica diária acima de 1,1 g/kg/dia está associada com balanço proteico positivo e redução na mortalidade (HAUSCHILD et al., 2017). Em um estudo de coorte prospectivo americano multicêntrico com 1245 pacientes pediátricos graves, observou-se que a adequação da oferta proteica $>60\%$, pela TNE, está associada

significativamente com mortalidade de 60 dias, OR: 0,14 (IC 95% 0,04-0,52; p = 0,003) (MEHTA et al., 2015).

No entanto, a manutenção da oferta adequada de TNE é frequentemente interrompida na terapia intensiva por várias razões, sendo que algumas são evitáveis (ROGERS et al., 2003). Estas, por sua vez, prolongam o atraso significativo no alcance das recomendações nutricionais. As interrupções podem afetar os resultados clínicos do paciente. Dentre os motivos mais comuns para interrupções prolongadas da TNE estão o jejum para procedimentos e a intolerância à TNE (MEHTA; DUGGAN, 2009).

Em estudo de coorte brasileiro com 130 pacientes pediátricos graves, observou-se que a TN foi interrompida em pelo menos 84 pacientes (64,61%), num total de 520 interrupções (incluindo TNE e terapia de nutrição parenteral (TNP) durante o período do estudo. Pacientes com interrupções da TNE tiveram significativamente menor ingestão mediana energética 25,67 kcal/kg/dia (IQR: 15,02; 47,79) *versus* 41,11 kcal/kg/dia (IQR: 13,25; 56,71), com p = 0,044 (MORENO et al., 2016). Em estudo prospectivo da Oceania com 42 pacientes pediátricos graves, a intolerância gastrointestinal ocorreu em 57% dos pacientes. O vômito foi o problema reportado com mais frequência, afetando 45% dos pacientes. Em 62% dos pacientes, a TN teve que ser cessada para procedimentos, incluindo cirurgias e extubação (ROGERS et al., 2003).

2.3.2 Recomendações de micronutrientes

Até o momento, não existem recomendações de micronutrientes para pacientes pediátricos graves (MARINO et al., 2020). Especula-se que a deficiência de micronutrientes pode ser mais intensa em caso de desnutrição (VALLA et al., 2018). Além disso, baixa ingestão de micronutrientes, perda excessiva e níveis reduzidos de proteínas transportadoras são fatores que contribuem para a deficiência de micronutrientes em pacientes pediátricos graves (MEHTA, 2018). Sugere-se que futuros estudos sejam feitos a fim de explorar o impacto da adequação da oferta de micronutrientes específicos sob desfechos clínicos (ZEMRANI; BINES, 2020).

Ademais, aceita-se o uso dos valores de recomendação da ingestão dietética de referência (DRI - Do inglês: *Dietary Reference Intakes*). Dentre esses valores de referência, pode-se utilizar a recomendação média estimada (EAR - Do inglês: *Estimated Average Requirement*), ou na ausência dessa, pode-se utilizar a ingestão adequada (AI - Do inglês: *adequate intake*). A EAR representa o nível de ingestão de um nutriente estimado para atender às necessidades de metade de indivíduos saudáveis de um grupo

em determinado estágio de vida e sexo. A EAR é utilizada com o objetivo de avaliar a dieta tanto de indivíduos, quanto de grupos populacionais (TRUMBO et al., 2002).

2.3.3 Oferta da terapia nutricional para pacientes pediátricos graves

Segundo as diretrizes da ASPEN (2017) e da Sociedade Europeia de Cuidados Intensivos Pediátricos e Neonatais (ESPNIC – Do inglês: *European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care*) (2020), a TN refere-se ao fornecimento de TNE e/ou TNP. A TN padrão refere-se à manutenção e avanço da dieta via oral (VO) conforme tolerado, no entanto, quando a VO não é factível ao paciente, deve-se fornecer outras formas de administração de alimentação.

De acordo com as diretrizes da ASPEN (2017) e da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN – Do inglês: *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) (2018), a TNP total para pacientes pediátricos graves deve ser considerada somente quando a TNE for contraindicada, sendo esse último o modo preferido para ofertar nutrientes aos pacientes pediátricos graves. Em estudo de coorte multicêntrico internacional com 500 pacientes pediátricos graves, a mortalidade foi maior em pacientes que receberam TNP, OR: 2,6 (IC 95% 1,3-5,3; $p = 0,008$) (MEHTA et al., 2012). Dessa forma, vários estudos apoiam a viabilidade da TNE, a qual pode ser ofertada com segurança aos pacientes com diagnóstico clínico e cirúrgico. A diretriz da ESPNIC (2020) e da ASPEN (2017) recomendam iniciar a TNE precoce (24 a 48 horas da admissão), após a estabilização hemodinâmica do paciente.

Em estudo de coorte brasileiro com 206 pacientes pediátricos graves, a recomendação de zinco não foi atingida em 153 (58,85%) pacientes. Observou-se que para crianças com idade inferior a um ano, a desnutrição está associada com a oferta inadequada de zinco, OR: 2,20 (IC 95% 1,25-3,88; $p = 0,006$), em 10 dias de internação. Já em relação ao selênio, a recomendação não foi atingida em 246 (94,62%) pacientes (DOS REIS SANTOS et al., 2016).

Em estudo de coorte brasileiro com 206 pacientes pediátricos grave, foi analisada a relação do volume TNE, com o volume necessário para atender as recomendações para micronutrientes de acordo com a EAR e ingestão adequada (AI – Do inglês: *Adequate Intake*). Foi possível observar que em pacientes com idade de 0 a 6 meses, a ingestão média foi de 240 mL, sendo que foi exigido 400 mL para atender as recomendações de AI para zinco e 1154 mL para selênio. Deve-se ressaltar que a ingestão de fórmula

infantil, via TNE, não foi suficiente para atender às recomendações de selênio em qualquer idade (DOS REIS SANTOS et al., 2016).

Sugere-se que a deficiência de micronutrientes é frequente em pacientes pediátricos graves. No entanto, ainda faltam investigações acerca das relações da oferta desses micronutrientes, via TNE, com desfechos clínicos, em pacientes pediátricos graves, como pode ser observado no Quadro 4.

Quadro 4: Oferta de cobre, zinco e selênio, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves (continua).

| Autores Ano País | Delineamento Amostra | Características UTIP/Amostra | Cobre (µg/dia): <ul style="list-style-type: none"> • AI 0 a 06 meses = 200 07 a 12 meses = 220 • EAR 01 a 03 anos = 260 04 a 08 anos = 340 09 a 13 anos = 540 14 a 18 anos = 685 | Selênio (µg/dia): <ul style="list-style-type: none"> • AI 0 a 06 meses = 15 07 a 12 meses = 20 • EAR 01 a 03 anos = 17 04 a 08 anos = 23 09 a 13 anos = 35 14 a 18 anos = 45 | Zinco (mg/dia): <ul style="list-style-type: none"> • AI 0 a 06 meses = 2 • EAR 07 meses a 3 anos = 2,5 04 a 08 anos = 4 09 a 13 anos = 7 14 a 18 anos Masculino = 8,5 Feminino = 7,3 | Observação |
|-----------------------------------|--|---|--|--|--|---|
| Dos Reis Santos et al 2016 Brasil | Prospectivo, coorte N = 206 pacientes e 260 admissões (reinternações) 11,8 meses [4,8; 56,6] | UTIP <u>Clinico</u> N = 190 (73,1) <u>Cirúrgico</u> N = 70 (26,9) | NA | Do 3º ao 10º dia • Não atingida: N = 246 (94,62%) | Do 3º ao 10º dia • Não atingida: N = 153 (58,85%) | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Recomendação: • 0-6m: Se e Zn: 240 [166,6; 337]: • 1-3anos: Se: 490 [430; 611,6] • 4-8anos: Se: 489 [249,4; 669,9] • 9-13anos fem/masc: Se: 608,5 [438,3; 765]/644,5 [501,5; 675,3] • 14-18anos fem/masc: Se: 780,5 [632,5;928,5]/855,4 [788,8; 922] |

Quadro 4: Oferta de cobre, zinco e selênio, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves (conclusão).

| | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|----|---|--|
| Briassoulis et al 2005 Grécia | Ensaio clínico cego, prospectivo, randomizado e controlado N = 50 (103 meses ± 6,8) | UTIP Em VM (mín 5 dias) <u>Imunonutrição</u> N = 25 (116 meses ± 9,6) <u>NE convencional</u> N = 25 (93 meses ± 9,3) | Em 5 dias (µg/dL): • Ingestão: <u>Imunonutrição:</u> 98 ± 4,6 <u>NE convencional:</u> 96 ± 4,8 | NA | Em 5 dias (µg/dL): • Ingestão: <u>Imunonutrição:</u> 69 ± 3,5 <u>NE convencional:</u> 71 ± 3,8 | • NE: Em 5 dias (kcal/kg/dia) • Ingestão: <u>Imunonutrição:</u> 58 ± 7 kcal/kg/dia <u>NE convencional:</u> 64 ± 6 kcal/kg/dia • Zn x PRISM (r^2 - 0,36), P < 0,01 |
|-------------------------------|---|---|---|----|---|--|

Legenda: Mediana: [IQR: intervalo interquartil]; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; AI: ingestão adequada; EAR: necessidade média estimada; NA: não avaliado; NE: nutrição enteral; Se: selênio; Zn: zinco; Fem: feminino; Masc: masculino; MÍN-MÁX: mínimo e máximo; ZSGM: grupo zinco enteral, selênio, glutamina e metoclopramida intravenosa; Média: (DP/±: desvio padrão); VM: ventilação mecânica; Zn: zinco; Imunonutrição: fórmula enriquecida com glutamina, L-arginina, ômega 3, fibras, vitamina E, beta caroteno, zinco, cobre e selênio; PRISM: escore de risco pediátrico de mortalidade.

Fonte: elaborado pela autora.

Com relação às vitaminas, é necessário observar que a hipovitaminose C tem alta prevalência (62,5%) em pacientes graves (ZHANG et al., 2011). A baixa oferta de vitamina C, em pacientes graves, principalmente com sepse, está associada a falência múltipla de órgãos (CARR et al., 2017). Em ensaio clínico com 167 pacientes adultos crônicos com sepse, no qual a vitamina C (50 mg/kg de peso corporal real) foi infundida de forma intravenosa no grupo de tratamento a cada 6 horas por 96 horas, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo placebo (46,3%) e o grupo que recebeu vitamina C (29,8%), com relação à mortalidade de 28 dias (IC 95% 2%-31,1%; $p = 0,03$), indicando que esse último grupo teve o melhor prognóstico (FOWLER et al., 2019). Já em relação à vitamina D, em estudo de coorte brasileiro, foi possível observar que em amostra com 206 pacientes pediátricos graves, a recomendação para vitamina D não foi atingida em 94,62% dos pacientes. Ainda, a oferta inadequada de vitamina D teve associação significativa com desnutrição, OR: 6,24 (IC 95% 1,32-29,31; $p = 0,020$) (DOS REIS SANTOS et al., 2016). No entanto, mesmo que a deficiência de vitaminas seja frequente em pacientes graves, ainda são escassas as pesquisas que investiguem possíveis associações da oferta de vitaminas, via TNE, com desfechos clínicos, em pacientes pediátricos graves, como pode ser observado no Quadro 5.

Quadro 5: Oferta de vitamina C, vitamina E e vitamina D, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves.

| Autores Ano País | Delineamento Amostra | Caracterização UTIP/Amostra | Vitaminas Hidrossolúveis | Vitaminas Lipossolúveis | | Observação |
|--|---|--|--|---|---|---|
| | | | Vitamina C (mg/dia): • AI 0 a 06 meses = 40 07 a 12 meses = 50 • EAR 01 a 03 anos = 13 04 a 08 anos = 22 09 a 13 anos = 39 14 a 18 anos: Masculino = 63/Feminino = 56 | Vitamina E (mg/dia): • AI 0 a 06 meses = 4 07 a 12 meses = 5 • EAR 01 a 03 anos = 5 04 a 08 anos = 6 09 a 13 anos = 9 14 a 18 anos = 12 | Vitamina D (µg/dia): • AI 0 a 06 meses = 10 07 a 12 meses = 10 • EAR 01 a 18 anos = 10 | |
| Dos Reis Santos et al 2016 Brasil | Prospectivo, coorte N = 206 260 admissões 11,8 meses [4,8; 56,6] | UTIP <u>Clínico</u> N = 190 (73,1%) <u>Cirúrgico</u> N = 70 (26,9%) | NA | NA | Do 3º ao 10º dia • Não atingida: N = 246 (94,62%) | • Vitamina D • 0-6m: 240 [166,6; 337]: • 1-3anos: 490 [430; 611,6] • 4-8anos: 489 [249,4; 669,9] • 9-13anos fem/masc: 608,5 [438,3; 765]/644,5 [501,5; 675,3] 14-18anos masc:855,4 [788,8; 922] |
| Jacobs et al 2013 USA | Prospectivo, duplo cego, randomizado, controlado e multicêntrico N = 26 com VM e evidência de lesão pulmonar aguda | UTIP <u>Fórmula experimental</u> (FE): N=14 (5,5 anos, DP: 1,3) <u>Fórmula controle</u> (FC): N = 12 (7,1 anos, DP: 1,4) | Mínimo de 4 dias • Ingestão: mg/dia FE = 803,4 ± 69,7 FC = 223,2 ± 30,2 | Mínimo de 4 dias • Ingestão: IU/kg/dia FE = 13,22 ± 1,1 FC = 1,3 ± 0,1 IU/dia FE = 233,1 ± 20,2 FC = 29,4 ± 4,0 | NA | • NE • Ingestão: kcal/kg/dia FE = 54,95 (4,4) FC = 51,23 (4,5) |

Legenda: Mediana: [IQR: intervalo interquartil]; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; AI: ingestão adequada; EAR: necessidade média estimada; NA: não avaliado; Vit: vitamina; NE: nutrição enteral; VM: ventilação mecânica; Média: (DP/±: desvio padrão); IU: unidade internacional.

Fonte: elaborado pela autora.

3 JUSTIFICATIVA

O intenso estresse metabólico presente no paciente pediátrico grave aumenta a produção de EROs, que pode causar redução nas concentrações de micronutrientes. Ressalta-se que os micronutrientes desempenham diversas funções no organismo, atenuam o estresse oxidativo, minimizam a disfunção celular, inibem a oxidação lipídica e reduzem a produção de óxidos.

Todavia, ainda não é elucidado se a oferta de micronutrientes em pacientes pediátricos graves está associada com desfechos clínicos, como internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial. Ressalta-se que é necessário ofertar micronutrientes aos pacientes pediátricos graves pela TNE, já que é a forma de TN mais indicada ao paciente pediátrico grave. Entretanto, até o momento, não existem recomendações de micronutrientes para pacientes pediátricos graves. Sugere-se que estudos sejam conduzidos a fim de explorar o impacto da adequação da oferta de micronutrientes específicos sob desfechos clínicos.

Desta forma, justifica-se a necessidade de investigar a associação da oferta de micronutrientes com desfechos clínicos, em pacientes pediátricos graves. Assim, espera-se contribuir para a implementação de protocolos na nutrição que possam minimizar os prejuízos da doença grave e auxiliar no tratamento dos pacientes pediátricos. Considerando o que foi exposto, desenvolveu-se o modelo causal da associação da oferta de micronutrientes, com internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, em pacientes pediátricos graves, como pode ser observado na Figura 2.

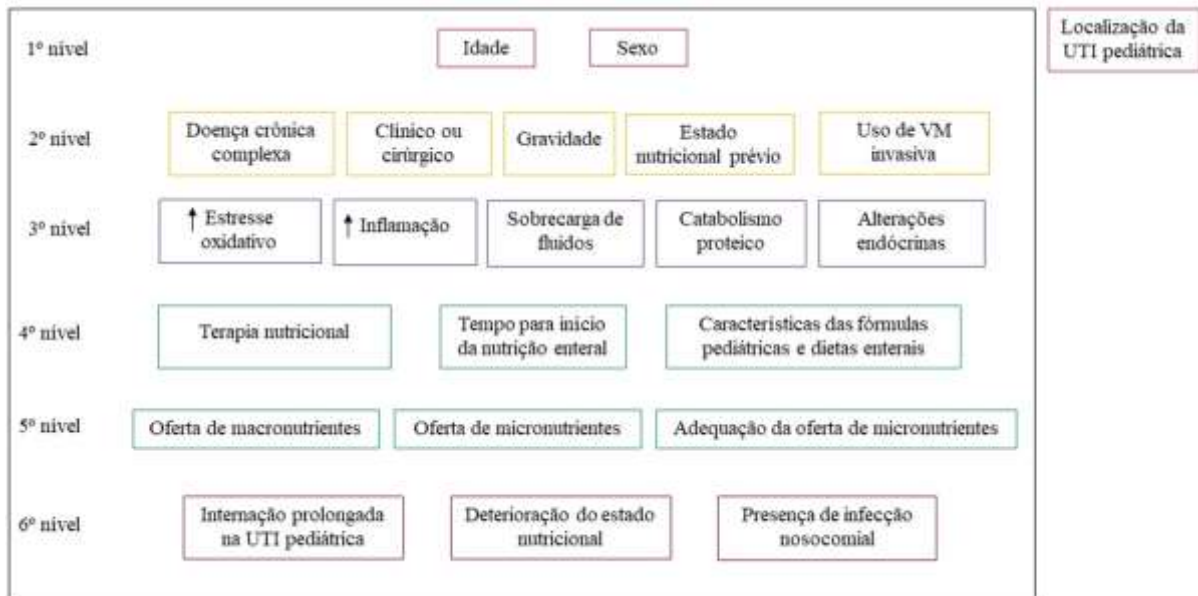


Figura 2: Modelo conceitual da dissertação. **Legenda:** 1º nível: características sociodemográficas; 2º nível: características clínicas; 3º nível: características referentes ao estresse metabólico; 4º nível: características referentes às práticas de terapia nutricional; 5º nível: variáveis de exposição; 6º nível: variáveis de desfecho; UTI: unidade de terapia intensiva; ↑: aumento. **Fonte:** elaborado pela autora.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre a oferta de micronutrientes com internação prolongada na UTIP em pacientes pediátricos graves em nutrição enteral exclusiva.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em coorte de pacientes internados nas UTIPs:

- Descrever as características das UTIPs e dos pacientes pediátricos graves participantes do estudo.
- Descrever a composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais prescritas.
- Descrever as práticas de terapia nutricional, como prescrição e oferta de energia, macro e micronutrientes.
- Avaliar os fatores associados com a inadequação da oferta de cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D.
- Avaliar a associação entre a oferta, bem como da inadequação, de micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D) com deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial.

5 HIPÓTESES

Hipótese alternativa 1: A oferta de micronutrientes está associada com a internação prolongada na UTIP em pacientes pediátricos graves em nutrição enteral exclusiva.

Hipótese alternativa 2: A oferta de micronutrientes está associada com deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves em nutrição enteral exclusiva.

6 MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Análise secundária do estudo de coorte prospectivo multicêntrico PICU-ScREEN (*Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk for Early prediction of Nutritional deterioration*).

6.2 DESCRIÇÃO DOS LOCAIS DO ESTUDO

Foram incluídas ao estudo 8 unidades de UTIP de 4 regiões do Brasil (Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste), localizadas em hospitais terciários: Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Santa Catarina; Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná; Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, São Paulo; Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HC Criança, Ribeirão Preto, São Paulo; Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HC FMRP USP, Ribeirão Preto, São Paulo; Hospital Materno Infantil de Brasília – Brasília, Distrito Federal; Hospital de Messejana - Dr. Carlos Alberto Studart Gomes – UTIP Pós-operatória e UTIP Clínica, Fortaleza, Ceará. O número de leitos dos hospitais varia entre 8 e 20 leitos.

6.3 AMOSTRA

A população do estudo foi composta por crianças e adolescentes, com idade que varia de um mês a 17 anos e 11 meses e 29 dias de idade, de ambos os sexos, internadas nas UTIPs participantes, que preencheram os critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão: crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idade entre um mês e 17 anos e 11 meses e 29 dias de idade, internadas nas UTIPs, em VM, que receberam TNE exclusiva.

Critérios de exclusão: crianças e adolescentes que tiveram suporte nutricional VO ou misto. Também, aqueles que estiveram em cuidados paliativos, com critério definido de acordo com o protocolo de cada hospital, bem como aqueles que tiveram reinternações na UTIP.

A amostragem foi definida por conveniência e o tamanho amostral foi definido por saturação temporal das crianças internadas nas UTIPs entre os meses de março de 2018 a dezembro de 2019.

6.4 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

O recrutamento dos pacientes ocorreu nas primeiras 72 horas de admissão na UTIP, sendo incluídos aqueles que preencheram os critérios de inclusão, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termo de assentimento livre e esclarecido (TALE).

Destaca-se que houve disponibilização de um manual de instruções para as UTIPs participantes, com orientações e informações necessárias para o auxílio na realização da coleta de dados, de forma a padronizar ao máximo possível os dados coletados (ANEXO 3).

6.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

6.5.1 Características demográficas e clínicas

Os dados coletados em protocolo referentes às características demográficas foram sexo e idade. Já em relação às características clínicas, foram coletados os dados de índice pediátrico de mortalidade (PIM-2 - Do inglês: *Pediatric Index of Mortality*) (SLATER; SHANN; PEARSON, 2003), presença de doença crônica complexa (DCC) (EDWARDS et al., 2012), motivo de internação, avaliado a partir do diagnóstico de admissão e posteriormente caracterizado em clínico ou cirúrgico (IMAMURA et al., 2012), principais diagnósticos de admissão, desnutrição prévia à UTIP, presença de desnutrição na admissão da UTIP, balanço hídrico médio (HOLLIDAY; SEGAR, 1956), sobrecarga de fluidos (VENTURA et al., 2021) e mortalidade.

Com relação a sobrecarga de fluidos, foram extraídos os dados do balanço hídrico nas primeiras 72 horas de internação na UTIP, a partir dos registros médicos. Após, definiu-se o balanço hídrico cumulativo como a soma do balanço hídrico diário nas primeiras 72 horas (litros). Assim sendo, o percentual da sobrecarga de fluidos foi calculado da seguinte forma: Sobrecarga de fluidos (%) = $[\text{balanço hídrico cumulativo de 72 horas (litros)} \div \text{peso de admissão (kg)}] \times 100$. Foi considerada sobrecarga de fluidos quando o percentual foi superior a 10% nas primeiras 72 horas de internação na UTIP (VENTURA et al., 2021; MUTTATH et al., 2019).

6.5.2 Avaliação do estado nutricional

A antropometria foi realizada em 72 horas de internação, 7 dias, e/ou na alta da UTIP. Foi avaliado peso, comprimento/estatura, para conseqüentemente ser calculado o índice de massa corporal (IMC), utilizando a fórmula de peso (kg) dividido pela altura ao quadrado, a partir dos critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (1995).

O peso foi aferido por meio de balança digital pediátrica, com unidade em gramas, para resolução de 0,01 kg e capacidade máxima de 15 kg. Nas crianças maiores de 15 kg, não foi possível utilizar a balança pediátrica, então utilizou-se o peso referido. O paciente foi posicionado deitado na balança com o mínimo de roupa possível. Em crianças maiores, quando não foi possível utilizar a balança pediátrica, o paciente foi pesado no colo de um adulto, e após foi subtraído o peso do adulto do peso total obtido (ZAMBERLAN et al., 2011).

Com relação ao comprimento/estatura, estes foram aferidos em cm, com fita métrica inelástica e flexível, ou, aferidos com antropômetro pediátrico, sendo os valores expressos em 0,1 cm. Para verificação dessa medida, o paciente deveria estar em posição deitado, em superfície plana e reta, no qual a cabeça e a planta do pé deveriam estar apoiadas no equipamento, a partir dos critérios propostos pela OMS (1995).

Quando foi inviável a aferição do comprimento/estatura pelo método citado, realizou-se estimativa do comprimento/estatura, a partir das fórmulas de Chumlea, Guo e Steinbaugh (1994), para os pacientes acima de 6 anos. A altura do joelho foi aferida com o paciente em posição supina, com o joelho o mais próximo possível do ângulo de 90°, sendo aferida a distância entre a patela e planta do pé (CHUMLEA; GUO; STEINBAUGH, 1994).

Além disso, foi aferida a circunferência do braço (CB), com auxílio de fita métrica inelástica e flexível, com unidade em cm, sendo os valores expressos em 0,1 cm. A aferição foi realizada no ponto médio do braço do paciente, entre o olécrano e o acrômio, com o paciente deitado com os braços livres, atentando-se para que a medida não fizesse compressão nos tecidos moles (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

Caso a criança tenha sido prematura, isto é, com idade gestacional inferior a 38 semanas, para a avaliação nutricional foi utilizada a idade corrigida. Considerou-se a idade necessária para atingir a idade gestacional de 40 semanas, até os 2 anos de idade (ENGLE, 2004).

Para a avaliação dos dados foi utilizado o software WHO Anthro (Genebra, Suíça), para crianças de até 5 anos e o software WHO AnthroPlus (Genebra, Suíça) para as crianças acima de 5 anos, ambos desenvolvidos pela OMS. Os resultados foram descritos em escore-z para os indicadores antropométricos peso-para-idade (P/I), estatura-para-idade (E/I), IMC-para-idade (IMC/I), circunferência do braço-para-idade (CB/I) para crianças de até 5 anos e P/I e IMC/I para crianças acima de 5 anos. Ainda, para essa última faixa etária o índice de CB/I foi avaliado segundo os valores de referência de Frisancho (1981). Foi considerado desnutrição para os menores de 2 anos se $z\text{-P/I}$ ou $z\text{-E/I} < -2$ e, para os maiores de 2 anos se $z\text{-IMC/I} < -2$ (DOS REIS SANTOS et al., 2016; BECKER et al., 2015).

6.5.3 Avaliação laboratorial

Para as análises de albumina e proteína C-reativa (PCR) foram coletados 4 mL de sangue periférico, no qual cada hospital participante do estudo utilizou técnica padrão própria. A coleta foi realizada por profissionais treinados dos laboratórios que prestam serviços aos hospitais.

A albumina foi avaliada no soro e os valores foram expressos em g/dL. A PCR foi mensurada no soro e os valores foram expressos em mg/dL. A relação PCR/albumina foi obtida pela fórmula de divisão dos valores de PCR e albumina, sendo os resultados expressos em mg/dL:g/dL (XIE et al., 2011).

6.5.4 Terapia nutricional

Os parâmetros da TNE são referentes aos 4 primeiros dias de internação na UTIP, sendo eles:

- Tempo para início da TNE: foi verificada a data e hora exatas que o paciente internou na UTIP para contabilizar o início da TNE, classificando o tempo para início em precoce (início nas primeiras 48 horas) ou tardio (MEHTA et al., 2012).
- Fórmula infantil ou dieta enteral pediátrica: foi registrado se o paciente recebeu fórmula infantil ou dieta enteral pediátrica, ambas administradas via TNE. A diferenciação entre fórmula ou dieta ocorreu com base na classificação descrita nos rótulos.
- Classificação das fórmulas infantis e dietas enterais pediátricas: polimérica, oligomérica ou elementar, com base na rotulagem.

- Densidade energética das fórmulas infantis e dietas enterais pediátricas: houve a classificação em <1.0 kcal/g; 1.0 kcal/g; 1.2 kcal/g ou 1.5 kcal/g, com base na rotulagem.
- Composição nutricional das fórmulas infantis e dietas enterais pediátrica: foi registrada a quantidade descrita nos rótulos de energia (kcal/100mL), macronutrientes (g/100mL e valor energético total [%]) e micronutrientes (mg/100mL e µg/100mL).
- Volume ofertado: foi registrado o volume de TNE ofertado, em mL/dia.
- Necessidade de energia e proteína: estimada com base nas recomendações da ASPEN (2016) e fórmula de Schofield (1985). Foi registrada a necessidade de energia (kcal/dia e kcal/kg/dia) e proteína (g/dia e g/kg/dia).
- Prescrição de energia e proteína: foi registrada a prescrição de energia (kcal/dia e kcal/kg/dia) e proteína (g/dia e g/kg/dia), realizada por nutricionista responsável do serviço.
- Oferta de energia: foi registrada a quantidade de energia (kcal/dia; kcal/kg/dia) ofertada diariamente. A oferta de energia foi considerada adequada quando >66,7% (MEHTA et al., 2012).
- Oferta de proteína: foi registrada a quantidade de proteína (g/dia; g/kg/dia) ofertada diariamente. A oferta de proteína foi considerada adequada se >1,5 g/kg/dia (JOTTERAND CHAPARRO et al., 2016).
- Oferta de carboidrato e lipídio: foi registrado o volume e nome das dietas. Com base na rotulagem foi calculada a oferta de carboidrato (g/dia) e o percentual do valor energético total e oferta de lipídio (g/dia) e o percentual do valor energético total. Recomendação da oferta de carboidrato adequada (45 a 65%) e recomendação da oferta de lipídio adequada (25 a 40%), variando por idade. Ambos segundo o intervalo aceitável de distribuição de macronutrientes – AMDR (do inglês: *acceptable macronutrient distribution range*) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).
- Oferta de micronutrientes: foi registrado o volume e nome das dietas. Com base na rotulagem e volume de dieta administrado, foi calculada a quantidade ofertada de micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D), como pode ser observado na Figura 3.

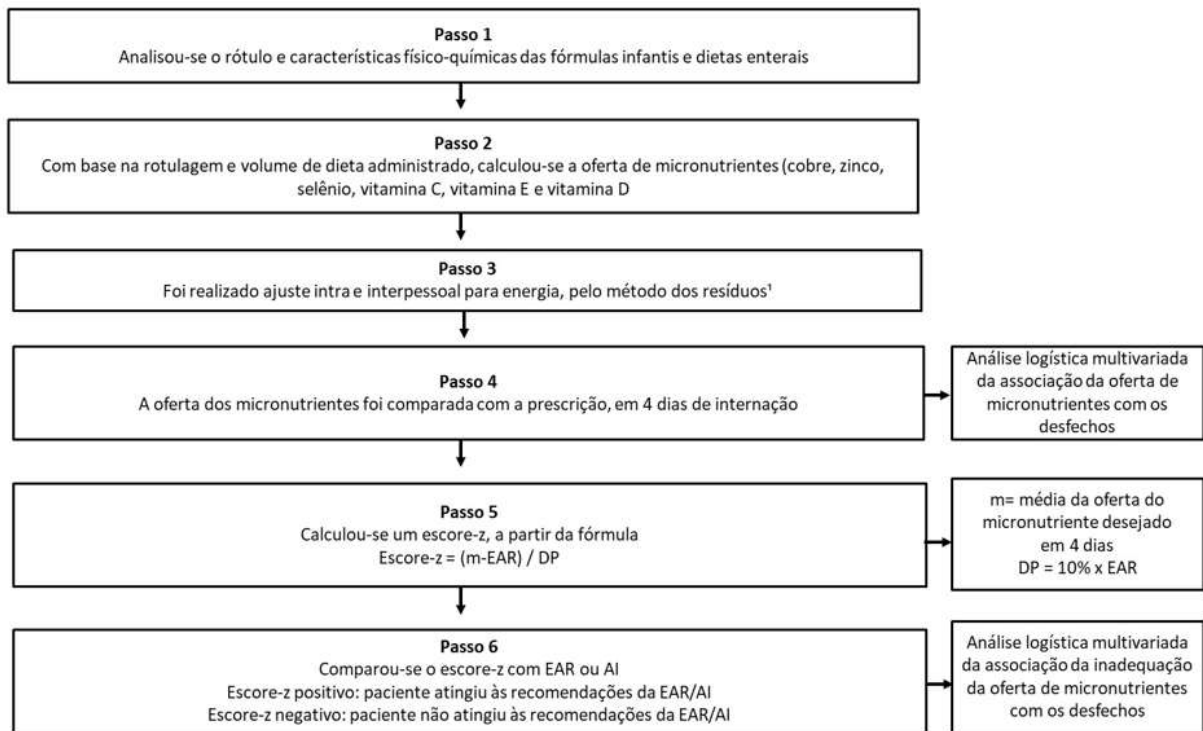


Figura 3: Passo a passo da análise dos micronutrientes. **Legenda:** ¹WILLETT; HOWE, 1997; EAR: necessidade média estimada; DP: desvio-padrão; AI: ingestão adequada. **Fonte:** elaborado pela autora.

Em sequência, foi realizado ajuste intra e interpessoal para energia, pelo método dos resíduos (WILLETT; HOWE, 1997). Após, a oferta dos micronutrientes foi comparada com a prescrição, calculada a partir da prescrição do volume, em 4 dias de internação.

Depois, calculou-se um escore-z, a partir da fórmula (DOS REIS SANTOS et al., 2016; MURPHY; BARR, 2011; INSTITUTE OF MEDICINE, 2000):

$$\text{Escore-z} = (m - \text{EAR}) / \text{DP}$$

Sendo:

m= média da oferta do micronutriente desejado em 4 dias

DP = desvio padrão da EAR, com base no coeficiente de variação, que corresponde a 10% do valor de EAR para cada micronutriente estudado. O desvio padrão foi expresso pela seguinte fórmula:

$$\text{DP} = 10\% \times \text{EAR}$$

Ressalta-se que o valor da EAR é variável conforme a idade e sexo do paciente.

Então, após a execução da fórmula, comparou-se o escore-z com os valores de referência da ingestão dietética de referência (DRI – Do inglês: *dietary reference intakes*), sendo por meio da necessidade média estimada (EAR – Do inglês: *estimated average requirement*) ou pela ingestão adequada (AI – Do inglês: *adequate intake*), de acordo com a faixa etária e o sexo do paciente (TRUMBO et al., 2002).

Os escores-z encontrados determinam a probabilidade do consumo do micronutriente estar inadequado, ou seja, nesse caso de não atingir a recomendação da EAR ou AI. Se o valor de escore-z encontrado fosse positivo, indicava-se que o paciente atingiu às recomendações da EAR. Caso o valor de escore-z fosse negativo, indicava-se que o paciente não atingiu às recomendações da EAR (DOS REIS SANTOS et al., 2016; MURPHY; BARR, 2011; INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

Para cobre, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D, o valor da EAR em pacientes com idade de 0 a 12 meses não é determinado. Já em relação ao zinco, o valor da EAR em pacientes com idade de 0 a 6 meses não é determinado, como é possível observar na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de referência EAR e AI utilizados para cada micronutriente.

| Faixa etária | Cobre | Zinco | Selênio | Vitamina C | Vitamina E | Vitamina D |
|---------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 0-6m | AI | AI | AI | AI | AI | AI |
| 7-12m | AI | EAR | AI | AI | AI | AI |
| 1-3a | EAR | EAR | EAR | EAR | EAR | EAR |
| 4-8a | EAR | EAR | EAR | EAR | EAR | EAR |
| 9-13a | EAR | EAR | EAR | EAR | EAR | EAR |
| 14-18a | EAR | EAR | EAR | EAR | EAR | EAR |

Assim sendo, optou-se por utilizar o valor da recomendação segundo AI. Nesses casos, não foi calculado um escore-z, apenas foi comparado se a média da oferta do micronutriente desejado em 4 dias atingiu ou não a recomendação de AI (DOS REIS SANTOS et al., 2016). A classificação utilizando os valores de AI ocorre da mesma forma que a classificação utilizada para avaliar o escore-z. Caso o valor da média da oferta do micronutriente for igual ou superior à AI, indica-se que o indivíduo atingiu à recomendação. Já, se o valor for inferior, indica-se que o indivíduo não atingiu à recomendação segundo AI. Ambas as recomendações, EAR e AI, obtiveram a mesma

forma de classificação para que depois os pacientes pudessem ser agrupados em conjunto, em atingiu ou não atingiu às recomendações.

6.5.5 Desfechos

O desfecho primário avaliado foi internação prolongada na UTIP, definida como tempo de internação na UTIP igual ou superior a 14 dias (HAWKINS et al., 2018; SHAPIRO et al., 2017).

Os desfechos secundários avaliados foram: deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial. Deterioração do estado nutricional foi definida quando houve redução de, no mínimo, 1 escore-z dos indicadores antropométricos P/I, E/I, IMC/I ou CB/I durante a internação na UTIP (VENTURA et al., 2021). Presença de infecção nosocomial foi definida como infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), como pneumonia adquirida, infecções do trato urinário e corrente sanguínea, desenvolvidas após 48 horas de admissão na UTIP (HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008).

6.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2010[®]. A análise estatística foi realizada no programa estatístico STATA[®] versão 13.0 (*Stata Corporation, College Station, Texas, EUA*).

As variáveis categóricas foram descritas em número e categoria de frequência. As variáveis contínuas foram descritas em mediana e intervalo interquartil (IQR), devido a assimetria. A avaliação da distribuição dos dados foi realizada para verificar a normalidade dos dados, utilizando histograma, coeficiente de variabilidade, coeficiente de assimetria ou teste de Shapiro-Wilk.

Foi realizada Regressão Logística, univariada e multivariada, com dados expressos em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) 95%, para investigar a associação da oferta de micronutrientes, em 4 dias de internação, com os desfechos de internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial.

Os ajustes utilizados para executar a Regressão Logística multivariada foram definidos com base na combinação de: (1) método estatístico, no qual fez-se uma análise bivariada de fatores associados com os desfechos propostos, no qual compuseram o modelo aqueles com valor de $p < 0,20$; (2) baseado no modelo teórico, isto é, na literatura

científica e fisiopatologia dos pacientes pediátricos graves. Foi utilizado o modelo Forward para o ajuste e as variáveis utilizadas foram: hospital, presença de DCC, sobrecarga de fluidos em 4 dias ($\geq 10\%$), sexo, PIM-2 (%), idade (meses) e dias em jejum prévio à admissão na UTIP.

Para avaliar os fatores associados com a inadequação da oferta de cobre, zinco, vitamina C e vitamina E, foi realizada Regressão Logística, univariada e multivariada, ajustada para hospital, com dados expressos em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) 95%. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

6.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O projeto do estudo PICU-ScREEN foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE: 79640717.2.1001.0121 e parecer nº 2.471.812), Hospital Infantil Joana de Gusmão (CAAE: 79640717.2.3008.5361 e parecer nº 2.714.446), Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CAAE: 79640717.2.2005.0096 e parecer nº 2.534.014), Hospital Municipal Dr. Mário Gatti (CAAE: 79640717.2.3013.5453 e parecer nº 2.704.808), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (CAAE: 79640717.2.2009.5440 e parecer nº 2.725.002), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HC Criança (CAAE: 79640717.2.2004.5440 e parecer nº 2.748.515), Hospital Materno Infantil de Brasília (CAAE: 79640717.2.1001.0121 e parecer nº 2.572.247), Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (CAAE: 79640717.2.3007.5039 e parecer nº 2.589.969). Ainda, o projeto foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob registro RBR-8jpw57.

O estudo foi explicado aos responsáveis pelos pacientes. Após, houve o convite para a participação no estudo, com consequente assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 1) e termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) (ANEXO 2) no caso de menores de idade que estivessem possibilitados de assinar, sendo então os pacientes incluídos no estudo. Ressalta-se que a pesquisa não interferiu no tratamento médico recebido pelo paciente, e a coleta de dados foi suspensa em caso de qualquer efeito adverso ou desconforto por parte do paciente.

A pesquisa obedeceu às recomendações para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos propostas pela Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. O paciente foi avaliado apenas quando se encontrava estável e mediante autorização da

equipe médica. A coleta de dados foi interrompida quando foi observado sinais de desconforto do paciente, como choro e muita agitação, visto que este por vezes estava entubado e sem condições de manifestar a sua vontade.

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO

Título: Oferta de micronutrientes na unidade de terapia intensiva pediátrica.

RESUMO

Introdução: Os micronutrientes podem estar associados com desfechos clínicos, visto que estão envolvidos na atenuação do estresse oxidativo. Entretanto, não há recomendação para a prescrição de micronutrientes em pacientes pediátricos graves.

Objetivo: Avaliar os fatores associados com a inadequação da oferta de micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D) e, avaliar a associação da oferta de micronutrientes com internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) em pacientes pediátricos graves.

Métodos: Análise secundária do estudo de coorte prospectivo multicêntrico PICU-ScREEN (*Pediatric intensive care unit score of risk for early prediction of nutritional deterioration*) brasileiras. Foram incluídos pacientes pediátricos graves, maiores de 1 mês e menores de 18 anos em ventilação mecânica (VM), que receberam terapia de nutrição enteral (TNE) exclusiva, nos primeiros 4 dias de internação. Dados demográficos e clínicos foram coletados. Peso, estatura e circunferência do braço, foram aferidos nas primeiras 72 horas de internação, em 7 dias ou na alta, com cálculo de escores-z dos indicadores antropométricos. A inadequação da oferta dos micronutrientes foi avaliada a partir da recomendação da necessidade média estimada (EAR) ou pela ingestão adequada (AI). Os desfechos avaliados foram internação prolongada na UTIP (≥ 14 dias), deterioração do estado nutricional e infecção nosocomial. As variáveis foram descritas em mediana e intervalo interquartil [IQR]. Foi realizada Regressão Logística, univariada e multivariada, com dados expressos em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 242 pacientes, idade mediana de 8,49 meses [IQR 2,79-32,00], 62,40% do sexo masculino, índice pediátrico de mortalidade (PIM-2) mediano de 4,90% [IQR 1,75-9,95]. A maioria dos pacientes não atingiu a recomendação de cobre, selênio, vitamina E ou vitamina D. Apresentar idade igual ou superior a 12 meses e receber dieta enteral foram associados com a inadequação da oferta de cobre, zinco,

vitamina C e vitamina E. A oferta ou inadequação da oferta de micronutrientes não foram associadas com os desfechos clínicos estudados.

Conclusão: Destaca-se prevalência elevada de inadequação para os micronutrientes, com destaque ao selênio e vitamina D. A oferta e inadequação de micronutrientes não foram associadas com os desfechos avaliados.

Palavras-chave: vitaminas; oligoelementos; nutrição enteral; unidade de terapia intensiva; pediatria; tempo de internação.

Relevância clínica: As diretrizes de terapia nutricional abordam a recomendação para a prescrição de energia e proteína, porém, até o momento, não há recomendação quanto à prescrição de micronutrientes para pacientes pediátricos graves. Entretanto, sugere-se que os micronutrientes podem estar associados com desfechos clínicos favoráveis, em decorrência da atenuação do estresse oxidativo. Pesquisas que avaliem a associação da oferta, bem como da inadequação da oferta de micronutrientes com os desfechos de internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial podem ser úteis para elucidar a importância dos micronutrientes para o paciente pediátrico grave. Esses fatos podem colaborar no planejamento e elaboração de recomendações de micronutrientes para esse público-alvo, visando contribuir na conduta do nutricionista, além de minimizar a ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis.

INTRODUÇÃO

O paciente pediátrico grave é aquele que necessita de assistência contínua.¹ Dentre as principais causas de admissão que acometem esse paciente na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), destaca-se a falência respiratória.^{2,3} Esta implica em aumento na necessidade e no tempo em uso de ventilação mecânica (VM) invasiva e aumento no tempo de internação na UTIP.⁴ Como consequência, maior risco de deterioração do estado nutricional e desenvolvimento de infecção nosocomial.⁵

Dentre alterações comuns no paciente pediátrico grave pode-se citar o estresse metabólico, caracterizado por alterações neuro-imuno-endócrinas.⁶ A partir dessas alterações, desencadeia-se o desequilíbrio redox, com produção exacerbada de espécies

químicas oxidantes, como as espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERN), em detrimento da baixa produção de antioxidantes,⁷⁻⁹ o que pode causar redução nas concentrações plasmáticas de micronutrientes.¹⁰

Acredita-se que os micronutrientes, como cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D, podem estar associados com desfechos clínicos, visto que estão envolvidos na atenuação do estresse oxidativo, pois promovem o estado ativo de enzimas antioxidantes, a fim de regular a disfunção celular.¹¹

No entanto, embora as diretrizes de terapia nutricional (TN) para os pacientes pediátricos graves tenham recomendações quanto à prescrição de energia e proteína,¹²⁻¹⁴ não há recomendação para micronutrientes específicos para pacientes pediátricos graves.¹⁵ Observa-se que concentrações adequadas de micronutrientes estão associadas com diminuição no tempo em VM invasiva e com diminuição do tempo de internação na UTIP.¹⁶ Dessa forma, mais estudos devem ser realizados a fim de explorar o impacto da adequação da oferta de micronutrientes específicos sob desfechos clínicos.¹⁷

Assim sendo, esse estudo tem como objetivos: (1) descrever as práticas de terapia nutricional, como prescrição e oferta dos micronutrientes e características das dietas; (2) avaliar os fatores associados com a inadequação da oferta de cobre, zinco, vitamina C e vitamina E; (3) avaliar a associação entre a oferta e inadequação da oferta de micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D), com internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves.

MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO E AMOSTRA

Análise secundária do estudo de coorte prospectivo multicêntrico PICU-ScREEN (*Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk for Early prediction of Nutritional deterioration*). A população do estudo foi composta por crianças e adolescentes internadas nas 8 unidades de UTIPs, de 4 regiões do Brasil (Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste), que preencheram os critérios de inclusão e exclusão.

Foram definidos como critérios de inclusão: crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idade entre um mês e 17 anos e 11 meses e 29 dias, em VM, internadas nas UTIPs, que receberam TNE exclusiva. Os critérios de exclusão foram: crianças e adolescentes que tiveram suporte nutricional via oral ou TN mista. Também, aqueles que

estiveram em cuidados paliativos, com critério definido de acordo com o protocolo de cada hospital, bem como aqueles que tiveram reinternações na UTIP.

A amostragem foi definida por conveniência e o tamanho amostral foi definido por saturação temporal das crianças internadas nas UTIPs entre os meses de março de 2018 a dezembro de 2019.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina e pelos Comitês de todos os hospitais participantes do estudo, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termo de assentimento livre e esclarecido (TALE). Ainda, o projeto foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob registro RBR-8jpw57.

PARÂMETROS CLÍNICOS

Foram avaliadas a gravidade de doença, por meio do índice pediátrico de mortalidade 2 (PIM-2 Do inglês: *Pediatric Index of Mortality*),¹⁸ presença de doença crônica complexa (DCC),¹⁹ motivo de internação, avaliado a partir do diagnóstico de admissão e posteriormente caracterizado em clínico ou cirúrgico,²⁰ principais diagnósticos de admissão, desnutrição prévia à UTIP, presença de desnutrição na admissão da UTIP, balanço hídrico médio (registrado em mL/dia e mL/kg/dia),²¹ sobrecarga de fluidos²² e mortalidade. Com relação a sobrecarga de fluidos, foram extraídos os dados do balanço hídrico nas primeiras 72 horas de internação na UTIP, a partir dos registros médicos. Após, definiu-se o balanço hídrico cumulativo como a soma do balanço hídrico diário nas primeiras 72 horas (litros). Assim sendo, o percentual da sobrecarga de fluidos foi calculado da seguinte forma: Sobrecarga de fluidos (%) = [balanço hídrico cumulativo de 72 horas (litros) ÷ peso de admissão (kg)] × 100. Foi considerada sobrecarga de fluidos quando o percentual foi superior a 10% nas primeiras 72 horas de internação na UTIP.^{22,23}

AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL

A antropometria foi realizada nas primeiras 72 horas de internação, em 7 dias ou na alta da UTIP. Foi aferido peso e comprimento/estatura, de acordo com critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS),²⁴ adaptados quando necessário.²⁵ Na impossibilidade de aferição do comprimento/estatura, realizou-se a estimativa do

comprimento/estatura.²⁶ Além disso, foi aferida a circunferência do braço (CB) seguindo os protocolos padronizados.²⁷

Para a avaliação dos dados foi utilizado o software WHO Anthro (Genebra, Suíça), para crianças de até 5 anos, e o software WHO AnthroPlus (Genebra, Suíça) para as crianças acima de 5 anos, ambos desenvolvidos pela OMS. Os resultados foram descritos em escores-z para os indicadores antropométricos peso-para-idade (P/I), estatura-para-idade (E/I), IMC-para-idade (IMC/I), circunferência do braço-para-idade (CB/I) para crianças de até 5 anos e P/I e IMC/I para crianças acima de 5 anos. Ainda, para essa última faixa etária o índice de CB/I foi avaliado segundo os valores de referência de Frisancho.²⁸ Caso a criança tenha sido prematura foi utilizada a idade corrigida para a avaliação antropométrica. Considerou-se a idade necessária para atingir a idade gestacional de 40 semanas, até os 2 anos de idade.²⁹ Foi considerado desnutrição para os menores de 2 anos se $z\text{-P/I}$ ou $z\text{-E/I} < -2$ e, para os maiores de 2 anos se $z\text{-IMC/I} < -2$.^{30,31}

AValiação LABORATORIAL

Para as coletas, cada hospital participante do estudo utilizou técnica padrão própria. Albumina (g/dL) e proteína C-reativa (PCR) (mg/dL), foram avaliadas no soro. Também foi avaliada a relação PCR/albumina (mg/dL:g/dL).³²

TERAPIA NUTRICIONAL

Os parâmetros de TNE exclusiva foram referentes aos 4 primeiros dias de internação na UTIP, sendo eles: tempo para início da TNE, classificado em precoce (início nas primeiras 48 horas) ou tardio,³³ se o paciente recebeu fórmula infantil ou dieta enteral pediátrica, no qual a diferenciação entre fórmula ou dieta ocorreu com base na classificação descrita nos rótulos, classificação das fórmulas infantis e dietas enterais pediátricas (polimérica, oligomérica ou elementar), com base na rotulagem, densidade energética das fórmulas infantis e dietas enterais pediátricas (<1.0 kcal/g; 1.0 kcal/g; 1.2 kcal/g ou 1.5 kcal/g), com base na rotulagem, foi registrada a quantidade descrita nos rótulos de energia (kcal/100mL), macronutrientes (g/100mL e valor energético total [%]) e micronutrientes (mg/100mL e µg/100mL) das fórmulas infantis e dietas enterais pediátricas.

Oferta de: volume (mL/dia), energia (kcal/kg/dia), proteína (g/kg/dia), carboidrato (g/dia), lipídio (g/dia), cobre (µg/dia), zinco (mg/dia), selênio (µg/dia), vitamina C (mg/dia), vitamina E (mg/dia) e vitamina D (µg/dia).

Para avaliar a adequação/recomendação: oferta de energia adequada (>66,7%),³³ recomendação da oferta de proteína adequada (>1,5 g/kg/dia),³⁴ recomendação da oferta de carboidrato adequada (45 a 65%), recomendação da oferta de lipídio adequada (25 a 40%) (variando por idade), ambas segundo o intervalo aceitável de distribuição de macronutrientes – AMDR (do inglês: *acceptable macronutrient distribution range*).³⁵

Com relação a oferta dos micronutrientes, primeiro analisou-se o rótulo e as características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais. Com base na rotulagem e volume da dieta administrado, calculou-se a oferta de micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D). Em sequência, foi realizado ajuste intra e interpessoal para energia, pelo método dos resíduos³⁷. Após, a oferta dos micronutrientes foi comparada com a prescrição, calculada a partir da prescrição do volume, em 4 dias de internação.

Depois, calculou-se um escore-z, a partir da seguinte fórmula^{31,35,38}: $\text{Escore-z} = \frac{[\text{média da oferta do micronutriente desejado (4 dias)} - \text{EAR}]}{\text{desvio-padrão (DP) da EAR}}$. Onde o DP da EAR, foi calculado com base no coeficiente de variação, que corresponde a 10% do valor de EAR para cada micronutriente estudado. O desvio padrão foi expresso pela seguinte fórmula: $\text{DP} = 10\% \times \text{EAR}$. Ressalta-se que o valor da EAR é variável conforme a idade e sexo do paciente³⁵.

Após, comparou-se o escore-z com os valores de referência da ingestão dietética de referência (DRI – Do inglês: *dietary reference intakes*), sendo por meio da necessidade média estimada (EAR – Do inglês: *estimated average requirement*) ou pela ingestão adequada (AI – Do inglês: *adequate intake*), de acordo com a faixa etária e o sexo do paciente³⁶.

A partir dos escores-z, é possível determinar a probabilidade do consumo do micronutriente estar inadequado, ou seja, nesse caso de não atingir a recomendação da EAR. Se o valor de escore-z encontrado for positivo, indica-se que o paciente atingiu às recomendações da EAR. Caso o valor de escore-z for negativo, indica-se que o paciente não atingiu às recomendações da EAR^{31,35,38}.

Na ausência de EAR (cobre, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D em menores de 12 meses e zinco em menores de 6 meses), optou-se por utilizar o valor da recomendação segundo AI. Nesses casos, foi comparado se a média da oferta do micronutriente desejado em 4 dias atingiu ou não a recomendação de AI³¹. Ambas as recomendações, EAR e AI, obtiveram a mesma forma de classificação para que depois

os pacientes pudessem ser agrupados em conjunto, em atingiu ou não atingiu às recomendações³¹.

DESFECHOS

O desfecho primário avaliado foi internação prolongada na UTIP, definida como tempo de internação na UTIP igual ou superior a 14 dias.^{5,39}

Os desfechos secundários foram: deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial. Deterioração do estado nutricional foi definida quando houve redução de, no mínimo, 1 escore-z dos indicadores antropométricos P/I, E/I IMC/I ou CB/I durante a internação na UTIP.²² A presença de infecção nosocomial foi definida como infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), como pneumonia adquirida, infecções do trato urinário e corrente sanguínea, desenvolvidas após 48 horas de admissão na UTIP.⁴⁰

ANÁLISE DE DADOS

As variáveis categóricas foram descritas em número e categoria de frequência. As variáveis contínuas foram descritas em mediana e intervalo interquartil [IQR]. A avaliação da distribuição dos dados foi realizada para verificar a normalidade dos dados, utilizando histograma, coeficiente de assimetria ou teste de Shapiro-Wilk.

Para avaliar os fatores associados com a inadequação da oferta de cobre, zinco, vitamina C e vitamina E, foi realizada Regressão Logística, univariada e multivariada, ajustada para hospital, com dados expressos em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) 95%.

Para avaliar a associação entre a oferta e inadequação da oferta de micronutrientes, em 4 dias de internação, com os desfechos de internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, foi realizada Regressão Logística, univariada e multivariada, com dados expressos em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) 95%.

Os ajustes utilizados para executar a Regressão Logística multivariada foram definidos com base na combinação de: (1) método estatístico, no qual fez-se uma análise bivariada de fatores associados com os desfechos propostos, no qual compuseram o modelo aqueles com valor de $p < 0,20$; (2) modelo teórico, a partir da literatura científica e fisiopatologia dos pacientes pediátricos graves. Foi utilizado o modelo Forward para o ajuste e as variáveis utilizadas foram: hospital, presença de DCC, sobrecarga de fluidos

em 4 dias ($\geq 10\%$), sexo, PIM-2 (%), idade (meses) e dias em jejum prévio à admissão na UTIP. Foi considerado significativo $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no programa STATA[®] versão 13.0 (*Stata Corporation, College Station, Texas, EUA*).

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 3267 pacientes pediátricos graves foram admitidos nas UTIPs, e 242 preencheram aos critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Na Figura 1 é possível observar as etapas de recrutamento dos participantes.

As características dos hospitais participantes do estudo estão descritas na Tabela suplementar 1. Destaca-se que a maior parte das UTIPs (37,50%) está localizada na região Sudeste do Brasil. O tipo de UTIP predominante no estudo foi geral (75%) e a mediana do número de leitos nas UTIPs participantes foi 10 [IQR 8,50-11,00].

Na Tabela 1 é possível observar que a maior parte dos pacientes pediátricos graves (41,74%) foi admitido em uma UTIP da região Sul do Brasil. Além disso, as características demográficas e clínicas dos pacientes pediátricos graves estão descritas na Tabela 2. A maioria dos pacientes (62,40%) era do sexo masculino e a mediana de idade desses pacientes foi 8,49 meses [IQR 2,79-32,00]. A mediana do PIM-2 foi 4,90% [IQR 1,75-9,95], 40,91% dos pacientes apresentava DCC, 84,30% dos pacientes foi admitido por motivos clínicos e a sobrecarga de fluidos (maior ou superior a 10%) estava presente em 39,26% dos pacientes. Com relação aos dias em jejum prévio à admissão na UTIP, 41,49% dos pacientes ficou 1 dia em jejum.

Com relação aos desfechos, 26,45% dos pacientes tiveram infecção nosocomial, 28,19% dos pacientes apresentaram deterioração do estado nutricional e 35,54% dos pacientes tiveram internação prolongada na UTIP. Com relação à mortalidade, 5,81% dos pacientes foram a óbito no período de internação.

A composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais ofertadas aos pacientes pediátricos graves, em TNE exclusiva estão descritas na Tabela 2. Observa-se que 68,75% das fórmulas infantis e 94% das dietas enterais eram poliméricas. A densidade energética predominante foi < 1.0 kcal/g para as fórmulas infantis (94%) e igual a 1.0 kcal/g para as dietas enterais (67%).

A mediana de proteína foi 1,80 g/100mL, para as fórmulas infantis [IQR 1,35-1,95] e 3,65 g/100mL para as dietas enterais [IQR 3,00-4,30]. A mediana da quantidade de vitamina D, 1,30 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ [IQR 1,20-1,55], foi maior nas fórmulas infantis. Enquanto que a mediana de cobre 96,50 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ [IQR 81,00-120,00], zinco, 1,35

mg/100mL [IQR 1,00-1,50], selênio, 5,05 µg/100mL [IQR 3,50-10,00], vitamina C, 12,00 mg/100mL [IQR 8,40-15,00] e vitamina E, 1,40 mg/100mL [IQR 1,30-2,00] foi maior nas dietas enterais. No Quadro suplementar 1 é possível observar as características individuais das 34 fórmulas infantis e dietas enterais ofertadas aos pacientes pediátricos graves.

As práticas referentes à TNE estão descritas na Tabela 3, no qual os dados são referentes à amostra total (n=242) e também estão categorizados por faixa etária, <12 meses (n=138) e ≥12 meses (n=104). É possível observar que a mediana da oferta de volume, na amostra total foi 361,25 mL/dia [IQR 240,00-536,67], enquanto que nas crianças menores de 12 meses, a mediana foi 292,50 mL/dia [IQR 207,50-393,33] e nas crianças com idade igual superior a 12 meses, a mediana da oferta de volume foi 551,67 mL/dia [IQR 354,17-798,33]. A mediana da oferta de energia foi 36,92 kcal/kg/dia [IQR, 22,97-50,29], para a amostra total e, aproximadamente 42% dos pacientes não atingiram a recomendação da oferta adequada (>66,7%). A mediana da oferta de energia nos pacientes <12 meses de idade foi 39,56 kcal/kg/dia [IQR 28,68-51,35], enquanto que no grupo com idade igual ou superior a 12 meses, a mediana foi 31,81 kcal/kg/dia [IQR 18,56-47,57].

A mediana da oferta de proteína, na amostra total, foi 0,89 g/kg/dia [IQR 0,58-1,30] e 85,54% dos pacientes não atingiram a recomendação de oferta adequada (>1,5 g/kg/dia), sendo esse valor semelhante quando ocorre a categorização dos pacientes por faixa etária. Com relação a oferta de carboidrato, 92,56% da amostra total não atingiu a recomendação adequada (45 a 65%), de acordo com a recomendação do intervalo aceitável de distribuição de macronutrientes (AMDR - Do inglês: *acceptable macronutrient distribution range*) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Além disso, em relação à oferta de lipídio, 49,59% da amostra total não atingiu a recomendação adequada (25 a 40%), de acordo com a recomendação do intervalo aceitável de distribuição de macronutrientes (AMDR - Do inglês: *acceptable macronutrient distribution range*) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

Em relação aos micronutrientes, a mediana da oferta de cobre foi 213,84 µg/dia [IQR 177,55-234,83] e, 71,37% dos pacientes não atingiram a recomendação adequada. A mediana da oferta de zinco foi 2,73 mg/dia [IQR 2,28-3,20], com 36,10% dos pacientes que não atingiram a recomendação. A mediana da oferta de selênio foi 7,51 µg/dia [IQR 6,38-8,91], sendo que nenhum paciente atingiu a recomendação adequada. Tratando-se das vitaminas, a mediana da oferta de vitamina C foi 37,04 mg/dia [IQR 30,17-42,98],

com 44,63% dos pacientes que não atingiram a recomendação adequada. A mediana da oferta de vitamina E foi 4,47 mg/dia [IQR 3,75-4,68] e, 59,09% dos pacientes não atingiram a recomendação. A mediana da oferta de vitamina D foi 4,38 µg/dia [IQR 3,42-5,15] e, quase a totalidade da amostra (99,59%) não atingiu a recomendação adequada.

Além disso, analisando os micronutrientes, ressalta-se que um paciente recebeu média de zinco em 4 dias (5,26 mg) superior ao nível máximo de ingestão tolerável (UL - Do inglês: *tolerable upper intakes levels*) (4 mg) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

Os fatores associados com a inadequação da oferta de cobre foram: sexo masculino, idade ≥ 12 meses, não apresentar desnutrição na admissão à UTIP, receber dieta enteral, ao invés de fórmula infantil e receber dieta/fórmula classificada como oligomérica (Tabela 4).

Os fatores associados com a inadequação da oferta de zinco foram: idade ≥ 12 meses, não apresentar desnutrição na admissão à UTIP, sobrecarga de fluidos (<10%), receber dieta enteral ao invés de fórmula infantil e receber dieta enteral ou fórmula infantil classificada como oligomérica, em relação à polimérica (Tabela 4).

Os fatores associados com a inadequação da oferta de vitamina C foram: idade < 12 meses, presença de DCC, desnutrição prévia à UTIP, apresentar desnutrição na admissão, receber fórmula infantil, ao invés de dieta enteral e receber fórmula/dieta classificada como oligomérica ou elementar, em relação à polimérica (Tabela 5).

E, em relação à vitamina E, os fatores associados com a inadequação foram: idade ≥ 12 meses, PIM-2, não apresentar desnutrição na admissão à UTIP, sobrecarga de fluidos (<10%) e receber dieta enteral ao invés de fórmula infantil (Tabela 5).

Não foram observadas associações entre a média da oferta de micronutrientes ou da inadequação da média da oferta de micronutrientes, em 4 dias com internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial (Tabelas 6 e 7, respectivamente).

DISCUSSÃO

No presente estudo de coorte prospectivo multicêntrico, composto por 242 pacientes pediátricos graves, em VM e em TNE exclusiva, observou-se que com relação às fórmulas infantis e dietas enterais, a maioria era polimérica (68,75% das fórmulas e 94,44% das dietas) e normocalórica ($\leq 1,0$ kcal/g). A prevalência de inadequação da oferta de selênio e vitamina D foi maior em comparação aos outros micronutrientes. Destaca-se que 14,46% dos pacientes não atingiram a recomendação para nenhum dos

micronutrientes estudados e, 33,06% dos pacientes atingiram a recomendação somente para vitamina C. Os principais fatores associados com a inadequação de cobre, zinco, vitamina C e vitamina E foram idade \geq 12 meses, não apresentar desnutrição na admissão à UTIP e receber dieta enteral ao invés de fórmula infantil. Entretanto, a oferta de micronutrientes, via TNE, em 4 dias de internação, não foi associada aos desfechos de internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, da mesma forma que a inadequação da média da oferta de micronutrientes.

No presente estudo, destaca-se que a recomendação de cobre, segundo as DRIs (EAR e AI), não foi atingida em 71,37% dos pacientes, fato que se deve ter atenção, visto que os valores de recomendação não são específicos para pacientes pediátricos graves, mas sim crianças saudáveis. Entretanto, é necessário ressaltar que a deficiência de cobre pode alterar de forma negativa a produção de energia, aumentar o dano oxidativo e alterar o sistema imunológico.⁴¹

Do total da amostra, 36,10% não atingiu a recomendação de zinco, sendo esse o menor percentual de pacientes com a oferta inadequada, em comparação aos demais micronutrientes. Todavia, mais de $\frac{1}{4}$ da amostra apresentou inadequação na oferta, o que é preocupante já que a deficiência de zinco pode alterar os mecanismos de defesa do sistema imunológico.⁴² Em estudo realizado no Brasil, com coorte prospectiva de 260 casos de pacientes pediátricos graves, a recomendação de zinco, segundo EAR, não foi atingida em 153 casos (58,85%).³¹ No mesmo estudo, a recomendação de selênio não foi atingida em 246 casos (94,62%), convergindo com os dados do presente estudo, visto que a recomendação de selênio não foi atingida por nenhum paciente. Em outro estudo de coorte, com 130 pacientes pediátricos graves, as quantidades ofertadas de zinco e selênio também ficaram abaixo da recomendação.⁴³ Em estudos recentes, indica-se que a combinação da oferta insuficiente de selênio e proteína, além de intensificar o estresse oxidativo, pode causar apoptose celular, por meio da via mediada pela mitocôndria.⁴⁴

A recomendação de vitamina C não foi atingida em 44,63% da amostra do presente estudo, sendo a vitamina com a menor prevalência de pacientes com oferta inadequada. Os fatores associados com a inadequação de vitamina C foram a idade inferior a 12 meses, presença de DCC, desnutrição prévia à UTIP, apresentar desnutrição na admissão, receber fórmula infantil ao invés de dieta enteral e receber fórmula infantil ou dieta enteral classificada como oligomérica ou elementar, em relação à polimérica. Um maior percentual de adequação da vitamina C é positivo ao paciente pediátrico grave, visto que a vitamina C atua na minimização da produção de peróxidos que intensificam o

estresse oxidativo. A consequência é a minimização dos danos endógenos e minimização da oxidação lipídica que ocorre na membrana celular.⁴²

A recomendação de vitamina E não foi atingida em 59,09% dos pacientes, sendo que os fatores associados com a inadequação desse micronutriente foram a idade ≥ 12 meses, PIM-2, não apresentar desnutrição na admissão à UTIP, sobrecarga de fluidos ($<10\%$) e receber dieta enteral ao invés de fórmula infantil. A recomendação de vitamina D não foi atingida em 99,59% dos pacientes. Da mesma forma, ocorreu em estudo realizado no Brasil, com coorte prospectiva de 260 casos de pacientes pediátricos graves, no qual a recomendação de vitamina D, segundo EAR, não foi atingida em 246 casos (94,62%).³¹ Também em outro estudo de coorte, com 130 pacientes pediátricos graves, a oferta de vitamina D também ficou abaixo da recomendação.⁴³

No presente estudo, um dos fatores predominantes que foram associados com a inadequação da oferta dos micronutrientes foi receber dieta enteral, ao invés de fórmula infantil. Todavia, a minoria da amostra (37%) recebeu dieta enteral. Além disso, receber fórmula infantil ou dieta enteral, classificada como polimérica foi um fator associado com a adequação da oferta dos micronutrientes. E, esse fato é positivo visto que mais de 80% da amostra recebeu fórmula/dieta com essa classificação. A partir disso, é possível constatar que o tipo de fórmula/dieta fornecida ao paciente pode interferir na oferta dos micronutrientes. Além de que as fórmulas infantis são destinadas às crianças saudáveis e, consequentemente estão aptas a receber maior volume. Esse fato ressalta a necessidade de formulações específicas para pacientes pediátricos graves. A literatura ainda é escassa em relação a associação de micronutrientes com fórmulas infantis e dietas enterais. Entretanto, em um estudo retrospectivo, com 70 pacientes pediátricos graves, observou-se que ao final do período da oferta de fórmulas enriquecidas com energia e proteína, via TNE, o número de pacientes com escore-z de P/I < -2 reduziu para 33%, em comparação ao início do período, no qual 47% dos pacientes apresentava escore-z de P/I < -2 .⁴⁵

No presente estudo, a oferta de micronutrientes, via TNE, em 4 dias de internação, não foi associada com nenhum dos desfechos estudados, da mesma forma que a inadequação da média de oferta de micronutrientes. Entretanto, não é possível afirmar se esse fato se deve pelo tamanho amostral, considerando que a maioria dos pacientes estava com a oferta inadequada e, o número de adequados para a comparação na regressão logística foi pequeno. Entretanto, em estudo prospectivo transversal, realizado na França, com 201 pacientes pediátricos graves, observou-se que quando aumentou a intensidade do estresse oxidativo, houve uma tendência significativa de redução nos níveis

plasmáticos de cobre, com mediana de 13,60 $\mu\text{mol/L}$ (IQR, 11,30–17,00, $p=0,01$), zinco, com mediana de 7,20 $\mu\text{mol/L}$ (IQR, 5,10–8,90, $p<0,001$), selênio, com mediana de 60 $\mu\text{mol/L}$ (IQR, 0,40–0,60, $p<0,001$), vitamina C, com mediana de 23,50 $\mu\text{mol/L}$ (IQR, 14,00–31,50, $p<0,001$) e vitamina E, com mediana de 13,88 $\mu\text{mol/L}$ (IQR, 10,42–17,70, $p<0,001$).⁴⁶

Em um estudo prospectivo de coorte, com 320 pacientes pediátricos graves admitidos na UTIP com pneumonia grave (grupo 1) e 160 pacientes pediátricos admitidos na enfermaria com pneumonia (grupo 2), observou-se diferença estatisticamente significativa na média dos níveis totais séricos de zinco na admissão, entre o grupo 1 ($50,7 \pm 27,4 \mu\text{g/dL}$) e o grupo 2 ($81,0 \pm 14,4 \mu\text{g/dL}$), $p<0,001$. Ainda, no mesmo estudo, encontrou-se uma significativa correlação negativa entre o nível sérico de zinco e tempo de internação na UTIP ($r = -0,383$, $p=0,002$), para o grupo 1. Isto é, quanto maior o nível sérico de zinco, menos tempo o paciente ficará internado na UTIP.⁴⁷ Entretanto, no presente estudo 36,10% dos pacientes não atingiram a recomendação de zinco, segundo EAR e AI, o que é preocupante visto a importância do zinco, já que esse micronutriente inibe enzimas pró-oxidantes de óxido nítrico, favorecendo a minimização do desequilíbrio redox.⁴⁸

Em um ensaio clínico, conduzido na China, com 724 pacientes pediátricos graves, 358 pacientes foram alocados no “grupo zinco”, que recebeu 20 mg de zinco elementar/dia, e 366 pacientes foram alocados no “grupo placebo”. Observou-se que no “grupo zinco”, o tempo médio de internação na UTIP foi 10,7 dias $\pm 2,5$ e os casos de óbito dos pacientes ($n=17$) foram reduzidos, em comparação ao grupo placebo, com tempo médio de internação na UTIP de 16,1 dias $\pm 3,2$, com $p = 0,03$ e casos de óbitos ($n = 29$), com $p = 0,02$.⁴⁹

Em um estudo prospectivo observacional, com 99 pacientes pediátricos graves, foi possível observar que oferta de selênio tem associação com desfechos clínicos, no qual o aumento na concentração de selênio (10 $\mu\text{g/L}$) foi associada com a diminuição no tempo de internação na UTIP de 1,4 dias (IC 95%, 0,5–2,3; $p<0,01$).¹⁶

Em outro estudo prospectivo, com 173 pacientes pediátricos com resposta inflamatória sistêmica (SIRS), a concentração plasmática mediana de selênio, na admissão, foi 0,29 $\mu\text{mol/L}$ [IQR 0,18–0,38], sendo abaixo do limite de normalidade (0,58 $\mu\text{mol/L}$), fato observado em 90,7% dos pacientes. No quinto dia de internação, a concentração de selênio permaneceu abaixo do limite em 82 dos 99 pacientes que permanecerem na UTIP. A baixa concentração plasmática de selênio ($\leq 0,29 \mu\text{mol/L}$ na

admissão e $\leq 0,32 \mu\text{mol/L}$ no quinto dia de internação na UTIP), teve associação estatisticamente significativa com desnutrição, OR: 2,05 (IC 95% 1,07-3,90; $p = 0,030$).⁵⁰

Um fator importante a ser destacado é que não existem valores de referência correspondentes à oferta de micronutrientes estabelecidos para pacientes pediátricos graves e, em virtude disso optou-se por utilizar os valores de recomendação da EAR e AI. Ressalta-se a necessidade da elaboração e definição de recomendações quanto à prescrição de micronutrientes para o paciente pediátrico grave, com base em grandes estudos prospectivos com esse público-alvo.

Destaca-se a relevância e originalidade do estudo, sendo necessário que mais estudos investiguem se a oferta de micronutrientes, via TNE exclusiva, está associada com os desfechos de tempo de internação prolongada, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, em pacientes pediátricos graves, em VM.

Outro fator a ser destacado, é que apesar da população ser heterogênea, o presente estudo é multicêntrico e foi realizado em hospitais considerados de referência no Brasil. Também, houve disponibilização de um manual de instruções para a realização da coleta de dados fornecido aos hospitais, de forma a padronizar ao máximo possível os dados coletados.

Outras limitações são que a aferição das medidas para a avaliação antropométrica foi realizada por diferentes pesquisadores, dificuldade na realização das aferições devido ao posicionamento dos pacientes e, que a aferição precisa do peso pode não ser viável a todos os pacientes, devido a indisponibilidade de balanças adequadas nas UTIPs. Todavia, cabe ressaltar que o estudo foi realizado por meio de protocolo de coleta único. Ainda, outra limitação é o tempo de internação de 4 dias, escolhido para a análise de dados. Entretanto, escolhemos esse período pensando em avaliar os primeiros dias de internação do paciente pediátrico, que correspondem a fase aguda da doença grave. Seria interessante outros estudos que avaliassem possíveis associações da oferta de micronutrientes com desfechos clínicos desfavoráveis na fase crônica da doença grave.

A partir do presente estudo, é possível constatar que o nutricionista deve ter atenção ao escolher a fórmula infantil ou dieta enteral que será ofertada ao paciente pediátrico grave, visto que elas possuem diferentes concentrações de micronutrientes e, esses são essenciais na doença grave.

Além disso, nosso estudo abre precedentes para que mais pesquisas sejam feitas visando observar se a oferta de micronutrientes está associada com desfechos clínicos, em pacientes pediátricos graves. Ainda, a partir do nosso estudo é possível perceber a

importância da elaboração de recomendações quanto à prescrição de micronutrientes específica para esse público-alvo, visto que foi encontrada elevada prevalência de inadequação na oferta de cobre, selênio, vitamina E e vitamina D.

CONCLUSÃO

A oferta de micronutrientes, via TNE, em 4 dias de internação não foi associada com nenhum dos desfechos estudados, da mesma forma que a inadequação da média da oferta de micronutrientes. Salienta-se então, a necessidade de mais estudos que investiguem se a oferta de micronutrientes, via TNE exclusiva, está associada com os desfechos de tempo de internação prolongada, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em outras fases da doença grave, abrangendo além da fase aguda. Ainda, por não existirem valores de referência quanto à oferta de micronutrientes para pacientes pediátricos graves, optou-se por utilizar os valores de recomendação da EAR e AI. Porém, ressalta-se a necessidade da elaboração e definição de recomendações quanto à prescrição de micronutrientes específica para o paciente pediátrico grave, com base em estudos prospectivos com esse público-alvo.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento aos hospitais e UTIPs participantes do estudo, às equipes multidisciplinares das UTIPs pelo apoio à execução do estudo e aos pacientes e seus familiares pela colaboração.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho contou com a bolsa de estudos fornecida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

CONFLITO DE INTERESSES

Declara-se que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Resolução-RDC n 7, de 24 de fevereiro de 2010. Diário Oficial da União; 2010.

2. Valla FV, Baudin F, Le Roux BG, et al. Nutritional Status Deterioration Occurs Frequently During Children's ICU Stay. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;714-721.
3. Arias Lopez MP, Fernández AL, Ratto ME, et al. Pediatric Index of Mortality 2 as a predictor of death risk in children admitted to pediatric intensive care units in Latin America: A prospective, multicenter study. *J Crit Care.* 2015;30(6):1324–1330.
4. Domico MB, Ridout DA, Bronicki R, et al. The impact of mechanical ventilation time before initiation of extracorporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: A review of the extracorporeal life support registry. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(1):16–21.
5. Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9(7):1–9.
6. Joosten KFM, Kerklaan D, Verbruggen SCAT. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* Lippincott Williams Wilkins. 2016.
7. Crimi E, Sica V, Slutsky AS, et al. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction. *Free Radic Res.* 2006;40(7):665–672.
8. Reddell L, Cotton BA. Antioxidants and micronutrient supplementation in trauma patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(2):181–187.
9. Andrades ME, Morina A, Spasić S, Spasojević I. Bench-to-bedside review: Sepsis - from the redox point of view. *Crit Care.* 2011;15(5):1–12.
10. Mehta NM. Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin.* 2018;11(3):651–673.
11. Berger MM. Do micronutrient deficiencies contribute to mitochondrial failure in critical illness? *Curr Opin Clin Nutr Metab Car.* 2020;23(2):102–110.
12. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(5):706–742.
13. Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC)

metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):411–425.

14. Lee JH, Rogers E, Chor YK, et al. Optimal nutrition therapy in paediatric critical care in the Asia-Pacific and Middle East: A consensus. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(4):676–696.

15. Marino LV, Valla FV, Beattie RM, Verbruggen SCAT. Micronutrient status during paediatric critical illness: a scoping review. *Clin Nutr.* 2020.

16. Leite HP, Nogueira PCK, De Oliveira Iglesias SB, De Oliveira SV, Sarni ROS. Increased plasma selenium is associated with better outcomes in children with systemic inflammation. *Nutrition.* 2015;31(3):485–490.

17. Zemrani B, Bines JE. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction. *Curr Opin in Gastroenterol.* 2020;36(2):110–117.

18. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2 : a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* 2003:278–285.

19. Edwards JD, Houtrow AJ, Vasilevskis EE, et al. Chronic conditions among children admitted to U.S. pediatric intensive care units. *Crit Care Med.* 2012;40(7):2196–2203.

20. Imamura T, Nakagawa S, Goldman RD, Fujiwara T. Validation of pediatric index of mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit in Japan. *Intensive Care Med.* 2012;38:649-654.

21. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for sodium in parenteral fluid therapy. *Pediatr rev/Amer Acad Pediatr.* 1956;20(12):429–430.

22. Ventura JC, Oliveira LDA, Silveira TT, Hauschild DB, Mehta NM, Moreno YMF, PICU-ScREEN Study Group. Admission factors associated with nutrition status deterioration and prolonged pediatric intensive care unit stay in critically ill children: PICU-ScREEN multicenter study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;1-9.

23. Muttath A, Annayappa Venkatesh L, et al. Adverse outcomes due to aggressive fluid resuscitation in children: a prospective observational study. *J Pediatr Intensive Care.* 2019;8(2):064–070.

24. World Health Organization (WHO). Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. *Physical status: the use and interpretation of*

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

25. Zamberlan P, Delgado AF, Leone C, Feferbaum R, Okay TS. Nutrition Therapy in a Pediatric Intensive Care Unit : Indications, Monitoring, and Complications. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35(4):523-529.

26. Chumlea WMC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. J Am Diet Assoc. 1994;94(12):1395-1391.

27. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Abridged, 1988.

28. Frisancho RA. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr. 1981;34(11):2540-2545.

29. Engle WA. Age Terminology during the perinatal period. Pediatrics. 2004;114(5):1362-1364.

30. Becker P, Carney LN, Corkins MR, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). Nutr Clin Pract. 2015;30(1):147–161.

31. Dos Reis Santos M, Leite HP, Pereira AML, Cassão BDA, De Oliveira Iglesias SB. Factors associated with not meeting the recommendations for micronutrient intake in critically ill children. Nutrition. 2016;32:1217–1222.

32. Xie Q, Zhou Y, Xu Z, et al. The ratio of CRP to prealbumin levels predict mortality in patients with hospital-acquired acute kidney injury. BMC Nephrol. 2011;12(30).

33. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children--an international multicenter cohort study. Crit Care Med. 2012;40(7):2204–2211.

34. Jotterand Chaparro C, Depeyre JL, Longchamp D, et al. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? Clin Nutr. 2016;35(2):460–467.

35. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment,

2000.

36. Trumbo, P. et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(11): 1621-1631.

37. Willett WC, Howe R. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1220S–8S.

38. Murphy S, Barr S. Practice Paper of the American Dietetic Association: Using the Dietary Reference Intakes. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(5):762–770.

39. Shapiro MC, et al. Defining Pediatric Chronic Critical Illness for Clinical Care, Research, and Policy. *Hosp Pediatr.* 2017;7(4):236–244.

40. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Contr.* 2008;36(5):309–332.

41. Hordyjewska A, Popiołek Ł, Kocot J. The many “faces” of copper in medicine and treatment. *BioMetals.* 2014;27(4):611–621.

42. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of Vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(2):85–94.

43. Mara J, Gentles E, Alfheaid, HA, et al. An evaluation of enteral nutrition practices and nutritional provision in children during the entire length of stay in critical care. *BioMed Centr Pediatr.* 2014;14:186.

44. Zhang L, Gao Y, Feng H, Zou N, Wang K, Sun D. Effects of selenium deficiency and low protein intake on the apoptosis through a mitochondria-dependent pathway. *J Trace Elements Med Biol.* 2019;56(4):21–30.

45. Eveleens RD, Dungen DK, Verbruggen SCAT, Hulst JM, Joosten KFM. Weight improvement with the use of protein and energy enriched nutritional formula in infants with a prolonged PICU stay. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(1):3–10.

46. Valla FV, Bost M, Roche S, et al. Multiple Micronutrient Plasma Level Changes Are Related to Oxidative Stress Intensity in Critically Ill Children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2018;19(9):e455–e463.

47. Saleh NY, Abo El Fotoh WMM. Low serum zinc level: The relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children. *Intern J Clin Pract.* 2018;72(6):1–9.
48. Koekkoek WAC, Van Zanten ARH. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(4):457–474.
49. Xie J, Zhu L, Zhu T, et al. Zinc supplementation reduces Candida infections. *J Clin Bioch Nutr.* 2018;64(6):2016–2019.
50. De Oliveira Iglesias SB, Leite HP, Paes AT, et al. Low plasma selenium concentrations in critically ill children: The interaction effect between inflammation and selenium deficiency. *Crit Care.* 2014;18(3).

FIGURAS

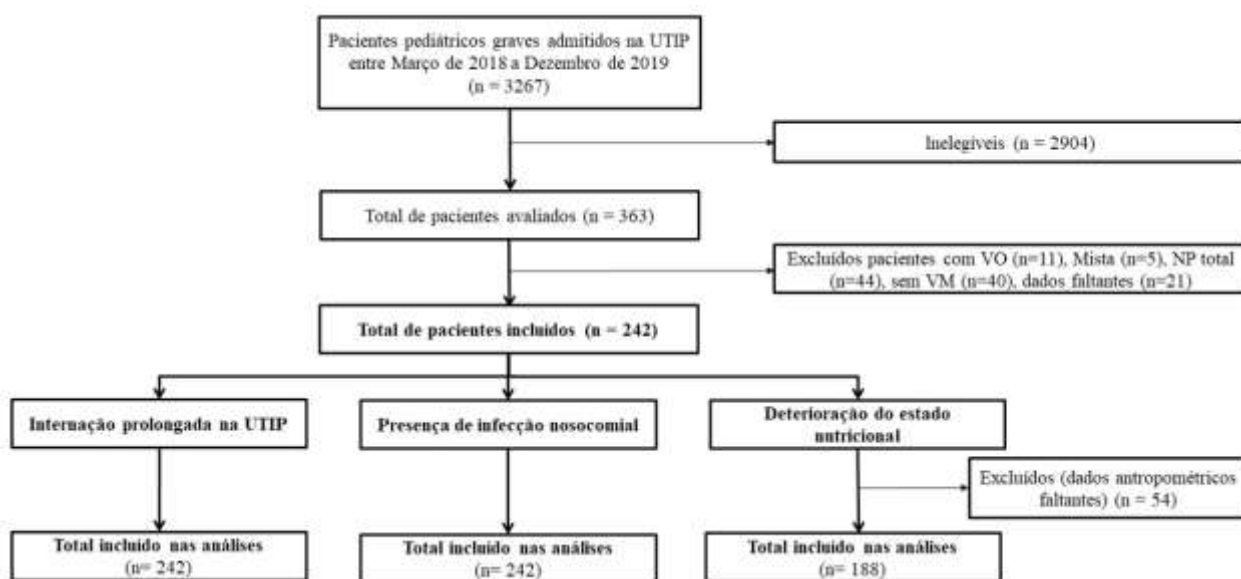


Figura 1: Fluxograma de recrutamento dos pacientes pediátricos graves admitidos na unidade de terapia intensiva pediátrica.

Legenda: UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; VO: via oral; Mista: terapia de nutrição enteral e parenteral suplementar; NP: nutrição parenteral exclusiva; VM: ventilação mecânica.

TABELAS

Tabela 1: Caracterização de pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva, em unidade de terapia intensiva pediátrica (n=242).

| Variáveis | Mediana [IQR] n (%) |
|---|------------------------|
| Dados demográficos | |
| Sexo (masculino) | 151 (62,40) |
| Idade | |
| Meses | 8,49 [2,79-32,00] |
| ≥ 12 meses | 104 (42,98) |
| < 12 meses | 138 (57,02) |
| Pacientes por UTIP de cada região | |
| Sul | 101 (41,74) |
| Sudeste | 93 (38,43) |
| Centro-Oeste | 28 (11,57) |
| Nordeste | 20 (8,26) |
| Dados clínicos | |
| PIM-2 (%) (n=240) | 4,90 [1,75-9,95] |
| DCC | 99 (40,91) |
| Motivo de internação | |
| Clínico | 204 (84,30) |
| Cirúrgico | 38 (15,70) |
| Principais diagnósticos de admissão | |
| Cirúrgico | 38 (15,70) |
| Respiratório | 92 (38,02) |
| Infecção | 58 (23,97) |
| Outros | 54 (22,31) |
| Desnutrição prévia à UTIP | 22 (9,09) |
| Desnutrição na admissão (n=240) | 78 (32,50) |
| Balanco hídrico (mL/kg/dia) | 18,07 [5,40-34,20] |
| Sobrecarga de fluidos | |
| <10% | 147 (60,74) |
| ≥10% | 95 (39,26) |
| Terapia Nutricional | |
| Dias em jejum prévio à admissão na UTIP (n=241) | 0 [0-1] |
| Dias em jejum em 4 dias de internação | 1 [0-2] |
| TN precoce (48 horas) (n=241) | 203 (84,23) |
| Desfechos Clínicos | |
| Tempo em VM (dias) | 6 [4-12] |
| Infecção nosocomial | 64 (26,45) |
| Deterioração do estado nutricional (n=188) | 53 (28,19) |
| Tempo de internação na UTIP (dias) | 10 [7-17] |
| Internação prolongada (≥ 14 dias na UTIP) | 86 (35,54) |
| Tempo de internação hospitalar (dias) (n=241) | 19 [12-33] |
| Óbito (n=241) | 14 (5,81) |

Legenda: IQR: intervalo interquartil; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; PIM-2: índice pediátrico de mortalidade (do inglês: *pediatric index of mortality*); DCC: doença crônica complexa; balanço hídrico: em 4 dias de internação; sobrecarga de fluidos: em 4 dias de internação; TN: terapia nutricional; VM: ventilação mecânica.

Tabela 2: Composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais ofertadas aos pacientes pediátricos graves (n=34).

| Características | Mediana [IQR] n (%) | |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| | Fórmula infantil (n=16) | Dieta enteral (n=18) |
| Classificação | | |
| Polimérica | 11 (68,75) | 17 (94,44) |
| Oligomérica | 1 (6,25) | 1 (5,56) |
| Elementar | 4 (25,00) | 0 |
| Densidade energética (kcal/g) | | |
| <1.0 | 15 (93,75) | 0 |
| 1.0 | 1 (6,25) | 12 (66,67) |
| 1.2 | 0 | 2 (11,11) |
| 1.5 | 0 | 4 (22,22) |
| Energia (kcal/100mL) | 67,00 [66,50-68,00] | 100,00 [100,00-120,00] |
| Macronutrientes | | |
| Carboidrato | | |
| g/100mL | 7,60 [7,20-8,10] | 14,00 [13,00-17,00] |
| VET (%) | 44,21 [42,50-46,18] | 54,27 [50,67-56,00] |
| Proteína | | |
| g/100mL | 1,80 [1,35-1,95] | 3,65 [3,00-4,30] |
| VET (%) | 10,34 [8,12-11,30] | 13,40 [10,67-15,20] |
| Lipídio | | |
| g/100mL | 3,45 [3,16-3,55] | 4,00 [3,90-4,50] |
| VET (%) | 46,34 [42,68-47,73] | 35,10 [30,00-39,60] |
| Micronutrientes | | |
| Cobre (µg/100mL) | 51,00 [43,50-53,50] | 96,50 [81,00-120,00] |
| Zinco (mg/100mL) | 0,70 [0,57-0,79] | 1,35 [1,00-1,50] |
| Selênio (µg/100mL) | 1,75 [1,45-1,95] | 5,05 [3,50-10,00] |
| Vitamina C (mg/100mL) | 10,50 [8,90-12,50] | 12,00 [8,40-15,00] |
| Vitamina E (mg/100mL) | 1,10 [1,10-1,55] | 1,40 [1,30-2,00] |
| Vitamina D (µg/100mL) | 1,30 [1,20-1,55] | 1,10 [1,00-1,30] |

Legenda: IQR: intervalo interquartil; VET: valor energético total.

Tabela 3: Prescrição e oferta de energia, macronutrientes e micronutrientes e percentual de pacientes que não atingiram a adequação de micronutrientes, via terapia de nutrição enteral exclusiva, em pacientes pediátricos graves em unidade de terapia intensiva pediátrica (n=242).

| Variáveis | Prescrição* | | | Oferta* | | | Não atingiram a recomendação ¹ | | |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|-----------------|-----------------|
| | Todos (n=242) | <12m (n=138) | ≥12m (n=104) | Todos (n=242) | <12m (n=138) | ≥12m (n=104) | Todos (n=242) | <12m (n=138) | ≥12m (n=104) |
| Volume (mL/dia) | 383,46 [247,50-592,50] | 315,50 [225,00-423,33] | 596,25 [366,67-893,50] | 361,25 [240,00-536,67] | 292,50 [207,50-393,33] | 551,67 [354,17-798,33] | - | - | - |
| Energia ² (kcal/kg/dia) | 39,39 [24,12-53,06] | 43,21 [29,66-55,16] | 34,51 [21,48-52,16] | 36,92 [22,97-50,29] | 39,56 [28,68-51,35] | 31,81 [18,56-47,57] | 101 (41,74) | 51 (36,96) | 50 (48,08) |
| Macronutrientes | | | | | | | | | |
| Proteína ³ (g/kg/dia) | 0,95 [0,64-1,40] | 0,94 [0,64-1,30] | 0,97 [0,59-1,42] | 0,89 [0,58-1,30] | 0,90 [0,62-1,30] | 0,87 [0,55-1,31] | 207 (85,54) | 118 (85,51) | 89 (85,58) |
| Carboidrato ⁴ (g/dia) | 118,50 [59,00-175,00] | 108,00 [58,00-157,00] | 143,50 [61,50-190,50] | 118,50 [60,00-176,00] | 101,50 [57,00-150,00] | 152,50 [69,50-195,50] | 224 (92,56) | 137 (99,27) | 87 (83,65) |
| Lipídio ⁴ (g/dia) | 110,50 [55,00-163,00] | 90,00 [41,00-172,00] | 116,50 [84,00-156,50] | 112,50 [55,00-170,00] | 98,50 [43,00-185,00] | 117,50 [73,50-152,00] | 120 (49,59) | 48 (34,78) | 72 (69,23) |
| Micronutrientes^{5**} | | | | | | | | | |
| Cobre (µg/dia) ⁶ | 232,18 [193,58-254,14] | 219,51 [190,65-248,27] | 244,62 [210,81-260,32] | 213,84 [177,55-234,83] | 203,78 [175,64-228,04] | 227,05 [198,86-243,31] | 172 (71,37) | 78 (56,52) | 94 (91,26) |
| Zinco (mg/dia) ⁶ | 2,96 [2,45-3,47] | 3,04 [2,45-3,54] | 2,96 [2,45-3,04] | 2,73 [2,28-3,20] | 2,77 [2,28-3,28] | 2,73 [2,26-2,86] | 87 (36,10) | 22 (15,94) | 65 (63,11) |
| Selênio (µg/dia) ⁶ | 7,93 [6,80-9,63] | 7,74 [6,58-9,43] | 8,53 [7,10-10,70] | 7,51 [6,38-8,91] | 7,15 [6,06-8,59] | 7,89 [6,64-9,89] | 241 (100) | 138 (100) | 103 (100) |
| Vitamina C (mg/dia) | 40,01 [32,64-46,79] | 42,31 [36,42-52,54] | 35,43 [30,29-42,04] | 37,04 [30,17-42,98] | 39,49 [33,55-48,50] | 32,68 [27,26-38,16] | 108 (44,63) | 87 (63,04) | 21 (20,19) |
| Vitamina E (mg/dia) | 4,82 [4,06-5,08] | 4,90 [4,37-5,00] | 4,26 [3,97-5,91] | 4,47 [3,75-4,68] | 4,54 [4,01-4,64] | 3,91 [3,67-5,49] | 143 (59,09) | 48 (34,78) | 95 (91,35) |
| Vitamina D (µg/dia) | 4,68 [3,65-5,52] | 5,08 [4,51-5,75] | 3,88 [3,08-4,82] | 4,38 [3,42-5,15] | 4,76 [4,19-5,31] | 3,50 [2,72-4,27] | 241 (99,59) | 137 (99,27) | 104 (100) |

Legenda: IQR: intervalo interquartil; *média dos 4 primeiros dias de internação na unidade de terapia intensiva pediátrica; **ajustados pela energia, pelo método dos resíduos (WILLET; HOWE, 1997); m: meses; ¹referente aos pacientes que não atingiram a recomendação da oferta de energia, macro e micronutrientes; ²energia: adequada >66,7% (MEHTA et al., 2012); ³proteína: adequado com requerimento mínimo de 1,5 g/kg/dia (JOTTERAND CHAPARRO et al., 2016); ⁴carboidrato e lipídio: recomendação do intervalo aceitável de distribuição de macronutrientes – AMDR (do inglês: *acceptable macronutrient distribution range*) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001); ⁵micronutrientes recomendação da necessidade média estimada – EAR (do inglês: *estimated average*

requirement) ou recomendação da ingestão adequada – AI (do inglês: *adequate intake*) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001); ⁶para esses micronutrientes, a amostra total é de 241 pacientes, com 138 pacientes com idade <12 meses e 103 pacientes com idade ≥12 meses.

Tabela 4: Análise logística multivariada de fatores associados com a inadequação da oferta de cobre e zinco, em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=241) (continua).

| Variáveis | Cobre | | Zinco | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Univariada OR (IC 95%) | Multivariada OR (IC 95%) | Univariada OR (IC 95%) | Multivariada OR (IC 95%) |
| Demográficas e clínicas | | | | |
| Feminino vs. Masculino (referência) | 0,55 (0,31-0,98) p=0,04 | 0,55 (0,31-0,97) p=0,04 | 0,63 (0,36-1,10) p=0,11 | 0,63 (0,36-1,10) p=0,10 |
| Idade <12 meses vs. Idade ≥12 meses (referência) | 0,12 (0,06-0,27) p<0,001 | 0,12 (0,06-0,26) p<0,001 | 0,11 (0,06-0,20) p<0,001 | 0,11 (0,06-0,20) p<0,001 |
| Motivo de internação: Cirúrgico vs. Clínico (referência) | 0,73 (0,35-1,53) p=0,41 | 0,64 (0,29-1,42) p=0,28 | 1,19 (0,58-2,42) p=0,64 | 1,18 (0,55-2,53) p=0,67 |
| PIM-2 (%) | 0,99 (0,97-1,02) p=0,66 | 0,99 (0,97-1,02) p=0,63 | 0,99 (0,97-1,01) p=0,48 | 0,99 (0,97-1,01) p=0,47 |
| PIM-2 (tercil 2) | 1,30 (0,66-2,54) p=0,45 | 1,28 (0,65-2,52) p=0,47 | 1,67 (0,86-3,23) p=0,13 | 1,67 (0,86-3,24) p=0,13 |
| PIM-2 (tercil 3) | 1,42 (0,69-2,91) p=0,34 | 1,37 (0,66-2,86) p=0,39 | 1,52 (0,75-3,06) p=0,24 | 1,52 (0,75-3,10) p=0,24 |
| Presença de DCC: Sim vs. Não (referência) | 1,00 (0,57-1,77) p=0,99 | 0,98 (0,55-1,75) p=0,95 | 1,41 (0,83-2,40) p=0,21 | 1,41 (0,82-2,41) p=0,21 |
| Desnutrição prévia à UTIP: Sim vs. Não (referência) | 1,40 (0,50-3,97) p=0,52 | 1,38 (0,49-3,92) p=0,54 | 1,01 (0,41-2,52) p=0,98 | 1,01 (0,40-2,51) p=0,99 |
| Desnutrição na admissão: Sim vs. Não (referência) | 0,54 (0,30-0,97) p=0,04 | 0,53 (0,29-0,95) p=0,03 | 0,37 (0,20-0,69) p=0,002 | 0,37 (0,20-0,69) p=0,002 |
| PCR - admissão (mg/L) | 1,00 (1,00-1,01) p=0,16 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,16 | 1,00 (1,00-1,00) p=0,38 | 1,00 (1,00-1,00) p=0,38 |
| PCR - admissão: tercil 2 (mg/L) | 1,06 (0,52-2,16) p=0,88 | 1,07 (0,52-2,19) p=0,86 | 1,12 (0,56-2,26) p=0,74 | 1,10 (0,55-2,23) p=0,78 |
| PCR – admissão: tercil 3 (mg/L) | 1,08 (0,51-2,28) p=0,84 | 1,09 (0,52-2,32) p=0,81 | 1,32 (0,64-2,72) p=0,45 | 1,28 (0,62-2,66) p=0,50 |
| Relação PCR/Albumina – admissão (mg/L:g/dL) | 1,01 (0,99-1,02) p=0,21 | 1,01 (0,99-1,02) p=0,23 | 1,00 (0,99-1,01) p=0,93 | 1,00 (0,99-1,01) p=0,88 |

Tabela 4: Análise logística multivariada de fatores associados com a inadequação da oferta de cobre e zinco, em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=241) (conclusão).

| | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Sobrecarga de fluidos: $\geq 10\%$ vs. $< 10\%$ (referência) | 1,11 (0,62-1,97) p=0,73 | 1,14 (0,63-2,03) p=0,67 | 0,52 (0,30-0,92) p=0,02 | 0,52 (0,30-0,92) p=0,02 |
| Terapia de nutrição enteral | | | | |
| TN precoce (48h): Sim vs. Não (referência) | 1,26 (0,59-2,68) p=0,55 | 1,24 (0,58-2,65) p=0,57 | 0,62 (0,30-1,26) p=0,18 | 0,61 (0,30-1,25) p=0,18 |
| Dieta enteral vs. Fórmula infantil (referência) (n=274) | 5,69 (2,65-12,21) p<0,001 | 5,93 (2,75-12,78) p<0,001 | 5,81 (3,25-10,40) p<0,001 | 5,98 (3,32-10,78) p<0,001 |
| Oligomérica vs. Polimérica (referência) (n=274) | 7,98 (1,85-34,28) p=0,005 | 8,26 (1,91-35,63) p=0,005 | 1,98 (0,97-4,07) p=0,06 | 1,99 (0,96-4,09) p=0,06 |
| Elementar vs. Polimérica (referência) (n=274) | 0,56 (0,16-1,92) p=0,36 | 0,59 (0,17-2,04) p=0,41 | 0,44 (0,09-2,10) p=0,30 | 0,44 (0,09-2,12) p=0,31 |
| Energia infundida em 4 dias (10 kcal/kg/dia) | 1,01 (1,00-1,01) p=0,002* | 1,01 (1,00-1,01) p=0,001 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,05 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,05 |
| Energia categórica: Inadequado vs. Adequado (referência) | 0,97 (0,55-1,71) p=0,91 | 0,96 (0,55-1,70) p=0,90 | 1,43 (0,84-2,44) p=0,18 | 1,43 (0,84-2,44) p=0,18 |
| Volume infundido em 4 dias (10 mL/dia) | 1,00 (1,00-1,01) p=0,20 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,21 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,15 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,15 |
| Proteína infundida em 4 dias (0,1 g/kg/dia) | 1,00 (0,99-1,00) p=0,97 | 1,00 (0,99-1,00) p=0,97 | 1,00 (0,99-1,00) p=0,28 | 1,00 (0,99-1,00) p=0,28 |

Legenda: OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança de 95%; PIM-2: índice pediátrico de mortalidade (do inglês: *pediatric index of mortality*); DCC: doença crônica complexa; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; PCR: proteína C-reativa; energia: média da oferta de energia (kcal/kg/dia) em 4 dias de internação; volume: média da oferta de volume (mL/dia) em 4 dias de internação; proteína: média da oferta de proteína (g/kg/dia) em 4 dias de internação; sobrecarga de fluidos: em 4 dias ($\geq 10\%$); TN: terapia nutricional; energia categórica (inadequado: $< 66,7\%$); ajustada para hospital.

Tabela 5: Análise logística multivariada de fatores associados com a inadequação da oferta de vitamina C e vitamina E, em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242) (continua).

| Variáveis | Vitamina C | | Vitamina E | |
|--|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | OR Univariada (IC 95%) | OR Multivariada (IC 95%) | OR Univariada (IC 95%) | OR Multivariada (IC 95%) |
| Demográficas e clínicas | | | | |
| Feminino vs. Masculino (referência) | 1,37 (0,81-2,30) p=0,24 | 1,36 (0,80-2,29) p=0,25 | 0,61 (0,36-1,04) p=0,07 | 0,62 (0,36-1,05) p=0,07 |
| Idade <12 meses vs. Idade ≥12 meses (referência) | 6,74 (3,73-12,17) p<0,001 | 6,71 (3,71-12,13) p<0,001 | 0,05 (0,02-0,11) p<0,001 | 0,05 (0,02-0,11) p<0,001 |
| Motivo de internação: Cirúrgico vs. Clínico (referência) | 1,29 (0,64-2,58) p=0,47 | 1,21 (0,58-2,55) p=0,61 | 0,83 (0,41-1,67) p=0,60 | 0,93 (0,44-1,96) p=0,84 |
| PIM-2 (%) | 1,02 (1,00-1,04) p=0,06 | 1,02 (1,00-1,04) p=0,06 | 1,00 (0,98-1,02) p=0,87 | 1,00 (0,98-1,02) p=0,79 |
| PIM-2 (tercil 2) | 1,23 (0,66-2,28) p=0,52 | 1,21 (0,65-2,25) p=0,55 | 1,79 (0,96-3,34) p=0,07 | 1,86 (0,99-3,50) p=0,05 |
| PIM-2 (tercil 3) | 0,96 (0,50-1,86) p=0,91 | 0,92 (0,47-1,80) p=0,80 | 2,20 (1,21-4,30) p=0,02 | 2,44 (1,22-4,87) p=0,01 |
| Presença de DCC: Sim vs. Não (referência) | 1,84 (1,10-3,10) p=0,02 | 1,82 (1,08-3,07) p=0,02 | 1,11 (0,66-1,87) p=0,69 | 1,16 (0,68-1,96) p=0,59 |
| Desnutrição prévia à UTIP: Sim vs. Não (referência) | 2,93 (1,15-7,46) p=0,02 | 2,88 (1,13-7,36) p=0,03 | 0,81 (0,34-1,97) p=0,65 | 0,84 (0,34-2,03) p=0,70 |
| Desnutrição na admissão: Sim vs. Não (referência) | 2,14 (1,24-3,71) p=0,01 | 2,12 (1,22-3,67) p=0,01 | 0,43 (0,25-0,75) p=0,003 | 0,44 (0,25-0,76) p=0,003 |
| PCR - admissão (mg/L) | 1,00 (1,00-1,00) p=0,75 | 1,00 (1,00-1,00) p=0,74 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,09 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,09 |
| PCR - admissão: tercil 2 (mg/L) | 1,17 (0,60-2,30) p=0,64 | 1,19 (0,61-2,35) p=0,61 | 1,14 (0,58-2,25) p=0,70 | 1,15 (0,58-2,26) p=0,68 |
| PCR - admissão: tercil 3 (mg/L) | 1,04 (0,51-2,11) p=0,91 | 1,07 (0,52-2,17) p=0,86 | 1,34 (0,66-2,73) p=0,42 | 1,35 (0,66-2,76) p=0,41 |
| Relação PCR/Albumina - admissão (mg/L:g/dL) | 1,00 (0,99-1,01) p=0,82 | 1,00 (0,99-1,01) p=0,83 | 1,01 (1,00-1,02) p=0,06 | 1,01 (1,00-1,02) p=0,07 |
| Sobrecarga de fluidos: ≥10% vs. <10% (referência) | 1,12 (0,67-1,88) p=0,67 | 1,15 (0,68-1,95) p=0,59 | 0,56 (0,33-0,94) p=0,03 | 0,53 (0,31-0,90) p=0,02 |

Tabela 5: Análise logística multivariada de fatores associados com a inadequação da oferta de vitamina C e vitamina E, em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242) (conclusão).

| Terapia de nutrição enteral | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| TN precoce (48h): Sim vs. Não (referência) | 1,00 (0,50-2,01) p=0,99 | 0,98 (0,49-1,98) p=0,96 | 0,63 (0,30-1,31) p=0,22 | 0,64 (0,31-1,35) p=0,25 |
| Dieta enteral vs. Fórmula infantil (referência) (n=274) | 0,22 (0,12-0,41) p<0,001 | 0,22 (0,12-0,41) p<0,001 | 13,17 (6,14-28,24) p<0,001 | 13,06 (6,08-28,07) p<0,001 |
| Oligomérica vs. Polimérica (referência) (n=274) | 7,67 (3,19-18,43) p<0,001 | 8,25 (3,39-20,07) p<0,001 | 0,55 (0,27-1,13) p=0,10 | 0,53 (0,26-1,09) p=0,09 |
| Elementar vs. Polimérica (referência) (n=274) | 8,33 (1,75-39,66) p=0,01 | 9,36 (1,94-45,28) p=0,005 | 6,90 (0,86-55,02) p=0,07 | 6,52 (0,81-52,18) p=0,08 |
| Energia infundida em 4 dias (10 kcal/kg/dia) | 1,00 (0,99-1,00) p=0,16 | 1,00 (0,99-1,00) p=0,18 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,07 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,08 |
| Energia categórica: Inadequado vs. Adequado (referência) | 1,61 (0,96-2,70) p=0,07 | 1,60 (0,96-2,69) p=0,07 | 1,46 (0,86-2,47) p=0,16 | 1,47 (0,87-2,50) p=0,15 |
| Volume infundido em 4 dias (10 mL/dia) | 0,99 (0,99-1,00) p=0,05 | 0,99 (0,99-1,00) p=0,04 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,20 | 1,00 (1,00-1,01) p=0,18 |
| Proteína infundida em 4 dias (0,1 g/kg/dia) | 1,00 (0,99-1,00) p=0,35 | 1,00 (0,99-1,00) p=0,35 | 1,00 (1,00-1,00) p=0,85 | 1,00 (1,00-1,00) p=0,86 |

Legenda: OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança de 95%; PIM-2: índice pediátrico de mortalidade (do inglês: *pediatric index of mortality*); DCC: doença crônica complexa; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; PCR: proteína C-reativa; energia: média da oferta de energia (kcal/kg/dia) em 4 dias de internação; volume: média da oferta de volume (ml/dia) em 4 dias de internação; proteína: média da oferta de proteína (g/kg/dia) em 4 dias de internação; sobrecarga de fluidos: em 4 dias ($\geq 10\%$); TN: terapia nutricional; energia categórica (inadequado: $< 66,7\%$); ajustada para hospital.

Tabela 6: Análise logística multivariada da associação da média da oferta de micronutrientes, em 4 dias de internação, com internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242).

| Micronutrientes ofertados* | Internação prolongada (≥14 dias) (n = 242) | | Deterioração do estado nutricional (n = 188) | | Presença de infecção nosocomial (n = 242) | |
|------------------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|--|-----------------------------|
| | OR Univariada (IC 95%) | OR Multivariada (IC 95%) | OR Univariada (IC 95%) | OR Multivariada (IC 95%) | OR Univariada (IC 95%) | OR Multivariada (IC 95%) |
| Cobre (DP) (1DP = 43,67µg) | 1,28 (0,97-1,67) p=0,07 | 1,78 (0,85-3,71) p=0,12 | 1,08 (0,80-1,45) p=0,62 | 1,81 (0,68-4,82) p=0,23 | 1,13 (0,85-1,50) p=0,39 | 1,24 (0,72-2,16) p=0,44 |
| Zinco (DP) (1DP = 0,63mg) | 1,14 (0,87-1,48) p=0,34 | 0,97 (0,40-2,35) p=0,95 | 0,97 (0,72-1,32) p=0,87 | 1,14 (0,48-2,72) p=0,77 | 1,15 (0,86-1,53) p=0,35 | 1,38 (0,62-3,09) p=0,43 |
| Selênio (DP) (1DP = 3,70µg) | 1,06 (0,82-1,38) p=0,63 | 0,73 (0,19-2,80) p=0,65 | 0,99 (0,73-1,35) p=0,96 | 0,57 (0,10-3,19) p=0,52 | 1,19 (0,91-1,55) p=0,21 | 4,02 (0,84-19,33) p=0,08 |
| Vitamina C (DP) (1DP = 11,97mg) | 0,96 (0,74-1,25) p=0,78 | 1,55 (0,65-3,69) p=0,32 | 1,11 (0,80-1,53) p=0,52 | 1,78 (0,67-4,72) p=0,24 | 0,85 (0,63-1,15) p=0,29 | 1,37 (0,62-3,01) p=0,43 |
| Vitamina E (DP) (1DP = 1,24mg) | 1,09 (0,84-1,42) p=0,52 | 1,76 (0,71-4,33) p=0,22 | 1,14 (0,85-1,53) p=0,38 | 1,18 (0,62-2,25) p=0,61 | 1,02 (0,77-1,36) p=0,89 | 1,00 (0,57-1,74) p=1,00 |
| Vitamina D (DP) (1DP = 1,50µg) | 0,84 (0,64-1,10) p=0,21 | 1,50 (0,68-3,31) p=0,32 | 1,16 (0,86-1,56) p=0,33 | 1,44 (0,65-3,17) p=0,36 | 0,84 (0,62-1,13) p=0,24 | 1,09 (0,60-1,99) p=0,77 |

Legenda: *média dos 4 primeiros dias de internação na unidade de terapia intensiva pediátrica; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança de 95%; DP: desvio padrão; OR ajustada para hospital, presença de doença crônica complexa (DCC), sobrecarga de fluidos em 4 dias (≥10%), sexo, índice pediátrico de mortalidade (PIM-2) (%), idade (meses) e dias em jejum prévio à admissão na UTIP; **resultado estatisticamente significativo (p<0,05).

Tabela 7: Análise logística multivariada da associação da inadequação da média de oferta de micronutrientes, em 4 dias de internação, com internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242).

| Inadequação da oferta* | Internação prolongada (≥14 dias) (n = 242) | | Deterioração do estado nutricional (n = 188) | | Presença de infecção nosocomial (n = 242) | |
|------------------------|---|-----------------------------|---|------------------------------|--|------------------------------|
| | OR Univariada (IC 95%) | OR Multivariada (IC 95%) | OR Univariada (IC 95%) | OR Multivariada (IC 95%) | OR Univariada (IC 95%) | OR Multivariada (IC 95%) |
| Cobre (n=241) | 0,72 (0,41-1,29) p=0,27 | 0,69 (0,07-6,64) p=0,75 | 1,01 (0,48-2,11) p=0,98 | 0,49 (0,02-10,94) p=0,65 | 0,90 (0,48-1,70) p=0,75 | 0,19 (0,02-1,67) p=0,14 |
| Zinco (n=241) | 0,49 (0,27-0,87) p=0,02** | 0,15 (0,01-2,71) p=0,20 | 0,82 (0,42-1,60) p=0,56 | 5,70 (0,31-104,64) p=0,24 | 0,63 (0,34-1,18) p=0,15 | 0,11 (0,01-2,00) p=0,14 |
| Selênio (n=241) | - | - | - | - | - | - |
| Vitamina C (n=242) | 1,21 (0,71-2,05) p=0,48 | 1,37 (0,16-11,55) p=0,77 | 1,01 (0,53-1,90) p=0,98 | 0,22 (0,01-3,64) p=0,29 | 1,34 (0,76-2,38) p=0,31 | 0,08 (0,004-1,71) p=0,11 |
| Vitamina E (n=242) | 0,81 (0,47-1,38) p=0,44 | 0,79 (0,10-6,33) p=0,82 | 0,97 (0,51-1,85) p=0,92 | 1,09 (0,08-14,04) p=0,94 | 1,21 (0,67-2,18) p=0,52 | 8,31 (0,58-118,17) p=0,12 |
| Vitamina D (n=242) | - | - | - | - | - | - |

Legenda: *média dos 4 primeiros dias de internação na unidade de terapia intensiva pediátrica; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança de 95%; DP: desvio padrão; ajustada para hospital, presença de doença crônica complexa (DCC), sobrecarga de fluidos em 4 dias (≥10%), sexo, índice pediátrico de mortalidade (PIM-2) (%), idade (meses) e dias em jejum prévio à admissão na UTIP; **resultado estatisticamente significativo (p<0,05).

MATERIAL SUPLEMENTAR

Quadro suplementar 1: Composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais prescritas aos pacientes pediátricos graves (n=34) (continua).

| Produto | Fabricante | Recomendação | Densidade energética | CHO (g/100mL) | PTN (g/100mL) | LIP (g/100mL) | Cu (µg/100ml) | Zn (mg/100ml) | Se (µg/100ml) | Vit C (mg/100 ml) | Vit E (mg/100 ml) | Vit D (µg/100 ml) |
|-------------------------|------------|------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| FÓRMULA INFANTIL | | | | | | | | | | | | |
| Polimérica | | | | | | | | | | | | |
| Aptamil 1 | Danone | 0-6m | 0,66 | 7,3 | 1,3 | 3,5 | 40 | 0,55 | 1,5 | 9,5 | 1,1 | 1,2 |
| Aptamil 2 | Danone | 6-12m | 0,67 | 8,1 | 1,4 | 3,1 | 49 | 0,58 | 1,6 | 10 | 1,1 | 1,4 |
| Aptamil 3 | Danone | 12-36m | 0,67 | 8,1 | 1,4 | 3,2 | 41 | 1 | 3,1 | 14 | 1,1 | 2 |
| Aptamil sem lactose | Danone | a partir do nascimento | 0,66 | 7,3 | 1,3 | 3,5 | 42 | 0,56 | 0,98 | 8,3 | 1,2 | 1,2 |
| Infatrini | Danone | a partir do nascimento | 1,00 | 10 | 2,6 | 5,5 | 61 | 0,91 | 2 | 11 | 1,1 | 2 |
| NAN Comfor 1 | Nestlé | 0-6m | 0,67 | 7,2 | 1,2 | 3,7 | 53 | 0,76 | 1,8 | 11 | 0,93 | 1,3 |
| NAN Comfor 2 | Nestlé | a partir de 6m | 0,67 | 8,5 | 1,3 | 3,1 | 51 | 0,71 | 1,3 | 11 | 1,6 | 1,6 |
| NAN Pré | Nestlé | recém-nascido | 0,80 | 8,5 | 2,3 | 4,2 | 124 | 1 | 2,3 | 20 | 3,2 | 3,1 |
| NAN sem lactose | Nestlé | 0-12m | 0,67 | 7,8 | 1,4 | 3,4 | 51 | 0,54 | 1,7 | 14 | 1,1 | 0,88 |
| Nestogeno 1 | Nestlé | 0-6m | 0,67 | 7,4 | 1,4 | 3,5 | 54 | 0,78 | 1,9 | 15 | 1,1 | 1,2 |
| Nestogeno 2 | Nestlé | 6-12m | 0,67 | 8,3 | 1,5 | 3,1 | 51 | 0,8 | 1,6 | 11 | 1,5 | 1,5 |

Quadro suplementar 1: Composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais prescritas aos pacientes pediátricos graves (n=34) (continua).

| Oligomérica | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------|-------|------|------|-----|------|-----|------|-----|-----|------|------|
| Pregomin Pepti® | Danone | 0-3a | 0,66 | 6,8 | 1,8 | 3,5 | 40 | 0,5 | 1,3 | 8,3 | 1,1 | 1,3 |
| Elementar | | | | | | | | | | | | |
| Alfamino® | Nestlé | 0-36m | 0,70 | 7,9 | 1,8 | 3,4 | 53 | 0,7 | 1,4 | 10 | 1,7 | 0,9 |
| Aminomed® | ComidaMed | 0-3a | 0,64 | 6,8 | 1,8 | 3,23 | 45 | 0,68 | 1,9 | 10 | 1,2 | 1,3 |
| Neocate LCP® | Danone | 0-36m | 0,67 | 7,2 | 1,9 | 3,4 | 57 | 0,73 | 2 | 7,1 | 0,63 | 1,2 |
| Puramino® | Mead Johnson | 6m-1a | 0,68 | 10,6 | 2,8 | 5,3 | 75 | 1 | 2,8 | 12 | 2,98 | 1,5 |
| DIETA ENTERAL | | | | | | | | | | | | |
| Polimérica | | | | | | | | | | | | |
| Diamax® | Prodiat | ND | 1,00 | 11 | 4,3 | 4,3 | 81 | 1,5 | 10 | 13 | 1,4 | 0,9 |
| Energyzip® | Prodiat | ND | 1,50 | 20 | 5,7 | 5,1 | 165 | 2,2 | 14 | 28 | 4,8 | 1,3 |
| Fortini 1.5® | Danone | 3-10a | 1,50 | 19 | 3,4 | 6,9 | 135 | 1,5 | 5,2 | 18 | 2 | 1,7 |
| Fortini 1.0® | Danone | 3-10a | 1,00 | 12 | 2,2 | 4,7 | 90 | 1,02 | 3,5 | 12 | 1,32 | 1,1 |
| Frebini Original® | Fresenius Kabi | ND | 1,00 | 12,5 | 2,5 | 4,4 | 100 | 1 | 3 | 8 | 2 | 0,75 |
| Fresubin® | Fresenius Kabi | ND | 1,00 | 13,8 | 3,8 | 3,4 | 133 | 1,2 | 6,7 | 6,7 | 1,3 | 1,3 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------|----|------|----|-----|-----|-----|-----|---|----|-----|-----|
| Isosource 1.5® | Nestlé | ND | 1,50 | 21 | 6,3 | 4,5 | 130 | 1,5 | 6 | 20 | 2,6 | 1,4 |
|----------------|--------|----|------|----|-----|-----|-----|-----|---|----|-----|-----|

Quadro suplementar 1: Composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais prescritas aos pacientes pediátricos graves (n=34) (conclusão).

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------|-------|------|----|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|
| Nutren Jr® | Nestlé | 1-10a | 1,00 | 13 | 3 | 3,9 | 74 | 0,51 | 4,4 | 16 | 1,2 | 1,1 |
| Nutri Enteral Soya® | Nutrimed | ND | 1,20 | 17 | 4,4 | 4 | 0,19 | 1,6 | 7,9 | 5,5 | 1,6 | 0,7 |
| Nutrini Energy Multi Fiber® | Danone | 1-6a | 1,50 | 19 | 4 | 6,7 | 120 | 1,5 | 4,5 | 15 | 1,9 | 1,5 |
| Nutrini Standard® | Danone | 1-6a | 1,00 | 12 | 2,5 | 4,4 | 81 | 1 | 3 | 10 | 1,3 | 1 |
| Nutrison Soya® | Danone | ND | 1,00 | 14 | 3,6 | 3,4 | 151 | 1,1 | 4,9 | 6,2 | 0,6 | 0,3 |
| Pediasure | Abbott | 1-10a | 1,00 | 13 | 3,1 | 3,9 | 60 | 0,67 | 3,2 | 12 | 1,4 | 2 |
| Peptamen Jr® | Nestlé | 1-10a | 1,00 | 14 | 3,1 | 4 | 100 | 0,9 | 4,7 | 10 | 1 | 1 |
| Trophic Basic® | Prodiet | ND | 1,00 | 14 | 3,7 | 3,3 | 93 | 1,5 | 11 | 13 | 2,2 | 1,1 |
| Trophic Basic 1.2® | Prodiet | ND | 1,20 | 16 | 4,6 | 4 | 102 | 1,6 | 13 | 8,4 | 2,6 | 1,1 |
| Trophic Fiber® | Prodiet | ND | 1,00 | 14 | 3,9 | 3,3 | 83 | 1,6 | 10 | 14 | 1,4 | 1 |
| Oligomérica | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----------------|----|------|----|-----|-----|----|---|---|----|-----|---|
| Nutrini Pepti® | Danone+Support | ND | 1,00 | 14 | 2,8 | 3,9 | 90 | 1 | 3 | 10 | 1,3 | 1 |
|----------------|----------------|----|------|----|-----|-----|----|---|---|----|-----|---|

Legenda: ND: não descrito; m: meses; a: anos.

Tabela suplementar 1: Características das unidades de terapia intensiva pediátricas participantes do estudo PICU-ScREEN (n=8).

| Características | Mediana [IQR] Média ± DP n (%) |
|--|---|
| Localização UTIP | |
| Sul | 2 (25,00) |
| Sudeste | 3 (37,50) |
| Centro-Oeste | 1 (12,50) |
| Nordeste | 2 (25,00) |
| Tipo de UTIP | |
| Geral | 6 (75,00) |
| Cirúrgica | 1 (12,50) |
| Cardíaca | 1 (12,50) |
| Número de leitos | |
| Hospital | 445 ± 258,54 |
| UTIP | 10 [8,50-11,00] |
| Presença de Nutricionista | 7 (87,50) |
| Protocolo para TN na UTIP | 4 (50,00) |
| Indicadores de intolerância à TN na UTIP | 2 (25,00) |

Legenda: IQR: intervalo interquartil; DP: desvio-padrão; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; TN: terapia nutricional.

Tabela suplementar 2: Análise logística bivariada de fatores associados com internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242) (continua).

| Variáveis | Internação prolongada (≥14 dias) (n = 86) | Deterioração do estado nutricional (n = 53) | Presença de infecção nosocomial (n = 64) |
|--|--|--|---|
| | OR (IC 95%) | OR (IC 95%) | OR (IC 95%) |
| Demográficas e clínicas | | | |
| Feminino vs. Masculino (referência) | 1,22 (0,71-2,10) p=0,46 | 1,06 (0,55-2,05) p=0,85 | 1,55 (0,87-2,77) p=0,14 |
| Idade <12 meses vs. Idade ≥12 meses (referência) | 1,15 (0,68-1,97) p=0,59 | 1,29 (0,68-2,47) p=0,43 | 0,74 (0,42-1,31) p=0,30 |
| Hospital | 0,94 (0,87-1,02) p=0,15 | 0,91 (0,82-1,00) p=0,06 | 0,90 (0,82-0,98) p=0,02 |
| Motivo de internação: Cirúrgico vs. Clínico (referência) | 0,60 (0,28-1,31) p=0,20 | 0,73 (0,28-1,94) p=0,53 | 0,84 (0,37-1,89) p=0,67 |
| PIM-2 (%) | 1,01 (0,99-1,03) p=0,48 | 1,00 (0,97-1,02) p=0,95 | 1,01 (0,99-1,04) p=0,17 |
| PIM-2 (tercil 2) | 1,02 (0,53-1,97) p=0,95 | 0,78 (0,35-1,72) p=0,54 | 0,62 (0,30-1,29) p=0,20 |
| PIM-2 (tercil 3) | 1,47 (0,75-2,91) p=0,26 | 1,30 (0,57-2,95) p=0,53 | 1,54 (0,76-3,13) p=0,23 |
| Presença de DCC: Sim vs. Não (referência) | 1,43 (0,84-2,44) p=0,19 | 2,19 (1,15-4,18) p=0,02 | 1,66 (0,93-2,95) p=0,09 |
| Desnutrição prévia à UTIP: Sim vs. Não (referência) | 1,58 (0,65-3,82) p=0,31 | 2,03 (0,67-6,15) p=0,21 | 2,56 (1,05-6,26) p=0,04 |
| Desnutrição na admissão: Sim vs. Não (referência) | 1,21 (0,69-2,13) p=0,49 | 1,85 (0,95-3,57) p=0,07 | 0,84 (0,45-1,56) p=0,57 |
| PCR - admissão (mg/L) | 1,00 (1,00-1,00) p=0,36 | 1,00 (0,99-1,00) p=0,42 | 1,00 (0,99-1,00) p=0,92 |
| PCR - admissão: tercil 2 (mg/L) | 1,08 (0,54-2,18) p=0,82 | 1,21 (0,53-2,77) p=0,65 | 0,97 (0,47-2,01) p=0,94 |
| PCR – admissão: tercil 3 (mg/L) | 1,35 (0,66-2,78) | 0,65 (0,25-1,67) | 0,94 (0,44-2,01) |

Tabela suplementar 2: Análise logística bivariada de fatores associados com internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral exclusiva (n=242) (conclusão).

| | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|
| | p=0,41 | p=0,37 | p=0,87 |
| Relação PCR/Albumina – admissão (mg/L:g/dL) | 1,01 (1,00-1,02) | 1,00 (0,99-1,01) | 1,00 (0,99-1,01) |
| | p=0,09 | p=0,88 | p=0,78 |
| Sobrecarga de fluidos: ≥10%vs. <10% (referência) | 1,72 (1,01-2,94) | 0,70 (0,36-1,36) | 1,29 (0,72-2,30) |
| | p=0,05 | p=0,30 | p=0,39 |
| Terapia de nutrição enteral | | | |
| TN precoce (48h): Sim vs. Não (referência) | 0,82 (0,40-1,68) | 0,92 (0,38-2,25) | 0,75 (0,35-1,58) |
| | p=0,60 | p=0,86 | p=0,45 |
| Dieta enteral vs. Fórmula infantil (referência) (n=274) | 1,22 (0,71-2,11) | 0,69 (0,35-1,35) | 1,59 (0,88-2,87) |
| | p=0,47 | p=0,28 | p=0,12 |
| Oligomérica vs. Polimérica (referência) (n=274) | 0,66 (0,30-1,46) | 1,80 (0,80-4,04) | 0,83 (0,35-1,94) |
| | p=0,31 | p=0,15 | p=0,66 |
| Elementar vs. Polimérica (referência) (n=274) | 1,44 (0,42-4,89) | 2,40 (0,61-9,42) | 2,41 (0,70-8,26) |
| | p=0,56 | p=0,21 | p=0,16 |
| Energia infundida em 4 dias (10 kcal/kg/dia) | 1,00 (0,99-1,00) | 1,00 (0,99-1,00) | 1,00 (1,00-1,00) |
| | p=0,92 | p=0,20 | p=0,80 |
| Energia categórica: Inadequado vs. Adequado (referência) | 1,46 (0,86-2,48) | 0,52 (0,27-1,03) | 1,45 (0,81-2,58) |
| | p=0,16 | p=0,06 | p=0,21 |
| Volume infundido em 4 dias (10 mL/dia) | 1,00 (0,99-1,00) | 1,00 (0,99-1,00) | 1,00 (0,99-1,00) |
| | p=0,32 | p=0,24 | p=0,39 |
| Proteína infundida em 4 dias (0,1 g/kg/dia) | 1,00 (1,00-1,00) | 1,00 (1,00-1,00) | 1,00 (1,00-1,00) |
| | p=0,68 | p=0,73 | p=0,51 |

Legenda: OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança de 95%; PIM-2: índice pediátrico de mortalidade (do inglês: *pediatric index of mortality*); DCC: doença crônica complexa; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; PCR: proteína C-reativa; energia: média da oferta de energia (kcal/kg/dia) em 4 dias de internação; volume: média da oferta de volume (ml/dia) em 4 dias de internação; proteína: média da oferta de proteína (g/kg/dia) em 4 dias de internação; sobrecarga de fluidos: em 4 dias (≥10%).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o presente estudo que teve como objetivos: descrever a oferta de micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D), avaliar os fatores associados com a inadequação da oferta dos micronutrientes e, avaliar a associação da oferta de micronutrientes com internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, em pacientes pediátricos graves, conclui-se:

- A partir da análise da composição nutricional e características físico-químicas das fórmulas infantis e dietas enterais prescritas e ofertadas aos pacientes pediátricos graves, percebeu-se que elas variam bastante com relação a quantidade de micronutrientes. Visto isso, é importante compreender as necessidades do paciente, para então, definir com exatidão a fórmula/dieta que mais se enquadra àquele indivíduo. Entretanto, deve-se considerar que as fórmulas infantis não são destinadas especificamente ao paciente pediátrico grave.
- Com relação às práticas de TN, mais de 1/3 dos pacientes não atingiram a recomendação de energia, macro e micronutrientes. Observou-se elevada prevalência de inadequação, principalmente na oferta de selênio e vitamina D, entretanto, não é possível afirmar se isso ocorreu devido ao período de internação definido para as análises dos dados, pela fórmula ou dieta que os pacientes receberam, ou ainda, pelos valores de recomendação utilizados, de EAR e AI, para a classificação em atingiu ou não atingiu a recomendação, visto que não existem recomendações de micronutrientes para pacientes pediátricos graves.
- Os fatores mais recorrentes associados com a inadequação de cobre, zinco, vitamina C e vitamina E foram idade igual ou superior 12 meses, não apresentar desnutrição na admissão à UTIP e receber dieta enteral. Entretanto, não é possível afirmar se isso ocorreu devido ao período de internação definido.
- Em nosso estudo não foi encontrada associação entre a oferta e inadequação da oferta de cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D com internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial. Porém, não é possível afirmar se isso ocorreu devido ao período de internação definido para a análise de dados, ou porque a aferição das medidas para

avaliação antropométrica foi realizada por diferentes profissionais, o que poderia interferir se o paciente teve ou não deterioração do estado nutricional.

Como limitações do presente estudo podemos citar o tempo de internação de 4 dias definido para as análises, a utilização de valores de recomendação que não são destinados aos pacientes pediátricos graves, bem como a heterogeneidade da população, visto que o estudo foi realizado em UTIPs de várias regiões do Brasil. Outras limitações foram que a aferição das medidas antropométricas foi realizada por diferentes pesquisadores, dificuldade na realização das aferições devido ao posicionamento dos pacientes e, que a aferição exata do peso não foi viável a todos os pacientes, devido a indisponibilização de balanças adequadas nas UTIPs.

Em contrapartida, destaca-se a relevância e originalidade do estudo, visto que há poucas pesquisas referentes a investigação da associação da oferta de micronutrientes com desfechos clínicos desfavoráveis, em pacientes pediátricos graves. Ainda, o presente estudo é multicêntrico, foi realizado em hospitais renomados no Brasil e, houve a disponibilização de protocolo de coleta único, para minimizar ao máximo os vieses referentes às coletas de dados.

Dessa forma, como perspectivas futuras, sugere-se que mais estudos sejam feitos de forma a investigar a associação da oferta de cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D com os desfechos de internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, com análise de dados em tempos de internação diferentes, para avaliar todas as fases da doença grave. . Ainda, propõe-se que sejam conduzidos estudos que investiguem possíveis associações das características da nutrição enteral com os desfechos clínicos.

Também, sugere-se que os profissionais realizem a prescrição da TNE considerando também os micronutrientes, visto que podem contribuir com a atenuação do estresse oxidativo e, conseqüentemente, induzir melhora ao quadro geral do paciente pediátrico grave.

REFERÊNCIAS

- ABILÉS, J. et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: A cohort study. **Critical Care**, v. 10, n. 5, p. 1–9, 2006.
- AMREIN, K.; OUDEMANS-VAN STRAATEN, H. M.; BERGER, M. M. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. **Intensive Care Medicine**, v. 44, n. 11, p. 1940–1944, 2018.
- ANDRADES, M. T. et al. Bench-to-bedside review: Sepsis - from the redox point of view. **Critical Care**, v. 15, n. 5, p. 1–12, 2011.
- ARIAS LOPEZ, M. P. et al. Pediatric Index of Mortality 2 as a predictor of death risk in children admitted to pediatric intensive care units in Latin America: A prospective, multicenter study. **Journal of Critical Care**, v. 30, n. 6, p. 1324–1330, 2015.
- BECHARD, L. J. et al. **2016 - Bechard et al - Nutritional Status Based on Body Mass Index.pdf**, 2016.
- BECKER, P. et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 1, p. 147–161, 2015.
- BEDARD, K.; KRAUSE, K. H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. **Physiological Reviews**, v. 87, n. 1, p. 245–313, 2007.
- BERGER, M. M. Do micronutrient deficiencies contribute to mitochondrial failure in critical illness? **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 23, n. 2, p. 102–110, 2020.
- BERGER, M. M.; CHIOLÉRO, R. L. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 9 SUPPL., 2007.
- BERGHE, G. VAN DEN; ZEGHER, F. DE; BOUILLON, R. CLINICAL REVIEW 95 Neuroendocrine Paradigms *. **Endocrinology And Metabolism**, v. 83, n. 6, 1998.
- BERRIDGE, M. J. Vitamin D: A custodian of cell signalling stability in health and

disease. **Biochemical Society Transactions**, v. 43, n. October 2014, p. 349–358, 2015.

BERRIDGE, M. J. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. **Journal of Physiology**, v. 595, n. 22, p. 6825–6836, 2017.

BIESALSKI, H. K.; MCGREGOR, G. P. Antioxidant therapy in critical care - Is the microcirculation the primary target? **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 9 SUPPL., p. 577–583, 2007.

BLOOS, F. et al. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: A randomized clinical trial. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 9, p. 1266–1276, 2016.

BOSMANN, M.; WARD, P. A. The inflammatory response in sepsis. **Trends in Immunology**, v. 34, n. 3, p. 129–136, 2013.

BROMAN, M. et al. Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 4, p. 1399–1405, 2018.

CARR, A. C. et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. **Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 1–10, 2017.

CARVALHAL, F. B. et al. Impact of energy deficit during hospitalization and biomarkers at admission on clinical outcomes in critically ill children: A longitudinal study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 32, p. 70–75, 2019.

CASAER, M. P.; BELLOMO, R. Micronutrient deficiency in critical illness: an invisible foe? **Intensive Care Medicine**, v. 45, n. 8, p. 1136–1139, 2019.

CHARLES, M. V. P. et al. Ventilator-associated pneumonia. **Australasian Medical Journal**, v. 7, n. 8, p. 334–344, 2014.

CRESPO, I. et al. Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 5, p. 1555–1569, 2008.

CRIMI, E. et al. The role of oxidative stress in adult critical care. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 40, n. 3, p. 398–406, 2006a.

CRIMI, E. et al. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction. **Free Radical Research**, v. 40, n. 7, p. 665–672, 2006b.

DANG, H. et al. 25-Hydroxy Vitamin D Deficiency Is Associated With Cardiovascular Sequential Organ Failure Assessment and Pediatric Risk of Mortality III Scores in Critically Ill Children. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n. February, p. 1–8, 2020.

DE COSMI, V. et al. **The metabolic response to stress and infection in critically ill children: The opportunity of an individualized approach** *Nutrients* MDPI AG, , 18 set. 2017.

DE WIT, B. et al. Challenge of predicting resting energy expenditure in children undergoing surgery for congenital heart disease. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 11, n. 4, p. 496–501, 2010.

DELSOGLIO, M. et al. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 9, p. 1387, 2019.

DIENEL, G. A.; CRUZ, N. F. Aerobic glycolysis during brain activation: adrenergic regulation and influence of norepinephrine on astrocytic metabolism. **Journal of Neurochemistry**, p. 14–52, 2016.

DOMICO, M. B. et al. The impact of mechanical ventilation time before initiation of extracorporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: A review of the extracorporeal life support registry. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 13, n. 1, p. 16–21, 2012.

DOS REIS SANTOS, M. et al. **Factors associated with not meeting the recommendations for micronutrient intake in critically ill children.** *Nutrition. Anais...Elsevier Inc.*, 1 dez. 2016

DUAN, H.; BAI, H. Is Mitochondrial Oxidative Stress the Key Contributor to Diaphragm Atrophy and Dysfunction in Critically Ill Patients? **Critical Care Research and Practice**, v. 2020, p. 1–10, 2020.

FLARING, U.; FINKEL, Y. Nutritional support to patients within the pediatric intensive setting. **Paediatric anaesthesia**, v. 19, n. 4, p. 300–312, abr. 2009.

FOWLER, A. A. et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute

Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 322, n. 13, p. 1261–1270, 2019.

FUKAI, T.; USHIO-FUKAI, M. Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 15, n. 6, p. 1583–1606, 2011.

GALLEY, H. F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 107, n. 1, p. 57–64, 2011.

GIUSTINA, A. et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 21, n. 1, p. 89–116, 2020.

GOLUCCI, A. P. B. S. et al. Lipid profile associated with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients. **Nutrition**, v. 55–56, p. 7–14, 2018.

GOMEZ-CABRERA, M. C. et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 1, p. 142–149, 2008.

GONZÁLEZ-GALLEGO, J. et al. Fruit polyphenols, immunity and inflammation. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. SUPPL.3, 2010.

GRIPPA, R. B. et al. Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. **Nutrition**, 2016.

HAUSCHILD, D. B. et al. Impact of the structure and dose of protein intake on clinical and metabolic outcomes in critically ill children: A systematic review. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 41, p. 97–106, set. 2017.

HAWKINS, R. B. et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. July, p. 1–9, 2018.

HEANEY, R. P. Vitamin D in health and disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 5, p. 1535–1541, 2008.

HOLLIDAY, M. A.; SEGAR, W. E. The maintenance need for sodium in parenteral

fluid therapy. **Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics**, v. 20, n. 12, p. 429–430, 1956.

HORAN, T. C.; ANDRUS, M.; DUDECK, M. A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. **American Journal of Infection Control**, v. 36, n. 5, p. 309–332, 2008.

HORDYJEWSKA, A.; POPIOŁEK, Ł.; KOCOT, J. The many “faces” of copper in medicine and treatment. **BioMetals**, v. 27, n. 4, p. 611–621, 2014.

JOOSTEN, K. F. M.; KERKLAAN, D.; VERBRUGGEN, S. C. A. T. **Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children** **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care** Lippincott Williams and Wilkins, , 2016.

JOTTERAND CHAPARRO, C. et al. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 2, p. 460–467, 1 abr. 2016.

JUSTICE, L. et al. Nutrition Considerations in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit Patient. **World journal for pediatric & congenital heart surgery**, v. 9, n. 3, p. 333–343, 1 maio 2018.

KIM, J.; CHA, Y. N.; SURH, Y. J. A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 690, n. 1–2, p. 12–23, 2010.

KIM, Y. S. et al. Bioactive food components, inflammatory targets, and cancer prevention. **Cancer Prevention Research**, v. 2, n. 3, p. 200–208, 2009.

KOEKKOEK, W. A. C.; VAN ZANTEN, A. R. H. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 31, n. 4, p. 457–474, 2016.

KYLE, U. G. et al. Clinical evaluation of hormonal stress state in medical ICU patients: A prospective blinded observational study. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 12, p. 1669–1675, 2005.

LEE, G. Y.; HAN, S. N. The role of vitamin E in immunity. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1–18, 2018.

LEE, J. H. et al. Optimal nutrition therapy in paediatric critical care in the Asia-Pacific and Middle East: A consensus. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 25, n. 4, p. 676–696, 2016.

LEITE, H. P. et al. Increased plasma selenium is associated with better outcomes in children with systemic inflammation. **Nutrition**, v. 31, n. 3, p. 485–490, 2015.

LEROUE, M. K. et al. Enteral Nutrition Practices in Critically Ill Children Requiring Noninvasive Positive Pressure Ventilation. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 18, n. 12, p. 1093–1098, 2017.

MANZANARES, W. et al. High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. **Intensive Care Medicine**, v. 37, n. 7, p. 1120–1127, 2011.

MARCHIONI, A. et al. Chronic critical illness: The price of survival. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 45, n. 12, p. 1341–1349, 2015.

MARGARITELIS, N. V. et al. Rapid decreases of key antioxidant molecules in critically ill patients: A personalized approach. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 4, p. 1146–1154, 2020.

MARINO, L. V et al. Micronutrient status during paediatric critical illness: a scoping review. **Clinical Nutrition**, 2020.

MEHTA, N. M. et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children--an international multicenter cohort study*. **Critical care medicine**, v. 40, n. 7, p. 2204–2211, jul. 2012.

MEHTA, N. M. et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 102, n. 1, p. 199–206, 1 jul. 2015.

MEHTA, N. M. et al. **Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient : Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**. [s.l: s.n.].

MEHTA, N. M. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. **Journal of Parenteral and**

- Enteral Nutrition**, v. 41, n. 5, p. 706–742, 1 jul. 2017b.
- MEHTA, N. M. Micronutrients in critical illness. **Critical Care Clinics**, v. 11, n. 3, p. 651–673, 2018.
- MEHTA, N. M.; DUGGAN, C. P. Nutritional Deficiencies During Critical Illness. **Pediatric Clinics of North America**, v. 56, n. 5, p. 1143–1160, 2009.
- MEHTA, N. M.; SMALLWOOD, C. D.; GRAHAM, R. J. Current Applications of Metabolic Monitoring in the Pediatric Intensive Care Unit Principles of Calorimetry How Indirect Calorimetry Provides a Measurement of Energy Expenditure. 2014.
- MERKER, M. et al. Association of Baseline Inflammation With Effectiveness of Nutritional Support Among Patients With Disease-Related Malnutrition: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. **JAMA network open**, v. 3, n. 3, p. e200663, 2020.
- MEYER, R. et al. The challenge of developing a new predictive formula to estimate energy requirements in ventilated critically ill children. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 27, n. 5, p. 669–676, 2012.
- MILLER, M. et al. Transitioning Preterm Infants From Parenteral Nutrition: A Comparison of 2 Protocols. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n. 8, p. 1371–1379, 1 nov. 2017.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução-RDC n 7, de 24 de fevereiro de 2010. **Diário Oficial da União**, p. 11, 2010.
- MIYAZAWA, T. et al. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. **IUBMB Life**, v. 71, n. 4, p. 430–441, 2019.
- MOONEN, H. P. F. X.; VAN ZANTEN, A. R. H. Mitochondrial dysfunction in critical illness during acute metabolic stress and convalescence. **Current Opinion in Critical Care**, v. Publish Ah, n. 4, p. 346–354, 2020.
- MORENO, Y. M. F. et al. Problems with Optimal Energy and Protein Delivery in the Pediatric Intensive Care Unit. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 31, n. 5, p. 673–680, 1 out. 2016.
- MUTTATH, A. et al. Adverse Outcomes due to Aggressive Fluid Resuscitation in

Children: A Prospective Observational Study. **Journal of Pediatric Intensive Care**, v. 08, n. 02, p. 064–070, 2019.

NEGM, F. F. et al. Assessment of serum zinc, selenium, and prolactin concentrations in critically ill children. **Pediatric Health, Medicine and Therapeutics**, p. 17, 2016.

PEDRUZZI, L. M. et al. Nrf2-keap1 system versus NF- κ B: The good and the evil in chronic kidney disease? **Biochimie**, v. 94, n. 12, p. 2461–2466, 2012.

POLLACK, M. M., RUTTIMANN, U. E., & GETSON, P. R. **pollack1988.pdf**, 1988.

POLLACK, M. M. ET AL. Impact of Quality-of-Care on Pediatric Intensive Care Unit Mortality. 1994.

POLLACK, M. M. et al. The Pediatric Risk of Mortality Score: Update 2015. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, n. 1, p. 2–9, 2016.

PREISER, J. et al. Metabolic response to the stress of critical illness. v. 113, n. June, p. 945–954, 2014.

RECH, M. et al. Heavy metal in the intensive care unit: A review of current literature on trace element supplementation in critically ill patients. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 29, n. 1, p. 78–89, 2014.

REDDELL, L.; COTTON, B. A. Antioxidants and micronutrient supplementation in trauma patients. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, n. 2, p. 181–187, 2012.

RICCA, C. et al. Vitamin D receptor is necessary for mitochondrial function and cell health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1–12, 2018.

RITTER, C. et al. Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 10, p. 1782–1789, 2003.

ROGERS, E. J. et al. Barriers to adequate nutrition in critically ill children. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 19, n. 10, p. 865–868, out. 2003.

SALEH, N. Y.; ABO EL FOTOH, W. M. M. Low serum zinc level: The relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children. **International Journal of Clinical Practice**, v. 72, n. 6, p. 1–9, 2018.

SHANN, F. et al. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for

children in intensive care. p. 201–207, 1997.

SHAPIRO, M. C. et al. Defining Pediatric Chronic Critical Illness for Clinical Care, Research, and Policy. **Hospital pediatrics**, v. 7, n. 4, p. 236–244, 2017.

SLATER, A.; SHANN, F.; PEARSON, G. PIM2 : a revised version of the Paediatric Index of Mortality. p. 278–285, 2003.

STRANEY, L. et al. Paediatric index of mortality 3: An updated model for predicting mortality in pediatric intensive care. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 14, n. 7, p. 673–681, 2013.

TAPPY, L. et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. **Critical care medicine**, v. 26, n. 5, p. 860–867, maio 1998.

TRABER, M. G. Vitamin E Regulatory Mechanisms. **Annual Review of Nutrition**, v. 27, n. 1, p. 347–362, 2007.

TUME, L. N. et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 3, p. 411–425, 2020.

VALLA, F. V. et al. Multiple Micronutrient Plasma Level Changes Are Related to Oxidative Stress Intensity in Critically Ill Children. **Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies**, v. 19, n. 9, p. e455–e463, 2018.

VALLA, F. V. et al. Nutritional Status Deterioration Occurs Frequently During Children's ICU Stay. **Pediatric Critical Care Medicine**, p. 1, 2019.

VAN BERLO, D. et al. Neutrophil-derived ROS contribute to oxidative DNA damage induction by quartz particles. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 49, n. 11, p. 1685–1693, 2010.

VENTURA, J. C. et al. Undernutrition at PICU Admission Is Predictor of. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, p. 1–11, 2019.

VENTURA, J. C. et al. Admission factors associated with nutritional status

deterioration and prolonged pediatric intensive care unit stay in critically ill children: PICU-ScREEN multicenter study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, n. September 2020, p. 1–9, 2021.

VETRANI, C. et al. Nutrition and oxidative stress: A systematic review of human studies. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 64, n. 3, p. 312–326, 2013.

WATFORD, M. Is the small intestine a gluconeogenic organ? **Nutrition Reviews**, v. 63, n. 10, p. 356–360, 2005.

WESSELINK, E. et al. Feeding mitochondria: Potential role of nutritional components to improve critical illness convalescence. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 3, p. 982–995, 2019.

WHITE, M. S.; SHEPHERD, R. W.; MCENIERY, J. A. Improving the accuracy of predictive equations. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 7, 2000.

WILLETT, W. C.; HOWE, R. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies @ 3. **Am J Clin Nutr**, v. 65, n. Suppl, p. 1220S–8S, 1997.

WILLIAMS, S. et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: A review. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 8, n. 1, p. 18–22, 2007.

WINTERGERST, E. S.; MAGGINI, S.; HORNIG, D. H. Immune-enhancing role of Vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 50, n. 2, p. 85–94, 2006.

ZAHER, S. et al. Association between enteral macronutrient delivery and inflammatory response in critically ill children. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 2287–2296, 2019.

ZEMRANI, B.; BINES, J. E. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction. **Current opinion in gastroenterology**, v. 36, n. 2, p. 110–117, 2020.

ZHANG, M. et al. Vitamin C provision improves mood in acutely hospitalized patients. **Nutrition**, v. 27, n. 5, p. 530–533, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Quadro suplementar 1: Oferta de energia e macronutrientes, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves, e associação com desfechos clínicos (continua).

| Autores Ano País | Delineamento Amostra | Características UTIP/Amostra | Via Implementação TN | Energia | Proteína | Carboidrato | Lipídio | Desfechos |
|-----------------------------------|--|--|--|---|---|--------------------|----------------|--|
| Hauschild et al 2019 Brasil | Prospectivo, observacional, longitudinal N = 201 2,2 anos [0,45; 7,44] | UTIP: NE e NP <u>Clínico</u> N = 154 (76,6%) <u>Cirúrgico</u> N = 47 (23,4%) | NE: Clínico = 124 (84,9%) Cirúrgico = 26 (68,4%) TN precoce (48h): Clínico = 105 (69,5%) Cirúrgico = 25 (53,2%) | Em 7 dias (kcal/kg/dia): • Ingestão: Clínico = 35,9 [20,7; 50,4] Cirúrgico = 24,5 [12,6; 33,2] | Em 7 dias (kcal/kg/dia): • Ingestão: Clínico = 0,99 [0,62; 1,37] Cirúrgico = 0,82 [0,43; 1,17] | NA | NA | • Cirúrgico: ↓ ingestão de energia (p=0,003) e proteína (p=0,026) ↑ hipocaloria p<0,001 |
| Koofy et al 2019 Egito | Ensaio clínico randomizado N = 51 12 meses [3,7; 31,5] | UTIP, com VM <u>Grupo A:</u> (N = 25) 12 meses [3,7; 51] <u>Grupo B:</u> (N = 26) 10 meses [3; 24] | NE: TN precoce (48h): A: n = 20 (80%) B: n = 15 (57,7%) | Dia 7 • % Adequação: A: 60 [40; 83] B: 49,5 [23,8; 100] p = 0,75 | Dia 7 • % Adequação: A: 50 [48,8; 75] B: 50 [33,3; 100] p = 0,62 | NA | NA | • VM: A x B ↔ 7 dias [3; 11] x 5 dias [4; 7] |
| Ventura et al 2019 Brasil | Prospectivo, observacional, coorte N = 199 23,1 meses [3,9; 89,1] | UTIP <u>Clínico</u> N = 153 (77%) <u>Cirúrgico</u> N = 46 (23%) | TN precoce (24h) (N = 196): 127 (65) | Em 4 dias (kcal/dia): • Ingestão (N = 172): 315,3 | Em 4 dias (g/dia): • Ingestão (N = 172): 11,5 | NA | NA | • TN x mortalidade: ↔ |

Quadro suplementar 1: Oferta de energia e macronutrientes, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves, e associação com desfechos clínicos (continua).

| | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|---|--|--|--|--|--|
| Larsen et al 2018 Canadá | Coorte retrospectiva N = 210 10 meses [0,03; 204] | UTIP cardíaca | NE exclusiva NE + NP NP exclusiva | Em 48h (kcal/kg/dia): • Ingestão: 38,83 ± 23,68 36,0 [51,0] p < 0,001 | NA | NA | NA | NA |
| Tramonti et al 2018 Argentina | Observacional e longitudinal N = 18 3,9 anos [0,2; 14,9] | UTIP Queimados com > de 30% da área total da superfície corporal | NE e NP complementar: N = 12 (67%) | Em 5 semanas (kcal/kg/dia): • Ingestão (mín-máx): Semana 1 = 31 [13,5-93] Semana 2 = 59 [22-98] Semana 3 = 58 [27-96,7] Semana 4 = 53 [13,5-95] Semana 6 = 80 [35-102] | Em 5 semanas (g/kg/dia): • Ingestão (mín-máx): Semana 1=1,2 [0,45-4] Semana 2=2,1 [1,2-3,9] Semana 3=2,2 [1,5-3,8] Semana 4=2,1 [1,6-3,8] Semana 6 = 3,2 [1-4] | NA | NA | NA |
| Moreno et al 2017 Brasil | Descritivo, coorte prospectiva N = 125 fórmulas enterais | UTIP N = 151; 15,6 meses [3,7; 87,5] <u>Com suplemento proteico:</u> N = 14 <u>Sem suplemento proteico:</u> N = 137 | NE e NP Início precoce NE (24h): Com suplemento proteico: 13 (92,86%) Sem suplemento proteico: 91 (66,42%) | Em 4 dias (kcal/100 mL): • Ingestão Com suplemento proteico: 74,0 [70,4; 100,4] Sem suplemento proteico: 100,0 [70,0; 100,0] | Em 4 dias (g/100 mL): • Ingestão (g/100 mL): Com suplemento proteico: 1,77 [1,51; 2,61] Sem suplemento proteico: 2,5 [1,82; 3,0] | g/100 mL: • Polimérica (N = 92): 12,22 ± 5,55 • Semi-elementar (N = 24): 12,76 ± 3,96 Elementar (N = 9): 12,56 ± 5,57 | g/100 mL: • Polimérica (N = 92): 4,54 ± 2,03 • Semi-elementar (N = 24): 3,96 ± 1,71 Elementar (N = 9): 3,0 ± 1,91 | Uso de suplemento PTN + fórmula NE: ↑ PTN (4 dias): OR: 3,88; IC 95% (1,26; 11,98), p = 0,018 |
| Chaparro et al 2016 Suiça | Observacional N = 74 21 meses [4; 35] | UTIP Mista VM ≥ 72 h <u>Clínico</u> N = 20 (27) <u>Cirúrgico</u> N = 54 (73) | NE exclusiva: 69 (92%) NE + NP: 3 (4%) NP: 2 (4%) Início TN (horas) 22 [11; 27] | Em 15 dias (kcal/kg/dia): • Ingestão: 0-6 meses: 54 [40; 69] 7-12 meses: 66 [55; 87] 1-3 anos: 56 [50; 63] 4-8 anos: 56 [49; 75] | Em 15 dias (g/kg/dia): • Ingestão: 0-6 meses: 1,3 [1,0; 1,6] 7-12 meses: 1,5 [1,2; 2,3] 1-3 anos: 1,5 [1,3; 1,6] 4-8 anos: 1,9 [1,7; 2,3] | Em 15 dias (mg/kg/min) Ingestão: 4,8 ± 1,4 | NA | • ↑ BN x energia: 58 kcal/kg/d (IC95%: 53; 63) ↑ BN x PTN: 1,5 g/kg/d (IC95%: 1,4; 1,6) |

Quadro suplementar 1: Oferta de energia e macronutrientes, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves, e associação com desfechos clínicos (continua).

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|---|--|----|----|--|
| Kyle et al 2016 USA | Retrospectivo N = 335 | UTIP Mista Com e sem VM <u>Guideline:</u> Pré: 335; < 2 anos = 195 (58,2%) Pós: 85; < 2 anos = 99 (53,5%) | NE: Primeiros 8 dias de internação ou até iniciar VO | Em 8 dias (kcal/kg/dia): Pré-Guideline • Ingestão: < 2 anos = 46,1 ± 18,0 ≥ 2 anos = 24,9 ± 15,8 Pós-Guideline • Ingestão: < 2 anos = 49,2 ± 19,3 ≥ 2 anos = 30,2 ± 20,0 | Em 8 dias (g/kg/dia): Pré-Guideline • Ingestão: < 2 anos = 1,0 ± 0,6 ≥ 2 anos = 0,7 ± 0,6 Pós-Guideline • Ingestão: < 2 anos = 1,2 ± 0,7 ≥ 2 anos = 1,0 ± 0,8 | NA | NA | NA |
| Moreno et al 2016 Brasil | Prospectivo de coorte N = 130 29,43 meses [4,03; 100,63] | UTIP Mista Paciente com e sem VM <u>Clínico</u> N = 97 (74,81) <u>Cirúrgico</u> N = 33 (25,19) | NE ou NP: 16,25 h [6,5; 29] TN precoce (48 h): N = 110 (91,67%) | Em 6 dias (kcal/kg/dia): • Ingestão: 25,06 [10,21; 46,92] | Em 6 dias (g/kg/dia): • Ingestão: 0,73 [0,36; 1,28] | NA | NA | NA |
| Mehta et al 2015 USA | Multicêntrico, prospectivo, coorte = 1245 crianças (1,7 anos [IQR: 0,4; 7,0]) | UTIP <u>Clínico</u> N = 726 (58) <u>Cirúrgico</u> N = 519 (42) Com VM | NE: 985 (79) NP: 363 (29%) | Em 10 dias (kcal/kg/dia): • NE Ingestão: 36 ± 35 • NE + NP Ingestão: 74 ± 74 | Em 10 dias (g/kg/dia): • NE Ingestão: 0,67 ± 0,65 | NA | NA | • Mortalidade em 60 dias: • Tempo de internação UTIP: OR: 1,09 IC 95% (0,99; 1,20), p = 0,06 • Adequação da PTN (>60%): OR: 0,14 IC 95% (0,04; 0,52), p = 0,003 |
| De Betue et al 2013 Holanda | Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego N = 18 | UTIP Com insuficiência respiratória <u>Fórmula PE</u> (N = 8) | NE: Ingestão estimada: 130 mL/kg | Em 5 dias • Ingestão: Fórmula PE: 121 ± 13 mL/kg/dia; 119 ± 25 kcal/kg/dia | Em 5 dias (g/kg/dia): • Ingestão: Fórmula PE: 3,1 ± 0,3 Fórmula S: 1,7 ± 0,2 | NA | NA | • NA |

Quadro suplementar 1: Oferta de energia e macronutrientes, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves, e associação com desfechos clínicos (continua).

| | | | | | | | | |
|---------------------------|--|---|--|--|--|----|---|--|
| | | 2,7 meses \pm 1,4 Fórmula S (N = 10) 2,9 meses \pm 1,8 | | Fórmula S: 119 \pm 13 mL/kg/dia; 84 \pm 15 kcal/kg/dia | | | | |
| Jacobs et al 2013 USA | Prospectivo, duplo cego, randomizado, controlado e multicêntrico N = 26 | UTIP Com VM e evidência de lesão pulmonar aguda Fórmula experimental (FE) N = 14 5,5 anos \pm 1,3 Fórmula controle (FC) N = 12 7,1 anos \pm 1,4 | NE: Fornecida continuamente por um período mínimo de 4 \pm 1 dias de estudo | <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão: kcal/kg/dia: FE = 54,95 \pm 4,4 FC = 51,23 \pm 4,5 kcal/dia: FE = 968,7 \pm 84,1 FC = 1131,3 \pm 152,9 | <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão: g/kg/dia: FE = 2,35 \pm 0,2 FC = 1,63 \pm 0,1 g/dia: FE = 41,4 \pm 3,6 FC = 36,0 \pm 4,9 | NA | <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão: g/kg/dia: FE = 3,45 \pm 0,3 FC = 2,77 \pm 0,2 • EPA (g/kg/dia): FE = 0,17 \pm 0,0 FC = 0 \pm 0,0 • DHA (g/kg/dia): FE = 0,08 \pm 0,0 FC = 0 \pm 0,0 • Ácido alfa-linolênico (g/kg/dia): FE = 0,15 \pm 0,0 FC = 0 \pm 0,0 | <ul style="list-style-type: none"> • NA |
| Mehta et al 2012 USA | Prospectivo, coorte N = 500 4,5 anos \pm 5,1 | UTIP Mista Em VM > 48h | NE: N = 335 (67%) NP: N = 44 (8,8%) NE + NP: N = 105 (28%) TN precoce (48h): N = 300 (60%) | Em 10 dias (kcal/kg/dia): <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão (NE + NP): 51,2 \pm 33,3 • Ingestão (NE): 37,7 \pm 34,5 | Em 10 dias (g/dia): <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão (NE + NP): 61,2 \pm 93,6 • Ingestão (NE): 42,9 \pm 44,3 | NA | NA | <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade x energia > 66,7%: OR: 0,14 IC 95% (0,03; 0,61), p = 0,002; • Mortalidade x energia = 33,3-66,6%: OR: 0,27 IC 95% (0,11; 0,67) |
| Botrán et al 2011 Espanha | Ensaio clínico controlado prospectivo randomizado N = 41 | UTIP VM > 72 horas Clínico N = 5 (12,2) Cirúrgico N = 36 (87,8) | NE exclusiva: (12 a 36 horas) | (kcal/kg/dia): <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão Baseline: GDP = 0 [0; 0] GDE = 0 [0; 0] • Ingestão 24 horas: | (g/kg/dia): <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão Baseline: GDP = 0 [0; 0] GDE = 0 [0; 3,4] • Ingestão 24 horas: GDP = 1,5 [1,2; 2,1] | NA | NA | <ul style="list-style-type: none"> • BN positivo > dieta rica em PTN, todavia, sem significância estatística |

Quadro suplementar 1: Oferta de energia e macronutrientes, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves, e associação com desfechos clínicos (continua).

| | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|---|---|--|--|--|--|---|
| | 7 meses [3; 13] | <u>Grupo dieta padrão (GDP)</u> (N = 20) <u>Grupo dieta enriquecida com proteína (GDE)</u> (N = 21) | | GDP = 61,9 [48,9; 71,2] GDE = 65,1 [39,7; 76,6] • Ingestão 72 horas: GDP = 68,4 [55,5; 89,9] GDE = 74,2 [62,8; 79,4] • Ingestão 5 dias: GDP = 67,5 [58,1; 72] GDE = 76,6 [66,3; 93] | GDE = 2,6 [1,4; 3,4] • Ingestão 72 horas: GDP = 1,7 [1,3; 2,5] GDE = 2,7 [2,2; 3] • Ingestão 5 dias: GDP = 1,5 [1,3; 2,1] GDE = 3,1 [2,6; 3,4] | | | • Ingestão energia: 71,9 kcal/kg/dia (GDE) e 65,9 kcal/kg/dia (GDP) (p = não significativo) |
| De Betue et al 2011 Holanda | Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego N = 18 | UTIP > 96 h <u>Fórmula PE</u> (N = 8) 2,7 meses ± 1,4 <u>Fórmula S</u> (N = 10) 2,9 meses ± 1,8 | NE: Início TN (horas): PE: 25,3 ± 5,6 S: 23,4 ± 5,4 | NA | Em 5 dias (g/kg/dia): • Rotatividade total: PE: 10,7 ± 4,3 S: 5,8 ± 2,6 p = 0,012 • Balanço: PE: 0,73 ± 0,5 S: 0,02 ± 0,6 | NA | NA | • BN (24 h) no dia 5 > PE (274 ± 127) vs S (137 ± 53) mg/kg/dia, p < 0,05 |
| Van Waardenburg et al 2009 Holanda | Ensaio clínico controlado randomizado N = 20 | UTIP Com VM <u>Fórmula PE</u> (n = 10) 2,7 meses ± 0,5 <u>Fórmula S</u> (n = 10) 3 meses ± 0,6 | NE (mL/kg/24h): Dias: (1) 22 ± 12; (2) 67 ± 8; (3) 87 ± 7; (4) 101 ± 11; (5) 109 ± 7; Início TN (horas): PE: 25,3 ± 5,6 S: 23,4 ± 5,4 | Dia 5 (kcal/kg/dia): • Ingestão: PE: 112 ± 13 S: 82 ± 4 | Dia 5 (g/kg/dia): • Ingestão: PE: 2,8 ± 0,3 S: 1,5 ± 0,1 | Dia 5 (g/kg/dia): • Ingestão: PE: 13,1 ± 1,3 S: 9,9 ± 0,6 | Dia 5 (g/kg/dia): • Ingestão: PE: 5,8 ± 0,4 S: 3,8 ± 0,2 | • Ingestão de nutrientes > recomendação: PE (dias 3-5); S (dia 5) |
| Neef et al 2007 Holanda | Observacional N = 84 4,7 meses [0,9; 18,9] | UTIP > 3 dias e VM | NE NP: Prescrita de 5 a 15 % dos pacientes | De 3 a 10 dias: • Adequação: <90%: N = 42 (49,9%) 90-110%: N = 20 (23,6%) >110%: N = 22 (26,5%) | De 3 a 10 dias: • Adequação: <90%: N = 71 (84,5%) 90-110%: N = 9 (10,7%) >110%: N = 4 (4,8%) | De 3 a 10 dias: • Adequação: <90%: N = 47 (56,1%) 90-110%: N = 16 (18,7%) | De 3 a 10 dias: • Adequação: <90%: N = 55 (66,0%) 90-110%: N = 13 (14,6%) | • Energia média atingida (dia 5): principalmente por CHO e LIP |

Quadro suplementar 1: Oferta de energia e macronutrientes, por meio da TNE, em pacientes pediátricos graves, e associação com desfechos clínicos (conclusão).

| | | | | | | >110%: N = 21 (25,1%) | >110%: N = 16 (19,4%) | |
|-------------------------------------|---|--|---|---|---|--------------------------|--------------------------|------|
| Briassoulis et al 2005 Grécia | Ensaio clínico cego, prospectivo, randomizado e controlado N = 50 103 meses ± 6,8 | UTIP Em VM por pelo menos 5 dias <u>Imunonutrição</u> N = 25; 116 meses ± 9,6 <u>NE conservadora</u> N = 25; 93 meses ± 9,3 | NE: Primeiras 12 horas após admissão | Em 5 dias (kcal/kg/dia): • Ingestão: Imunonutrição: 58 ± 7 NE conservadora: 64 ± 6 | Em 5 dias (g/kg/dia): • Ingestão: Imunonutrição: 2,6 ± 0,4 NE conservadora: 2,2 ± 0,16 | NA | NA | • NA |

Legenda: SC: Santa Catarina; Mediana: [IQR: intervalo interquartil]; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica; TN: terapia nutricional; NE: nutrição enteral; NP: nutrição parenteral; NA: não avaliado; NPP: nutrição parenteral precoce; NPT: nutrição parenteral tardia; MÍN-MÁX: mínimo e máximo; Média: (DP/±: desvio padrão); HR: *hazard ratio*; VM: ventilação mecânica; IC: intervalo de confiança; VO: via oral; VCT: valor calórico total; PTN: proteína; OR: *odds ratio*; TMB: taxa metabólica basal. ↔: sem diferença significativa; BN: balanço nitrogenado; PTN: proteína; PE: fórmula enriquecida com proteína-energia para lactentes com bronquiolite viral; S: fórmula padrão para lactentes com bronquiolite viral; CHO: carboidrato; LIP: lipídio; GDP: grupo dieta padrão; GDE: grupo dieta enriquecida com proteína.

Fonte: elaborado pela autora.

APÊNDICE 2

Nota à imprensa

Pesquisa demonstra que não há associação da oferta de micronutrientes com os desfechos de internação prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial.

Estudos sugerem que os micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D) podem estar envolvidos na atenuação do estresse oxidativo, com consequente regulação da disfunção celular. Entretanto, até o momento não há diretrizes de terapia nutricional (TN) com recomendações de micronutrientes para pacientes pediátricos graves.

Diante disso, entre os meses de março de 2018 a dezembro de 2019, foi realizado estudo desenvolvido pela mestrandia Danielly Oberoffer Stefenon, sob orientação da prof^ª. Dr^ª. Yara Maria Franco Moreno, junto ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), com objetivo de descrever a oferta de micronutrientes (cobre, zinco, selênio, vitamina C, vitamina E e vitamina D), avaliar os fatores associados com a inadequação da oferta dos micronutrientes e, avaliar a associação da oferta de micronutrientes com internação prolongada na UTIP, deterioração do estado nutricional e presença de infecção nosocomial, em pacientes pediátricos graves, em terapia de nutrição enteral (TNE) exclusiva.

Foram avaliados 242 pacientes, entre 1 mês e 17 anos e 11 meses de idade, de ambos os sexos, internados em 8 UTIPs brasileiras.

Como principal resultado do estudo, observou-se que nenhum paciente atingiu a recomendação de selênio e somente um paciente atingiu a recomendação de vitamina D. Não foi observada associação da oferta ou a inadequação da oferta de micronutrientes com os desfechos clínicos.

Concluiu-se que são necessários estudos com amostras maiores que investiguem a associação da oferta de micronutrientes, com desfechos clínicos, além da elaboração e definição de recomendações quanto à prescrição de micronutrientes para pacientes pediátricos graves.

Mais informações podem ser solicitadas pelo e-mail: dani.oberoffer@gmail.com.

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Trabalho: Variáveis de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica preditoras de deterioração do estado nutricional em pacientes pediátricos graves: estudo de coorte multicêntrico PICU-ScREEN (Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk for Early prEdiction of Nutritional deterioration).

Senhores Pais:

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

Eu, _____, responsável legal por _____, com idade de _____ anos, RG de nº _____, residente na Rua _____ declaro, por livre e espontânea vontade, que aceito participar da pesquisa intitulada “Variáveis de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica preditoras de deterioração do estado nutricional em pacientes pediátricos graves: estudo de coorte multicêntrico PICU-ScREEN (Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk for Early prEdiction of Nutritional deterioration)”, projeto de pesquisa de Doutorado da nutricionista Julia Carvalho Ventura, promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, sob orientação da Profa Dra Yara Maria Franco Moreno.

1- Esta pesquisa tem como principal objetivo verificar se variáveis de terapia nutricional (por exemplo, tempo para início da terapia nutricional e via de administração), o estado nutricional (avaliado pelo peso, altura, medida de circunferência do braço e exames de sangue rotineiramente realizados durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica/UTIP), e variáveis clínicas (motivo da internação, gravidade da doença e presença de doenças crônicas) da admissão na UTIP, predizem o risco de mortalidade, piora do estado nutricional durante a internação na UTIP e tempo de internação na UTIP e no hospital.

2 - Minha participação e do meu filho colaborando neste trabalho é muito importante porque permitirá um melhor cuidado nutricional as crianças internadas na UTIP. Os resultados podem trazer benefícios para equipe multiprofissional de atendimento ao

paciente. Assim, espera-se que a pesquisa possa contribuir para o aprimoramento do atendimento nutricional e com informações importantes à ciência.

3 - A pesquisa ocorrerá na UTIP no Hospital _____. Serão convidados a participar do estudo as crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idade entre um mês e 17 anos e 11 meses, internados na UTIP há no máximo 72 horas.

Neste estudo serão avaliados parâmetros clínicos e nutricionais da admissão na UTIP e dos primeiros 10 dias de internação na UTIP, para identificar quais predizem o risco de mortalidade, piora do estado nutricional durante a internação na UTIP e tempo de internação na UTIP e no hospital. Assim, o resultado dessa pesquisa permitirá a melhora do atendimento e tratamento das crianças e adolescentes internados na UTIP, com o planejamento e implementação de terapia nutricional individualizada e adequada. Caso aceite participar, os procedimentos a serem realizados com as crianças e adolescentes na pesquisa são:

- a) Coleta dos dados registrados no prontuário de seu filho que são necessários para a pesquisa.
- b) Entrevista com familiar sobre os dados do nascimento (semana gestacional), caso não esteja registrado no prontuário.
- c) Coleta de 4 mL de sangue para a realização de exames de rotina (sendo eles, albumina e Proteína C-Reativa);
- d) Avaliação antropométrica (avaliado por peso, altura e circunferência do braço);
- e) Coleta de dados registrados no prontuário do seu filho, sobre a terapia nutricional.

4. Fui esclarecido que os riscos e desconfortos relacionados à pesquisa são os seguintes: possível desconforto para realização da avaliação nutricional e para coleta de sangue, porém estes procedimentos já fazem parte da rotina da UTIP. Será garantido que o pesquisador avaliará o paciente apenas quando o mesmo estiver estável, tendo a própria percepção/sensibilidade para interromper a coleta de dados ao perceber sinais de desconforto do paciente, como choro e muita agitação, visto que este por vezes estará entubado e sem condições de manifestar a sua vontade, o mesmo se estende aos pacientes que ainda não falam.

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

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

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

8. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Além disto, ficou claro que não terei nenhum gasto com a pesquisa. Caso ocorra alguma despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento na forma de pagamento em dinheiro diretamente a mim ou mediante depósito em minha conta bancária. Caso eu ou meu filho (a) tenhamos algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa, poderei solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada. O coordenador deste estudo e a pesquisadora principal, abaixo assinado, comprometem-se em realizar os pagamentos de quaisquer despesas ou indenização pela participação do meu filho (a).

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

10. Caso eu concorde em participar desta pesquisa, este documento possui duas vias (sendo uma delas minha, e a outra, do pesquisador responsável), que devem ser rubricadas em todas as páginas e assinadas ao seu término, por mim, assim como pelo pesquisador responsável.

11. Se eu tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, eu posso entrar em contato com _____ pelo telefone (xx) xxxxx-xxxx ou e-mail: _____, Julia Carvalho Ventura pelo telefone (48) 98842-8176 ou e-mail: julia.carvalhoventura@gmail.com, ou Yara Maria Franco Moreno pelo telefone (48) 99910-4664 ou e-mail: yara.moreno@ufsc.br.

12. Eu concordo em participar deste estudo.

Assinatura do responsável legal pela criança:

Entrevistador:

_____, de _____ de _____

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - Universidade Federal de Santa Catarina

Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis. Telefone: (48)3721-6094

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – Hospital

Rua _____, _____ - _____. Telefone: (xx) xxxx-
xxxx

ANEXO 2

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Variáveis de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica preditoras de deterioração do estado nutricional em pacientes pediátricos graves: estudo de coorte multicêntrico PICU-ScREEN (Pediatric Intensive Care Unit Score of Risk for Early prEdiction of Nutritional deterioration)”. Seus pais permitiram que você participe.

Declaro que o (a) pesquisador (a) _____ explicou todas as questões sobre o estudo.

Será realizada uma avaliação do estado nutricional, no qual será verificado o peso, altura e medida do braço. Será coletado sangue para realização de exames que já seriam realizados mesmo se eu não estivesse participando da pesquisa. Também serão coletados dados do prontuário, nele estão anotadas todas as informações da minha história no hospital.

A avaliação do estado nutricional é considerada segura, mas se eu sentir qualquer desconforto, como dor ou me sentir incomodado, a avaliação será interrompida no mesmo momento.

Mas há coisas boas que podem acontecer como melhor cuidado da alimentação das crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Ninguém saberá que eu estou participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa serão publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

Compreendi que não sou obrigado(a) a participar da pesquisa, eu decido se quero participar ou não.

Dessa forma, concordo livremente em participar do estudo, sabendo que posso desistir a qualquer momento, se assim desejar.

Em caso de dúvidas eu posso entrar em contato com _____ pelo telefone (xx) xxxxx-xxxx, Julia Carvalho Ventura pelo telefone (48) 98842-8176 ou Yara Maria Franco Moreno pelo telefone (48) 99910-4664.

Assinatura da
criança/adolescente: _____

Assinatura dos
responsáveis: _____

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

**Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - Universidade Federal de Santa
Catarina**

Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº
222, Trindade, Florianópolis. Telefone: (48)3721-6094

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – Hospital

Rua _____, _____ - _____. Telefone: (xx) xxxx-
xxxx

ANEXO 3 MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA REALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS NUTRICIONAIS E CLÍNICAS
PREDITORAS DE MORTALIDADE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
GRAVES: ESTUDO DE COORTE MULTICÊNTRICO MaSCI-kids**

(Malnutrition Risk Screening for Critically ill kids)

Manual de instruções para realização da coleta de dados

Sumário

| | |
|--|----|
| EQUIPE COORDENADORA..... | 3 |
| APRESENTAÇÃO..... | 5 |
| FLUXO DE COLETA DE DADOS..... | 6 |
| MATERIAL DE TRABALHO..... | 8 |
| ORIENTAÇÕES GERAIS..... | 9 |
| ELEGIBILIDADE..... | 9 |
| TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)..... | 10 |
| TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)..... | 13 |
| IDENTIFICAÇÃO DA UTIP E DO PACIENTE..... | 15 |
| AVALIAÇÃO CLÍNICA..... | 16 |
| AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL AO NASCIMENTO..... | 18 |
| EXAMES BIOQUÍMICOS..... | 18 |
| AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL..... | 19 |
| TERAPIA NUTRICIONAL..... | 20 |
| BALANÇO HÍDRICO..... | 22 |
| DESFECHOS CLÍNICOS..... | 22 |

FLORIANÓPOLIS

2017

EQUIPE COORDENADORA

Coordenador

Yara Maria Franco Moreno – yara.moreno@ufsc.br

Equipe Executora

Julia Carvalho Ventura – aluna de doutorado do Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina – julia.carvalhoveventura@gmail.com

Daniela Barbieri Hauschild – aluna de doutorado do Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.

Luna Dias de Almeida Oliveira – aluna de mestrado do Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.

Vanessa Zacchi – médica intensivista do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Nilzete Liberato Bresolin – médica intensivista do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Eliana Barbosa – nutricionista do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Mirelle Sifroni Farias – nutricionista do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

José Eduardo Carreiro – médico intensivista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Adriana Koliski – médica intensivista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Tânia Maria Kulczycki Padilha – nutricionista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Maraisa Centeville – médica intensivista do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti.

Alexandre Esteves de Souza Lima – médico intensivista do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti.

Daniele Jordan Volpe – médica intensivista do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HC Criança.

Leila Costa Volpon – médica intensivista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

Ane Cristina Fayão Almeida – nutricionista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

Artur Figueiredo Delgado – médico intensivista do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo - Instituto da Criança.

Patricia Zamberlan – nutricionista do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo - Instituto da Criança.

Rejane Karla Santana Albuquerque – médica intensivista do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - Unidade materno infantil.

Gabriella Amorim – nutricionista do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - Unidade materno infantil.

Klebia Magalhães Pereira Castello Branco – médica intensivista do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes – Unidades Pós-operatória e Clínica.

Candice Torres de Mello – médica intensivista do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes – Unidades Pós-operatória e Clínica.

Socorro Elizabeth R. de Souza – médica intensivistas do Hospital da Criança de Rio Branco.

Kosuke Kawai – epidemiologista do Boston Children's Hospital.

Nilesh M. Mehta – médico e pesquisador da Unidade de Terapia Intensiva do Boston Children's Hospital e professor do departamento de Anestesiologia de Harvard Medical School

APRESENTAÇÃO

Neste documento, encontram-se resumidas as instruções para coleta de dados, referentes ao trabalho "Avaliação de variáveis nutricionais e clínicas preditoras de mortalidade em pacientes pediátricos graves: estudo de coorte multicêntrico MaSCI-kids (*Malnutrition Risk Screening for Critically ill kids*)".

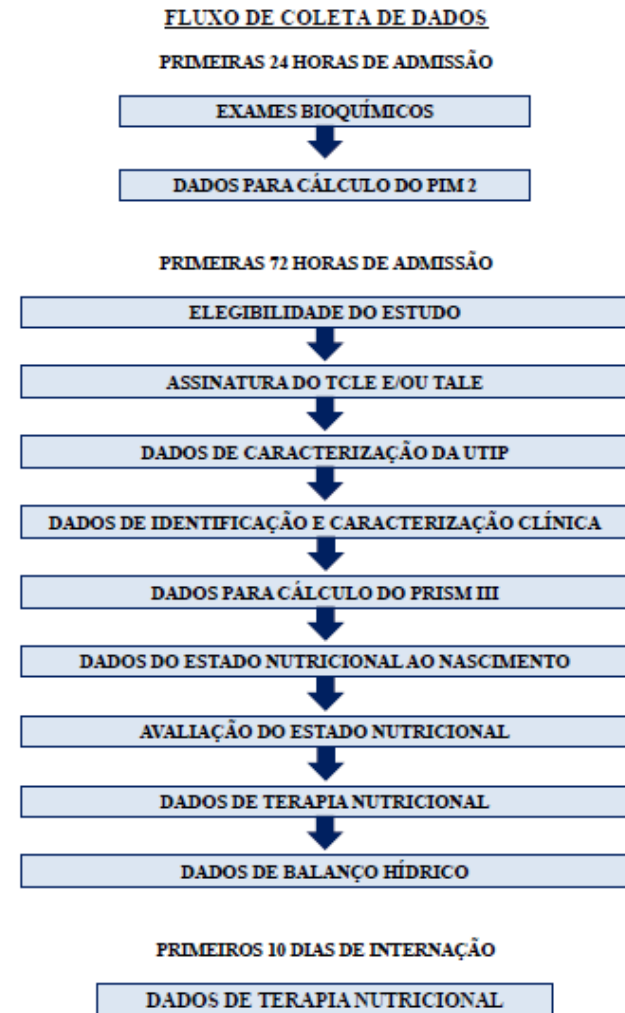
Este manual deverá ser utilizado para auxiliar na coleta de dados de todos os pacientes.

O recrutamento será realizado nas primeiras 72 horas de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), e serão incluídos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos responsáveis, e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), quando aplicável.

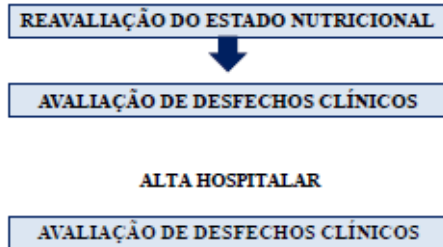
Os critérios de inclusão são: crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idade entre um mês e 17 anos e 11 meses de idade, internadas nas UTIP's participantes há no máximo 72 horas.

Os critérios de exclusão são: crianças e adolescentes que evoluírem com alta ou óbito nas primeiras 72 horas de internação, que estejam em cuidados paliativos ou que estejam participando de um estudo de intervenção nutricional, reinternações na UTIP, e crianças prematuras que apresentarem menos de um mês de idade no momento da admissão, após cálculo da idade corrigida.

Os dados serão coletado e registrados via computador, em aplicativo via web.



7 DIAS E 14 DIAS APÓS PRIMEIRA AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E/OU PREVIAMENTE A ALTA DA UTIP



MATERIAL DE TRABALHO

O material de trabalho a ser utilizado pelos pesquisadores inclui os seguintes itens:

- *Manual de coleta de dados* – uso obrigatório, tendo em vista que contém as instruções para orientar a realização do trabalho.
- *Computador* – uso obrigatório, uma vez que este é necessário para preenchimento do formulário de coleta de dados via *web*.
- *Balança* – uso obrigatório, sendo necessário para aferir o peso dos pacientes.
- *Antropômetro* – uso recomendado, se possível, para aferição do comprimento ou estatura dos pacientes.
- *Fita métrica* – uso obrigatório, para aferição da circunferência do braço dos pacientes; e, uso recomendado, para aferição da altura do Joelho, quando necessário.

ORIENTAÇÕES GERAIS

O manual de instruções deve ser consultado para o esclarecimento de dúvidas e, portanto, deve estar sempre com você. Consulte o manual sempre que necessário. Leia o manual periodicamente, evitando confiar exclusivamente na própria memória para coleta dos dados.

Abaixo, seguem orientações gerais sobre como coletar os dados. Estas instruções norteiam a conduta do pesquisador, durante todo o trabalho. Informações específicas são apresentadas adiante no manual.

Orientações para realização da coleta de dados

Elegibilidade

Nas primeiras 72h de admissão do paciente na UTIP, verifique se o mesmo preenche os critérios de elegibilidade do estudo.

Critérios de inclusão:

- Crianças e adolescentes de ambos os sexos;
- Idade entre 1 mês - 17 anos e 11 meses;
- Internação na UTIP há no máximo 72 horas;

Critérios de exclusão:

- Crianças e adolescentes que evoluírem com alta ou óbito nas primeiras 72 horas de internação;
- Crianças e adolescentes que estejam em cuidados paliativos;
- Crianças e adolescentes que estejam participando de um estudo de intervenção nutricional;
- Reinternações na UTIP;
- Crianças prematuras que apresentarem menos de 1 mês de idade no momento da admissão, após cálculo da idade corrigida.

Se o paciente preencher os critérios de elegibilidade, o mesmo poderá ser incluído no estudo, sendo necessário seguir os próximos passos:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Instruções gerais:

1. Após identificação da elegibilidade do paciente, o pesquisador deverá contactar os responsáveis do paciente, para pedir a permissão dos mesmos para que seu filho(a) seja incluído(a) no estudo.
2. Procure um momento mais adequado para abordar os responsáveis.
3. Esta conversa se dará na sala de espera da unidade, desde que os responsáveis estejam tranquilos e receptivos.
4. Os responsáveis pelo paciente serão informados, pelo pesquisador, sobre os objetivos, métodos e delineamento do estudo por meio de uma explicação verbal.
5. Lembre-se: seja gentil e educado, pois os responsáveis não tem obrigação de participar da pesquisa. A impressão despertada nos responsáveis é muito importante para a realização do trabalho.
6. Quando estiver explicando o trabalho para os responsáveis, é importante estabelecer uma relação cordial, tratando-o com respeito e atenção. Nunca demonstre pressa ou impaciência diante de suas hesitações e questionamentos.
7. No caso dos responsáveis não entenderem algum ponto do termo de consentimento, mesmo após a explicação, seja sempre solícito em esclarecer as dúvidas.
8. Uma vez que os responsáveis estejam cientes da natureza dos procedimentos e desconfortos aos quais o paciente será submetido, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação, serão convidados a participar do estudo, mediante preenchimento e assinatura do TCLE.
9. É necessário que o pesquisador tenha em mãos duas cópias impressas do TCLE. Ambas as cópias serão preenchidas com os dados de um dos responsáveis e serão assinadas tanto pelo responsável, quanto pelo pesquisador. Uma das cópias será entregue aos responsáveis, e a segunda cópia ficará com o pesquisador.

Estrutura do TCLE:

Quando for iniciada a conversa com os responsáveis, uma cópia em branco do TCLE deve ser entregue aos mesmos, para que possam ler cuidadosamente. Neste momento, deve-se explicar de uma forma clara sobre o TCLE.

Siga este passo a passo, de como explicar o TCLE para os responsáveis:

1. *Se apresente para os responsáveis:* “Bom dia / boa tarde, me chamo _____, sou o (a) médico (a) da UTI Pediátrica do hospital e faço parte da pesquisa sobre avaliação de variáveis nutricionais e clínicas preditoras de mortalidade em pacientes pediátricos graves.”
2. *Explique o delimitamento e objetivo da pesquisa:* “Esta pesquisa é organizada e coordenada pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, e está sendo realizada em várias UTI's Pediátricas no Brasil, ao mesmo tempo. O hospital aprovou a realização da pesquisa e objetivo da pesquisa é identificar se, na admissão da UTI Pediátrica, variáveis nutricionais (de terapia nutricional, o estado nutricional e exames de sangue de rotina na UTI) e variáveis clínicas (o motivo da internação, a gravidade da doença e a presença de doenças crônicas), podem prever/prever a mortalidade de crianças e adolescentes internados.”
3. *Explique a importância do trabalho:* “Este estudo é muito importante, pois seus resultados permitirão um melhor cuidado nutricional das crianças e adolescentes internadas em UTI Pediátrica”.
4. *Explique sobre os dados que serão coletados:* “É importante reforçar que o início da coleta de dados ocorrerá somente mediante aprovação dos vocês, e os dados coletados neste estudo são: a) Coleta de dados registrados no prontuário do seu filho, que são necessários para a pesquisa – como a data de nascimento, sexo, idade, motivo da internação, e alguns outros dados clínicos; b) Dados no nascimento do paciente; c) Resultados de exames de sangue (de hemograma, albumina e Proteína C-reativa) – esclarecendo que estes exames já fazem parte da rotina de admissão na UTI Pediátrica, portanto, para o estudo, o que é feito é anotar os resultados dos exames. Em momento algum, será coletado sangue extra para o estudo; d) Avaliação antropométrica, que faz parte da rotina de avaliação nutricional – será avaliado o peso, comprimento e circunferência do braço (para avaliar a quantidade de gordura e massa magra no braço); e) Dados sobre a terapia

nutricional – se o paciente recebia terapia nutricional antes de internar na UTI Pediátrica, quanto tempo depois da internação na UTI Pediátrica foi iniciada a terapia nutricional, e qual terapia nutricional será ofertada nos primeiros 10 dias de internação na UTI Pediátrica”.

5. *Esclarecer sobre os possíveis riscos e desconfortos que a pesquisa pode causar:* “Durante a coleta de dados, o paciente pode ter um possível desconforto na realização da avaliação nutricional e na coleta de sangue, entretanto, reforço que estes procedimentos fazem parte da rotina de avaliação da UTI Pediátrica. É importante deixar claro que o paciente só será avaliado quando estiver estável e a coleta de dados será interrompida/suspensa no caso de qualquer desconforto por parte do paciente”.
6. *Explicar sobre a não obrigatoriedade de participação na pesquisa:* “Os senhores/responsáveis pelo paciente, ficam livres para participar ou não da pesquisa. A participação ou não na pesquisa não interferirá no tratamento médico que o paciente receberá, e em qualquer momento ou por qualquer motivo, vocês podem desistir de participar da pesquisa”.
7. *Explicar sobre o sigilo da pesquisa:* “O nome do seu(sua) filho(a) e o seu nome não serão divulgados, somente as pessoas diretamente ligadas à pesquisa terão acesso a estes dados, e todas as informações serão mantidas em segredo/sigilo”.
8. *Explicar sobre a isenção de despesas ou recompensas:* “A participação do seu(sua) filho(a) na pesquisa é isenta de despesas e também não há nenhuma remuneração em troca da participação”.
9. *Tratar dúvidas:* “Vocês terão acesso aos resultados da pesquisa, e sempre que quiserem, podemos esclarecer suas dúvidas. No termo tem o meu contato e também o contato das pesquisadoras da Universidade Federal de Santa Catarina, que são as responsáveis pelo estudo”.
10. *Verificar se os responsáveis aceitam participar do estudo e preencher o TCLE:* “Se vocês estiverem de acordo que seu(sua) filho(a) participe do estudo, nós preencheremos e assinaremos estas duas cópias do termo, sendo que uma cópia ficará com vocês e a outra comigo”.
11. *Agradecer:* “Muito obrigada pela sua atenção!”.

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

Instruções gerais:

1. O TALE é destinado aos pacientes que tem capacidade de compreensão sobre o estudo e capacidade de assinar o termo.
2. Após identificação da elegibilidade do paciente e permissão dos responsáveis para o mesmo participar do estudo, o pesquisador conversará com o paciente.
3. Procure um momento mais adequado para abordar o paciente.
4. O paciente será informado, pelo pesquisador, sobre a pesquisa, por meio de uma explicação verbal.
5. Lembre-se: seja gentil e educado, pois o paciente não tem obrigação de participar da pesquisa. A impressão despertada no paciente é muito importante para a realização do trabalho.
6. No caso do paciente não entender algum ponto do termo de assentimento, mesmo após a explicação, seja sempre solícito em esclarecer as dúvidas.
7. Uma vez que o paciente esteja ciente da natureza dos procedimentos e desconfortos aos quais será submetido, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação, será convidado a participar do estudo, mediante preenchimento e assinatura do TALE.
8. É necessário que o pesquisador tenha em mãos duas cópias impressas do TALE. Ambas as cópias serão assinadas pelo paciente, por um responsável e pelo pesquisador. Uma das cópias será entregue ao paciente, e a segunda cópia ficará com o pesquisador.

Estrutura do TALE:

Quando for iniciada a conversa com o paciente, uma cópia em branco do TALE deve ser entregue ao mesmo, para que possa ler cuidadosamente (exceto para pacientes em isolamento de contato!). Neste momento, deve-se explicar de uma forma clara sobre o TALE.

Siga este passo a passo, de como explicar o TALE para o paciente:

1. *Se apresente para o paciente:* “Bom dia / boa tarde, me chamo _____, sou o (a) médico(a) da UTI Pediátrica do hospital e faço parte da pesquisa sobre avaliação de variáveis nutricionais e clínicas preditoras de mortalidade em pacientes pediátricos graves.”
2. *Explique que a pesquisa já foi explicada para os responsáveis do paciente:* “Você está sendo convidado a participar desta pesquisa, e seus pais permitiram você participe”.
3. *Explique sobre os dados que serão coletados:* “Os dados coletados neste estudo são: a) Coleta de dados registrados no seu prontuário, que são necessários para a pesquisa – como a data de nascimento, sexo, idade, motivo da internação, e alguns outros dados clínicos; b) Dados no nascimento; c) Resultados de exames de sangue (de hemograma, albumina e Proteína C-reativa) – esclarecendo que estes exames já fazem parte da rotina de admissão na UTI Pediátrica, portanto, para o estudo, o que é feito é anotar os resultados dos exames. Em momento algum, será coletado sangue extra para o estudo; d) Avaliação antropométrica, que faz parte da rotina de avaliação nutricional – será avaliado o peso, comprimento e circunferência do braço (para avaliar a quantidade de gordura e massa magra no braço); e) Dados sobre a terapia nutricional – se você recebia terapia nutricional antes de internar na UTI Pediátrica, quanto tempo depois da internação na UTI Pediátrica foi iniciada a terapia nutricional, e qual terapia nutricional será ofertada nos primeiros 10 dias de internação na UTI Pediátrica”.
4. *Esclarecer sobre os possíveis riscos e desconfortos que a pesquisa pode causar:* “Durante a coleta de dados, você pode ter um possível desconforto na realização da avaliação nutricional e na coleta de sangue, entretanto, reforço que estes procedimentos fazem parte da rotina de avaliação da UTI Pediátrica. É importante deixar claro que a coleta de dados será interrompida/suspensa no caso de você sentir qualquer desconforto”.
5. *Explique a importância do trabalho:* “Este estudo é muito importante, pois os resultados permitirão um melhor cuidado na alimentação das crianças e adolescentes internadas em UTI Pediátrica”.
6. *Explicar sobre o sigilo da pesquisa:* “O seu nome e o nome dos seus pais não serão divulgados, ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas e nem daremos a estranhos as informações que você nos der”.

7. **Explicar sobre a não obrigatoriedade de participação na pesquisa:** “Você não é obrigado(a) a participar da pesquisa, e pode desistir a qualquer momento”.
8. **Tirar dúvidas:** “Sempre que você quiser, podemos esclarecer suas dúvidas.”.
9. **Verificar se os responsáveis aceitam participar do estudo e preencher o TALE:** “Se você estiver de acordo em participar do estudo, nós assinaremos estas duas cópias do termo, sendo que uma cópia ficará com você e a outra comigo”.
10. **Agradecer:** “Muito obrigada pela sua atenção!”.

Após assinatura do TCLE e TALE (quando aplicável), iniciasse a coleta de dados do paciente, sendo preenchido o protocolo via *web*.

Abaixo, estão descritos os itens do protocolo de pesquisa, de acordo com a ordem de aparecimento no protocolo via *web*:

Identificação da UTIP e do paciente

1. **Paciente/sigla:** para auxiliar na organização e facilitar a identificação do paciente durante a coleta de dados, coloque a sigla do nome do mesmo (exemplo: Julia Carvalho Ventura = J.C.V.)
2. **Hospital:** colocar o nome do hospital.
3. **Cidade:** colocar a cidade do hospital.
4. **Estado:** colocar o estado do hospital.
5. **Número de leitos do hospital:** colocar o número total de leitos que o hospital possui.
6. **Tipo de UTIP:** assinalar a opção com o tipo da sua UTIP (Geral, Clínica, Cirúrgica, Cardíaca ou Oncológica).
7. **Número de leitos na UTIP:** colocar o número de leitos que a UTIP possui.
8. **Presença de nutricionista:** assinalar “não” ou “sim”.
9. **Uso de protocolo ou algoritmo para terapia nutricional:** assinalar “não” ou “sim”.
10. **Uso de indicadores de intolerância a terapia nutricional:** assinalar “não” ou “sim”.
11. **Registro Hospitalar:** caso seja necessário retornar no prontuário em outro momento, coloque o número de registro hospitalar do paciente.
12. **Data de nascimento:** colocar o dia, mês e ano de nascimento do paciente.

13. **Idade:** calcular a idade do paciente. Para pacientes < 1 ano, apresentar os meses e dias de idade (exemplo: 6 meses e 27 dias). Para pacientes > 1 ano, apresentar os anos e meses de idade (exemplo: 1 ano e 3 meses).
14. **Procedência:** cidade e estado de procedência do paciente.
15. **Sexo:** marcar uma das opções (feminino ou masculino).
16. **Etnia:** assinalar a opção com a etnia do paciente (Branco, Negro, Amarelo, Indígena ou Não sei).
17. **Data de admissão hospitalar:** colocar o dia, mês e ano da admissão hospitalar (prévia à admissão na UTIP).
18. **Data de admissão na UTIP:** colocar o dia, mês e ano da admissão na UTIP.

Avaliação Clínica

1. **Diagnóstico primário:** colocar o(s) diagnóstico(s) primário(s) que levou (aram) a internação na UTIP, escrevendo por extenso o nome da(s) doença(s) e/ou o procedimento cirúrgico realizado. Ainda, assinalar se este motivo de internação na UTIP é clínico ou cirúrgico. *(Evite usar siglas, pois nem todas as siglas são padronizadas em todos os hospitais/serviços)*
2. **Diagnóstico secundário:** colocar o(s) diagnóstico(s) secundário(s) que o paciente apresenta (quando aplicável), escrevendo por extenso o nome da(s) doença(s) e/ou o procedimento cirúrgico realizado anteriormente. *(Evite usar siglas, pois nem todas as siglas são padronizadas em todos os hospitais/serviços)*
3. **Doença Crônica Complexa:** assinalar “não” ou “sim”. Ainda, assinalar qual categoria de doença crônica complexa o paciente apresenta (Cardiovascular, Respiratória, Neuromuscular, Congênita/Genética, Oncológica, Metabólica/Endocrinológica, Renal, Gastrointestinal, Hematológica/Imunológica, Outras - Psiquiátrica / Reumatológica).
4. **Internações hospitalares prévias:** preencha com “não” ou “sim”, caso o paciente tenha internações hospitalares prévias, e coloque o número de internações prévias.
5. **Diagnóstico prévio de desnutrição:** preencha com “não” ou “sim”, caso o paciente tenha registro em prontuário de diagnóstico prévio de desnutrição.
6. **Internação prévia em UTI Neonatal:** preencha com “não” ou “sim”, caso o paciente tenha sido internado previamente em UTI Neonatal.

7. **PIM 2:** caso a rotina do hospital seja de avaliar a gravidade pelo PIM 2, preencha as variáveis necessárias para o seu cálculo (coletadas na admissão da UTIP)

5.1 **Admissão eletiva:** assinalar “não” ou “sim”

5.2 **Pós-operatório:** assinalar “não” ou “sim”

5.3 **Pós-operatório cardíaco:** assinalar “não” ou “sim”

5.4 **Diagnóstico de alto risco:** assinalar “não” ou “sim”

(Parada cardíaca prévia a admissão na UTIP; Combinação severa de imunodeficiência; Leucemia ou linfoma após primeira indução; Hemorragia espontânea cerebral; Cardiomiopatia ou miocardite; Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo; Infecção por HIV; Falta de hepatite como principal motivo de admissão na UTIP; e/ou Doença neurodegenerativa = SIM)

5.5 **Diagnóstico de baixo risco:** assinalar “não” ou “sim”

(Asma como principal motivo de admissão na UTIP; Bronquite como principal motivo de admissão na UTIP; Difteria como principal motivo de admissão na UTIP; Apnéia obstrutiva do sono como principal motivo de admissão na UTIP; e/ou Cetoacidose diabética como principal motivo de admissão na UTIP = SIM)

Observação: o paciente pode apresentar diagnóstico de alto e baixo risco ao mesmo tempo.

5.6 **Ventilação mecânica:** assinalar “não” ou “sim”

(VM: inclui máscara nasal ou CPAP ou BIPAP ou ventilação por pressão negativa = SIM)

5.7 **Falta de reação pupilar a luz:** assinalar “não” ou “sim”

(= 3 mm e ambas fixas = SIM / outro ou desconhecido = NÃO)

5.8 **Primeira Pressão Sistólica:** colocar o valor numérico, em mmHg

(caso o valor seja desconhecido/não registrado, colocar 120 mmHg)

5.9 **Base excess arterial ou capilar (-Bep):** colocar o valor numérico, em mmol/L

5.10 **FiO₂ x 100 / PaO₂:** colocar o valor numérico de FiO₂ e PaO₂, em mmHg

(caso o valor seja desconhecido/não registrado, colocar 0)

6. **PRISM III:** caso a rotina do hospital seja de avaliar a gravidade pelo PRISM III, preencha as variáveis necessárias para o seu cálculo (coletadas na admissão da UTIP)

6.1 **Idade:** colocar o valor numérico, em meses

6.2 **Primeira Pressão Arterial Sistólica:** colocar o valor numérico, em mmHg

6.3 **Primeira Pressão Arterial Diastólica:** colocar o valor numérico, em mmHg

6.4 **Frequência cardíaca:** colocar o valor numérico, em batimentos/min

6.5 **Taxa respiratória:** colocar o valor numérico, em respirações/min

6.6 **PaO₂ / FiO₂:** colocar o valor numérico de FiO₂ e PaO₂, em mmHg

6.7 **PaCO₂:** colocar o valor numérico, em mmHg

6.8 **Tempo de protrombina (PT) / tempo de tromboplastina parcial (PTT):** colocar o valor numérico

6.9 **Bilirrubina total:** colocar o valor numérico, em mg/dL

6.10 **Cálcio:** colocar o valor numérico

6.11 **Potássio:** colocar o valor numérico, em mEq/L

6.12 **Glicose:** colocar o valor numérico

6.13 **HCO₃⁻:** colocar o valor numérico, em mEq/L

6.14 **Reação pupilar:** assinalar “desigual ou dilatada” ou “fixa e dilatada”

6.15 **Escala de Coma de Glasgow:** assinalar as opções:

Olhos abertos: “espontâneo” ou “responsivo a fala” ou “responsivo a dor” ou “ausente”

Verbal / Fala: “Conversa / orientado” ou “Conversa / desorientado” ou “Inapropriado” ou “Incompreensível” ou “ausente”

Motor: “obedece” ou “localiza a dor” ou “retiradas (flexão)” ou “rigidez (flexão)” ou “rigidez (extensão)” ou “ausente”

Avaliação do Estado Nutricional ao Nascimento

Será coletado de prontuário ou da carteira de vacinação da criança as informações sobre o estado nutricional do nascimento.

1. **Peso:** colocar o peso de nascimento, em gramas.

2. **Idade Gestacional:** colocar a idade gestacional, em semanas e dias.

3. **Prematuridade:** se o paciente apresentar uma idade gestacional inferior à 38 semanas, será considerado prematuro.

4. **Data de nascimento corrigida:** para pacientes prematuros, será calculada a data de nascimento corrigida, considerando a idade necessária para atingir a idade gestacional de 40 semanas, e esta idade será considerada até o paciente completar 2 anos de idade corrigida.

Exames Bioquímicos

A amostra de sangue será coletada nas primeiras 24 horas de admissão na UTIP.

1. **Data:** colocar o dia, mês e ano de realização do exame dos exames.

2. **Hemoglobina:** colocar o resultado do exame, em g/dL.
3. **Hematócrito:** colocar o resultado do exame, em percentual.
4. **Leucócitos:** colocar o resultado do exame, em células/mm³.
5. **Neutrófilos:** colocar o resultado do exame, em células/mm³.
6. **Linfócitos:** colocar o resultado do exame, em células/mm³.
7. **Monócitos:** colocar o resultado do exame, em células/mm³.
8. **Plaquetas:** colocar o resultado do exame, em mm³.
9. **Albumina:** colocar o resultado do exame, em g/dL.
10. **Proteína C-Reativa:** colocar o resultado do exame, em mg/dL.
11. **Relação Proteína C-Reativa/Albumina:** dividir os valores de PCR a albumina e colocar o resultado número (em mg/dL.g/dL).
12. **Infusões de albumina:** assinalar “sim”, caso o paciente tenha recebido alguma infusão de albumina nas primeiras 24 horas de admissão na UTIP.

Avaliação do Estado Nutricional

A avaliação antropométrica deve ser realizada nas primeiras 72 horas de admissão na UTIP, 7 dias após a primeira avaliação antropométrica, 14 dias após admissão e/ou previamente a alta da UTIP.

As avaliações antropométricas de altura do joelho e circunferência do braço devem ser realizadas nos membros superior e inferior direito do paciente. Na impossibilidade de avaliação no membro direito (por presença de acesso, incapacidade de movimentação do membro ou presença de curativo), a avaliação poderá ser realizada nos membros superior e inferior esquerdo. Se a primeira avaliação for realizada no membro esquerdo, as próximas avaliações também deverão ser realizadas no mesmo membro.

Medidas Antropométricas

1. **Data:** colocar o dia, mês e ano da realização da avaliação antropométrica
2. **Peso:** para crianças com menos de 15 kg, o peso será aferido em gramas, por meio de uma balança digital pediátrica. O paciente será posicionado deitado na balança com o mínimo de roupa possível e sem fralda. Nas crianças e adolescentes maiores de 15 kg, o peso será coletado de acordo com a técnica padrão de cada UTIP participante.

3. **Comprimento/estatura:** será aferido com antropômetro pediátrico ou com fita métrica inelástica, flexível, graduada em cm, e o valor será expresso em cm. A medida será realizada com a criança deitada, em superfície plana e reta, com a cabeça e a planta do pé apoiadas no antropômetro.
4. **Altura do joelho:** será coletada a altura do joelho nas crianças acima de 6 anos, quando houver a impossibilidade de aferição do comprimento/estatura por meio do antropômetro. A altura do joelho será aferida com fita métrica inelástica, flexível, graduada em cm, com a criança em posição supina com o joelho o mais próximo possível do ângulo de 90° sendo medida a distância entre a patela e a planta do pé, e o valor será expresso em cm.
5. **IMC:** será calculado utilizando-se a fórmula peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros, e seu resultado será expresso em kg/m².
6. **Circunferência do braço:** será aferida com o auxílio de uma fita métrica inelástica, flexível, graduada em cm e o valor será expresso em cm. Será aferida no ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio, estando a criança deitada com os braços livres, sendo medida sem compressão dos tecidos moles.
7. **Edema:** assinalar “sim”, caso o paciente apresente edema, e descrever onde o paciente apresenta edema (pálpebras, MMII, MMSS, ascite, anasarca).
8. **Observações:** se a avaliação antropométrica for realizada no membro esquerdo, deve-se sempre assinalar “braço esquerdo” ou “perna esquerda”. Se houver outra observação importante, deve-se anotar no campo aberto.

Terapia Nutricional

Os dados de terapia nutricional (TN) serão coletados de prontuário ou registro da enfermagem, durante os 10 primeiros dias de internação na UTIP.

1. **TN prévia à internação na UTIP:** se antes da admissão na UTIP o paciente estava internado em outra unidade hospitalar e recebia terapia nutricional enteral, parenteral ou enteral + parenteral, assinalar “sim”.
2. **Via TN prévia:** se o paciente recebia terapia nutricional prévia à internação na UTIP, assinalar a via de terapia nutricional recebida: “enteral”, “parenteral” ou “enteral + parenteral”.

3. **Data e hora da internação na UTIP:** colocar o dia/mês/ano e as horas/minutos da admissão na UTIP.
4. **Data e hora de início da TN na UTIP:** colocar o dia/mês/ano e as horas/minutos do início da terapia nutricional na UTIP.
5. **Total de horas para início da TN na UTIP:** preencher quantas horas e minutos levou para o início da terapia nutricional na UTIP.
6. **Via de início da TN:** assinalar a via de terapia nutricional inicial recebida na UTIP: "enteral", "parenteral", "enteral + parenteral".
7. **Posição da sonda (se terapia nutricional enteral):** assinalar a localização da sonda de nutrição enteral: "nasogástrica", "pós-pilórica", "gastrostomia" ou "jejunostomia".
8. **Interrupção da terapia nutricional:** sempre que o paciente apresentar interrupção da terapia nutricional, preencher com o dia, a causa e o número de interrupções em cada dia.
9. **Duração da interrupção da terapia nutricional:** para cada interrupção da terapia nutricional, preencher qual foi a duração da interrupção da terapia nutricional (em horas/minutos).
10. **Motivo(s) da interrupção da terapia nutricional:** para cada interrupção da terapia nutricional, preencher com o(s) motivo(s) da interrupção da terapia nutricional.
11. **Descontinuação da terapia nutricional:** assinalar "sim", caso o paciente apresente descontinuação da terapia nutricional e preencher com o motivo da descontinuação.
12. **Necessidade de energia e proteína:** preencher com a necessidade de energia (em kcal/dia e kcal/kg/dia) e proteína (em g/dia e g/kg/dia).
13. **Requerimento hídrico:** preencher com o requerimento hídrico, em ml/dia e ml/kg/dia.
14. **Fórmula enteral:** preencher com a fórmula enteral ofertada em cada dia.
15. **Prescrição de energia e proteína:** preencher com a prescrição de energia (kcal/dia e kcal/kg/dia) e proteína (g/dia e g/kg/dia), feita pela nutricionista responsável do serviço, de cada dia.
16. **Volume infundido:** preencher com o volume de terapia nutricional infundido em cada dia, em ml/dia.

17. **Energia infundida:** preencher com a quantidade de energia infundida em cada dia, em kcal/dia e kcal/kg/dia.
18. **Proteína infundida:** preencher com a quantidade de energia infundida em cada dia, em g/dia e g/kg/dia.
19. **Oferta de agentes pró-motilidade:** assinalar se o paciente receber qualquer agente pró-motilidade.
20. **Oferta de agentes de supressão de ácido gástrico:** assinalar se o paciente receber qualquer agente de supressão de ácido gástrico.
21. **Tipos de macronutrientes ofertados:** assinalar se o paciente receber módulo de dextrol, proteína ou triglicerídeos de cadeia média, e preencher com a quantidade recebida em cada dia.

Balanço Hídrico

1. **Dia 1:** preencher com o balanço hídrico das primeiras 24 horas de internação (1º dia), em ml/kg/24h.
2. **Dia 2:** preencher com o balanço hídrico do 2º dia de internação, em ml/kg/24h.
3. **Dia 3:** preencher com o balanço hídrico do 3º dia de internação, em ml/kg/24h.

Desfechos Clínicos

1. **Ventilação Mecânica (VM):** colocar o dia/mês/ano em que o paciente iniciou com a VM e o dia/mês/ano da extubação. Se houver alguma observação importante relacionada à VM, como por exemplo "falha na extubação", "extubação voluntária", anotar no campo de observações. Após alta do paciente da UTIP, preencher o campo com o número de dias em VM.
2. **Infecção Nosocomial:** se o paciente apresentar infecção nosocomial durante a internação na UTIP, assinalar "sim", colocar o dia/mês/ano da identificação da infecção nosocomial, o diagnóstico e assinalar "sim" caso a infecção nosocomial seja associada à VM. Sempre que o paciente apresentar o diagnóstico de nova infecção nosocomial na UTIP, preencher com todas as informações novamente.
Observação: A presença de infecção nosocomial será definida como a presença de pneumonia adquirida, infecção do trato urinário e/ou hemocultura positiva, desenvolvidas após 48 horas de admissão na UTIP.

3. **Óbito:** assinalar “sim” se o paciente for a óbito, durante internação na UTIP ou hospitalar (após alta da UTIP), e colocar o dia/mês/ano do óbito.
4. **Transferência:** assinalar “sim” se o paciente for transferido, durante a internação na UTIP, para UTIP de outro hospital, e colocar o dia/mês/ano da transferência.
5. **Data de alta da UTIP:** colocar o dia/mês/ano da alta da UTIP.
6. **Dias internação na UTIP:** colocar o número de dias de internação na UTIP.
7. **Data de alta hospitalar:** colocar o dia/mês/ano da alta da hospitalar.
8. **Dias de internação hospitalar:** colocar o número de dias de internação hospitalar.
9. **Reinternação na UTIP:** após a primeira internação na UTIP, assinalar “sim” caso o paciente apresente reinternações na UTIP. Em cada reinternação, colocar o dia/mês/ano, motivo da reinternação e data de alta da UTIP.

Observação: pacientes que estejam reinternando na UTIP, não entram no estudo novamente.

1 ANEXO 4 VARIÁVEIS AVALIADAS NO PEDIATRIC INDEX OF MORTALITY 2 (PIM 2)

PIM 2

| | |
|--|--|
| Admissão Eletiva? | () Não () Sim |
| Pós-operatório? | () Não () Sim |
| Pós-operatório cardíaco? | () Não () Sim |
| Diagnóstico de alto risco? (ver Quadro 1) | () Não () Sim |
| Diagnóstico de baixo risco? (ver Quadro 2) | () Não () Sim |
| Ventilação mecânica? (inclui máscara nasal ou CPAP ou BIPAP ou ventilação por pressão negativa) | () Não () Sim |
| Falta de reação pupilar? (> 3 mm e ambas fixas = sim) (outro ou desconhecido = não) | () Não () Sim |
| Primeira Pressão Sistólica (desconhecido = 120) | _____ mmHg |
| Base Excess arterial ou capilar | _____ mmol/L (- Bep) |
| FiO₂ x 100 / PaO₂ (desconhecido = 0) | FiO ₂ _____ % / PaO ₂ _____ mmHg |

Quadro 1 – Critérios para diagnóstico de alto risco do PIM 2 (= sim)

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Parada cardíaca prévia à admissão na UTIP • Combinação severa de imunodeficiência • Leucemia ou linfoma após primeira indução • Hemorragia espontânea cerebral • Cardiomiopatia ou miocardite | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo • Infecção por HIV • Falência hepática como principal motivo de admissão na UTIP • Doença neurodegenerativa |
|---|---|

Quadro 2 – Critérios para diagnóstico de baixo risco do PIM 2 (= sim)

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Asma como principal motivo de admissão na UTIP • Bronquiolite como principal motivo de admissão na UTIP • Difteria como principal motivo de admissão na UTIP • Apneia obstrutiva do sono como principal motivo de admissão na UTIP • Cetoacidose diabética como principal motivo de admissão na UTIP |
|--|

Fonte: Slater, Shann e Pearson (2003).