



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**JOYCE SANTOS DE JESUS**

**USO DE FÓRMULA ENTERAL IMUNOMODULADORA EM PACIENTES  
CRÍTICOS COM EXCESSO DE PESO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE  
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

ARACAJU/SE

2024

**JOYCE SANTOS DE JESUS**

**USO DE FÓRMULA ENTERAL IMUNOMODULADORA EM PACIENTES  
CRÍTICOS COM EXCESSO DE PESO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE  
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, como requisito necessário para aprovação na defesa.

**Orientador (a):** Profa. Dra. Tatiana Rodrigues de Moura

**Coorientador (a):** Profa. Dra. Ellen Cristina Batista Fidalgo

ARACAJU/SE

2024

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

|      |  |
|------|--|
| J58u | <p>Jesus Joyce Santos de</p> <p>Uso de fórmula enteral imunomoduladora em pacientes críticos com excesso de peso: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados / Joyce Santos de Jesus ; orientadora: Tatiana Rodrigues de Moura – Aracaju, 2024.<br/>109 f. : il.</p> <p>Dissertação ( m e s t r a d o e m Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2024.</p> <p>1. Saúde pública. 2. Obesidade 3. Nutrição enteral. 4. Doentes em estado crítico. 5. Unidade de Terapia Intensiva. (UTI). I. Moura, Tatiana Rodrigues de orien.. II. Título.</p> <p>CDU 612.3:616-08-039.76</p> |
|------|--|

CRB-5/1603

FOLHA DE APROVAÇÃO

**USO DE FÓRMULA ENTERAL IMUNOMODULADORA EM PACIENTES  
CRÍTICOS COM EXCESSO DE PESO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE  
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

**JOYCE SANTOS DE JESUS**

---

**Orientador:** Profa. Dra. Tatiana Rodrigues de Moura  
Universidade Federal de Sergipe

---

Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo

---

Profa. Dra. Márcia Ferreira Cândido De Souza

---

ARACAJU/SE

2024

## RESUMO

Pacientes críticos com excesso de peso enfrentam desafios adicionais, incluindo uma resposta inflamatória exacerbada e maior risco de complicações. Esta condição metabólica aumenta o risco nutricional associado ao desenvolvimento de desnutrição. Nesse sentido, a crescente prevalência da obesidade entre os pacientes críticos, destaca a necessidade de abordagens nutricionais específicas. Este estudo investigou os efeitos de fórmulas enterais imunomoduladoras em comparação com fórmulas convencionais em pacientes adultos críticos com excesso de peso internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Foi realizada uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions e relatada conforme a declaração PRISMA. O protocolo de pesquisa foi registrado no PROSPERO, sob o número CRD42023440393. A busca sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, LILACS e Scielo, sem restrições de idioma e ano de publicação. Esta resultou na inclusão de um estudo, ensaio unicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado e aberto, que analisou os efeitos de uma dieta enteral enriquecida com EPA (Ácido Eicosapentaenóico), GLA (Ácido Gama Linolênico) e antioxidantes em pacientes com lesão pulmonar aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo. Os resultados indicaram melhorias significativas na oxigenação e redução do tempo de ventilação mecânica no grupo intervenção. No entanto, a evidência é limitada e não permite conclusões definitivas sobre o benefício clínico desta intervenção para a população estudada. Sendo assim, indica-se a condução de novos ensaios clínicos randomizados bem delineados, e conseqüentemente, recomendações clínicas baseadas em evidências.

**DESCRITORES:** Dieta de imunonutrição; Nutrição Enteral; Obesidade; Paciente crítico; Unidade de Terapia Intensiva.

## ABSTRACT

Critically ill patients with excess weight face additional challenges, including an exacerbated inflammatory response and an increased risk of complications. This metabolic condition heightens the nutritional risk associated with the development of malnutrition. In this context, the growing prevalence of obesity among critically ill patients underscores the need for specific nutritional approaches. This study investigated the effects of immunomodulatory enteral formulas compared to conventional formulas in critically ill overweight adult patients admitted to Intensive Care Units (ICU). A systematic review of the literature was conducted following the methodological guidelines of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and reported according to the PRISMA statement. The research protocol was registered in PROSPERO, under the number CRD42023440393. A systematic search was performed in the databases PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, LILACS, and Scielo, with no language or publication year restrictions. This resulted in the inclusion of one study, a single-center, prospective, randomized, controlled, and open trial, which analyzed the effects of an enteral diet enriched with EPA (Eicosapentaenoic Acid), GLA (Gamma Linolenic Acid) and antioxidants in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. The results indicated significant improvements in oxygenation and reduced mechanical ventilation time in the intervention group. However, the evidence is limited and does not allow definitive conclusions about the clinical benefit of this intervention for the studied population. Therefore, it is recommended to conduct new, well-designed clinical trials, and consequently, evidence-based clinical recommendations.

**DESCRIPTORS:** Immunonutrition Diet; Enteral Nutrition; Obesity; Critical Illness; Intensive Care Units.

## LISTA DE FIGURAS

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura 1.</b> Fluxograma do resultado das buscas, seleção e inclusão dos estudos.<br>.....      | 400 |
| <b>Figura 2.</b> Figura Sumário da qualidade metodológica do estudo para o risco de viés.<br>..... | 466 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> PICOS .....                                   | 33 |
| <b>Tabela 2.</b> Critérios de inclusão para esta revisão ..... | 34 |
| <b>Tabela 2,</b> cont. ....                                    | 35 |
| <b>Tabela 3.</b> Razões de exclusão. ....                      | 41 |
| <b>Tabela 3,</b> cont. ....                                    | 42 |
| <b>Tabela 3,</b> cont. ....                                    | 43 |

## LISTA DE QUADROS

|  |  |
|--|--|
| <b>Quadro 1.</b> Recomendações do ESPEN, BRASPEN e ASPEN sobre o uso de nutrientes imunomoduladores em pacientes críticos e subpopulações específicas..... | <b>Error! Indicador Não Definido .</b> |
| <b>Quadro 2,</b> cont.....   | 19                                     |
| <b>Quadro 2,</b> cont.....   | 20                                     |
| <b>Quadro 2,</b> cont.....   | 21                                     |
| <b>Quadro 2.</b> Funções da Arginina.....  | 24                                     |
| <b>Quadro 2,</b> cont.....   | 24                                     |
| <b>Quadro 3.</b> Mecanismos pelos quais o ômega 3 diminui a resposta inflamatória.....   | 28                                     |
| <b>Quadro 4.</b> Características do estudo incluído... <b>Error! Indicador Não Definido .</b>  |  |
| <b>Quadro 4,</b> cont.....   | 44                                     |
| <b>Quadro 5.</b> Extração de dados quantitativos do estudo incluído (Singer et al., 2006).....   | 45                                     |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ALA** - Ácido Alfa-Linolênico
- ASPEN** - American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
- BRASPEN** - Sociedade Brasileira de Terapia de Nutrição Parenteral e Enteral
- CMIS** - Células Mieloides Imunossupressoras
- COCHRANE** - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- DECS** - Descritores em Ciências da Saúde
- DHA – C24:6** - Ácido Docosa-Hexaenóico
- DNA** - Ácido Ribonucleico
- EBF** - Ellen Cristina Batista Fidalgo – Revisor 3
- EMBASE** - Excerpta Medica Database
- EMTREE** - Embase Subject Headings
- EPA – C22:5** - Ácido Eicosapentaenóico
- ERO** - Espécies Reativas de Oxigênio
- ESPEN** - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
- GLA – C18:3** - Ácido Gama Linolênico
- GH** - Hormônio do Crescimento
- ICAM-1** - Moléculas de Adesão Intercelular 1
- IL-1** - Interleucina 1
- IL-6** - Interleucina 6
- IL-8** - Interleucina 8
- IL-10** - Interleucina 10
- IMC** - Índice de Massa Corporal
- JS** - Janiele de Sá – Revisor 2
- JSJ** - Joyce Santos de Jesus – Revisor 1
- LILACS** - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- MEDLINE** - Medical Literature Analysis and Retrieval System
- MESH** - Medical Subject Headings
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- ON** - Óxido Nítrico
- PCR** - Proteína C reativa

**PICOS** - Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study Design

**PNS** - Pesquisa Nacional de Saúde

**PPAR** - Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma-Gama

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

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

**PROSPERO** - International Prospective Register of Systematic Reviews

**RNA** - Ácido Desoxirribonucleico

**RoB** - Risk of Bias

**SCCM** - Sociedade de Medicina Intensiva

**SciELO** - Scientific Electronic Library Online

**SCOPUS** - SciVerse Scopus

**SIRS** - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

**SDRA** - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

**SUS** - Sistema Único de Saúde

**TA** - Tecido Adiposo

**TCE** - Traumatismo Cranioencefálico

**TNF- $\alpha$**  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

**UTI** - Unidade de Terapia Intensiva

**Vigitel** - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

**WHO ICTRP** - Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos

**WOS** - ISI Web of Scienc

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....                                    | <b>11</b> |
| <b>2.1 Resposta Metabólica em Obesos</b> .....                          | <b>11</b> |
| <b>2.2 Imunonutrição</b> .....  | <b>17</b> |
| <b>2.2.1 Principais Imunonutrientes usados na Prática Clínica</b> ..... | <b>22</b> |
| 2.2.1.1 Glutamina .....   | 22        |
| 2.2.1.2 Arginina .....  | 24        |
| 2.2.1.3 Ácidos graxos poli-insaturados .....                            | 27        |
| 2.2.1.4 Nucleotídeos .....  | 29        |
| <b>2.3 Recomendações baseadas em Evidências</b> .....                   | <b>31</b> |
| <b>3 PERGUNTA DE PESQUISA</b> .....                                     | <b>32</b> |
| <b>4 OBJETIVO</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>5 MÉTODO</b> .....   | <b>33</b> |
| <b>5.1 Desenho de Estudo</b> .....                                      | <b>33</b> |
| <b>5.4 Estratégia de Busca</b> .....                                    | <b>35</b> |
| <b>5.5 Seleção do Estudo</b> .....                                      | <b>36</b> |
| <b>5.6 Extração de Dados (Seleção e Codificação)</b> .....              | <b>37</b> |
| <b>5.7 Avaliação do Risco de Viés</b> .....                             | <b>37</b> |
| <b>6 RESULTADOS</b> .....   | <b>38</b> |
| <b>7 DISCUSSÃO</b> .....  | <b>47</b> |
| <b>8 CONCLUSÃO</b> .....  | <b>53</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | <b>54</b> |
| <b>APÊNDICES</b> .....  | <b>67</b> |
| <b>APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ALTA SENSIBILIDADE</b> .....     | <b>67</b> |
| <b>APÊNDICE A.2 - COCHRANE LIBRARY VIA CENTRAL EM 25/09/202</b> .....   | <b>69</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>APÊNDICE A.3- EMBASE VIA ELSEVIER EM 25/09/202</b> .....         | <b>71</b>  |
| <b>APÊNDICE A.4 - SCOPUS VIA ELSEVIER EM 25/09/23</b> .....         | <b>74</b>  |
| <b>APÊNDICE A.5 - BIBLIOTECA VIRTUAL DA SAÚDE EM 25/09/23</b> ..... | <b>76</b>  |
| <b>APÊNDICE A.6 - SCIELO EM 25/09/23</b> .....                      | <b>79</b>  |
| <b>APÊNDICE A.7 - ISI WEB OF SCIENCE 25/09/23</b> .....             | <b>81</b>  |
| <b>APÊNDICE B - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS - ROB2</b> .....         | <b>82</b>  |
| <b>APÊNDICE C - ARTIGO DE OPINIÃO</b> .....                         | <b>89</b>  |
| <b>APÊNDICE D - PROTOCOLO DO TRABALHO REGISTRADO NO PROSPERO</b> .. | <b>93</b>  |
| <b>APÊNDICE E - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO</b> .....        | <b>99</b>  |
| <b>APÊNDICE F - ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....                         | <b>100</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência da obesidade no mundo é caracterizado como uma pandemia (BRASIL, 2021), afetando países independentemente do seu nível de desenvolvimento socioeconômico (World Health Organization, 2021 [WHO]; WHO, 2021). Mais de um bilhão de adultos em todo o mundo estão acima do peso, e destes, 500 milhões são considerados obesos (WHO, 2021). Seguindo a tendência mundial, os dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) revelam que, no Brasil em 2019, 60,3% dos adultos, o equivalente a 96 milhões de pessoas, apresentavam excesso de peso, sendo que 25,9% estão relacionados à obesidade, totalizando 41,2 milhões de adultos brasileiros (IBGE, 2020).

O excesso de peso e a obesidade foram associadas a 1.000 mortes e 495,99 mil hospitalizações realizados pelo SUS (Nilson *et al.*, 2020). As projeções indicam que, até 2030, as doenças relacionadas ao excesso de peso podem gerar um custo de 1,8 bilhão de dólares ao Sistema Único de Saúde (SUS) (Giannichi *et al.*, 2024). Em resposta ao impacto financeiro crescente dessa condição, o Ministério da Saúde do Brasil, ajustou os valores de custeio diário das UTIs em 2022, estabelecendo um valor médio entre R\$600,00 e R\$700,00 por dia. Vale destacar que o custo das UTIs pode variar significativamente de acordo com o tipo de UTI e o tempo de ventilação mecânica necessário (BRASIL, 2022). Nesse sentido, de acordo com Flegal e colaboradores (2013), Aune e colaboradores (2016) e Di Angelantonio e colaboradores (2016), a obesidade aumenta significativamente o risco de mortalidade por qualquer causa.

A obesidade representa um problema de saúde pública global. Cerca de um terço dos pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) são obesos, e este número vem aumentando com o passar dos anos (Patel *et al.*, 2016); Castro *et al.*, 2023). O excesso de peso pode agravar a resposta metabólica a doenças críticas, elevar o risco de complicações metabólicas (Preiser *et al.*, 2014; Lheureux; Preiser, 2017), e aumentar a mortalidade (Paolini *et al.*, 2010). Nesse sentido, Li e colaboradores (2024), observaram associação entre pacientes críticos com obesidade grau 2 e 3 com maior risco de mortalidade por todas as causas, ventilação mecânica e uso de drogas vasoativas.

Os pacientes hospitalizados com obesidade podem necessitar de uma prescrição de nutrientes distinta daquela destinada aos seus pares não obesos.

Adicionalmente tem-se a interação entre obesidade e estado crítico que pode intensificar a resposta inflamatória e desencadear complicações adicionais, demandando uma abordagem específica no manejo desses pacientes (Patel *et al.*, 2016). A doença crítica que demanda cuidados intensivos é tipicamente associada a um estado de estresse catabólico, na qual os pacientes demonstram uma resposta inflamatória sistêmica associada às complicações de morbidade infecciosa aumentada, disfunção de múltiplos órgãos, hospitalização prolongada e mortalidade (Taylor *et al.*, 2016).

Nesse contexto, evidencia-se que alguns nutrientes têm o potencial de apresentar ação imunomoduladora em diversas condições de saúde através do aumento da resposta mediada por células, alteração do equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias e interferência nas vias de transdução de sinais celulares, principalmente na redução da estimulação excessiva do fator nuclear kappa B (NF-kappa B) (Cominetti; Cozzolino, 2020). Dentre os nutrientes que apresentam ação imunomoduladora destacam-se os ácidos graxos ômega-3, a glutamina, a arginina e os nucleotídeos (Schloerb, 2001). Nesse sentido, fórmulas contendo nutrientes imunomoduladores podem apresentar composição de nutrientes mais equilibrada e de maior qualidade, atendendo melhor às necessidades nutricionais específicas em comparação com as fórmulas padrão (Silva *et al.*, 2022).

Até o momento, nenhuma síntese de evidência foi publicada acerca do uso de fórmula enteral imunomoduladora em pacientes críticos com excesso de peso. A ausência de revisões sistemáticas e metanálises compromete a tomada de decisão baseada em evidências pelos profissionais de saúde envolvidos para o tratamento desses pacientes. Dada a crescente prevalência do sobrepeso e obesidade, inclusive, em contextos clínicos críticos (Singer *et al.*, 2023) compreender o impacto da imunonutrição enteral é essencial para otimizar resultados clínicos e direcionar intervenções nutricionais mais assertivas e específicas, baseadas em evidências.

Diante disso, hipotetizamos que o uso de fórmulas enterais enriquecidas com nutrientes imunomoduladores resultará em melhores desfechos na evolução clínica de pacientes adultos críticos com excesso de peso internados em Unidade de Terapia Intensiva quando comparado à fórmula convencional.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Resposta Metabólica em Obesos

A obesidade não resulta apenas do excesso da ingestão calórica e da redução do gasto energético, sua origem é multifatorial e abrange aspectos genéticos, comportamentais e metabólicos (Wharton *et al.*, 2020; Lorenzo *et al.*, 2019).

No que concerne aos aspectos metabólicos, o hipotálamo desempenha um papel central na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. Hormônios periféricos, como insulina e leptina, alcançam o hipotálamo e, por meio de vias de sinalização específicas, informam sobre o estado energético do organismo. O processo inflamatório de baixo grau induz resistência à transdução de sinais anorexigênicos promovidos pela insulina e leptina, diminuindo a capacidade do hipotálamo de perceber adequadamente o estado nutricional real do indivíduo (Velloso *et al.*, 2006).

Portanto, com o aumento da ingestão alimentar e a redução do gasto energético, intensifica-se o acúmulo de energia na forma de tecido adiposo. A hipertrofia desse tecido aumenta a secreção de citocinas inflamatórias, que interferem em diversos tecidos do organismo (Gregor; Hotamisligil, 2011). Esse ambiente pró-inflamatório contribui para o surgimento do diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer, doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson (Apostolopoulos *et al.*, 2015) e síndrome metabólica, entre outras (SBEM, 2011).

A obesidade é caracterizada pelo excesso de tecido adiposo e estado inflamatório sistêmico, crônico e de baixa intensidade, (Sethi; Vidal-Puig, 2007; Mraz; Haluzik, 2014; Apostolopoulos *et al.*, 2015; BRASIL, 2021) desencadeada pela complexa interação entre genética, ambiente obesogênico e sinalização neuroendócrina (Dickerson; Patel; McClain, 2017). A resposta inflamatória da obesidade é designada pelo termo “metainflamação” (Hotamisligil, 2006), pois além de se estender a todos os tecidos do organismo, é capaz de interferir em sistemas de sinalização, controladores de diversos processos metabólicos (Gregor; Hotamisligil, 2011). Esse ambiente pró-inflamatório contribui para o surgimento de

resistência à insulina, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, alguns tipos de câncer, entre outras condições (Apostolopoulos *et al.*, 2015).

O indivíduo obeso apresenta maior secreção de adipocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e interleucina-1 (IL-1), e menor produção das anti-inflamatórias interleucina-10 (IL-10) e adiponectina. Embora a resposta inflamatória se inicie no tecido adiposo (TA), evolui para uma inflamação sistêmica e crônica (Mraz; Haluzik, 2014; Apostolopoulos *et al.*, 2015).

Ghanim e colaboradores (2004) mostraram, pela primeira vez, que as células mononucleares de indivíduos obesos estão em um estado pró-inflamatório com aumento das concentrações plasmáticas de mediadores pró-inflamatórios, TNF- $\alpha$ , IL-6 e proteína C reativa (PCR).

Em síntese, o TA secreta uma série de substâncias, entre elas proteínas envolvidas na homeostase vascular e coagulação (fator de crescimento endotelial vascular, inibidor do ativador do plasminogênio-1 e fator tissular), citocinas (leptina, adiponectina, TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-1beta, IL-18), fatores de crescimento (TGF-beta), proteínas relacionadas à inflamação aguda (PCR), quimiocinas (monocyte chemoattractant protein-1 e a quimiocina CXC ligando 5) e fatores do complemento (fator-B, adipsina) (ABESO, 2020). Essas secreções impactam diversos sistemas corporais e destacam a complexidade da obesidade, tornando o diagnóstico preciso uma etapa crucial para o manejo eficaz dessa condição.

Em situações clínicas críticas envolvendo pacientes obesos a abordagem nutricional assume um papel ainda mais crucial. Além dos parâmetros usuais de avaliação nutricional na UTI, é importante incluir indicadores da síndrome metabólica, como glicemia, perfil lipídico, circunferência abdominal e pressão arterial sistêmica. Além dos marcadores inflamatórios, como PCR, e sinais de resposta inflamatória sistêmica (Castro *et al.*, 2023).

Paciente crítico ou gravemente enfermo é aquele que apresenta instabilidade ou risco de instabilidade de sistema vital com risco de vida (FCM, 2020). A doença crítica é comumente associada a um estado de estresse catabólico, em que os pacientes experimentam uma resposta inflamatória sistêmica associada a complicações de aumento da morbidade infecciosa, disfunção de infecção de múltiplos órgãos, hospitalização prolongada e maior taxa de mortalidade (McClave *et al.*, 2016).

Além disso, disfunção imunológica, fraqueza muscular respiratória, diminuição da capacidade de ventilação e diminuição da tolerância gastrointestinal são problemas comuns em pacientes hospitalizados na UTI (Chao *et al.*, 2021).

A população específica de paciente crítico abordada em diretrizes clínicas incluem falência de órgãos (pulmonar, renal e hepática), pancreatite aguda, subgrupos cirúrgicos (trauma, traumatismo cranioencefálico, abdome aberto e queimaduras), sepse, cirurgia de grande porte pós-operatória, crônicos criticamente enfermos e obesos criticamente enfermos (Taylor, 2016). Embora muitas vezes associada à infecções ou sepse existem outras situações como trauma grave, pós-cirurgia, pancreatite, queimaduras, hemorragias e isquemias que podem apresentar sintomas clínicos semelhantes à infecção microbiana, mesmo na ausência de um organismo infeccioso (patógeno). Dessa forma, essas condições também podem ser classificadas como doenças críticas (Lheureux; Preiser, 2017; Sharma; Mogensen; Robinson, 2019).

Toda doença crítica desencadeia uma resposta metabólica ao estresse, como parte de uma adaptação necessária para a sobrevivência, envolvendo múltiplos sistemas e orgânicos apresentando componentes neuroendócrinos e inflamatórios/imunológicos. No componente neuroendócrino, há uma persistência da resistência periférica aos hormônios anabólicos, como a insulina, o que resulta em alterações hormonais que afetam significativamente o metabolismo energético, proteico e adiposo, aumentando o catabolismo (Preiser *et al.*, 2014).

O componente inflamatório, parcialmente regulado pelo sistema nervoso central por meio de citocinas e mediadores inflamatórios, inclui tanto a resposta imune inata quanto a específica. Essa resposta leva à produção de anticorpos e citocinas como o TNF- $\alpha$ , IL 1 e IL-6, que promovem proteólise e lipólise. Além disso, essas citocinas permitem uma ativação mais generalizada da resposta imune, orquestrando uma complexa rede de respostas inflamatórias secundárias por meio da ativação de outras células. No período posterior (ou pós-lesão), o desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e os níveis de antioxidantes resulta em estresse oxidativo. Esse estresse amplifica a resposta inflamatória, criando um ciclo vicioso que aumenta ainda mais a produção de ERO (Preiser *et al.*, 2014; Lheureux; Preiser, 2017). A resposta pró-inflamatória sistêmica gerada é essencial na defesa contra infecções. No entanto, quando desproporcional e intensa, pode prejudicar o hospedeiro (Sharma; Mogensen; Robinson, 2019).

A resposta metabólica ao estresse durante a doença crítica é dividida em três fases (Preiser *et al.*, 2014; Lheureux; Preiser, 2017). A fase inicial após um evento crítico, chamada de fase “*ebb*”, se estende por 24 a 48 horas e se caracteriza por instabilidade hemodinâmica, redução no débito cardíaco e no consumo de oxigênio, baixa temperatura corporal central e níveis elevados de glucagon, catecolaminas e ácidos graxos livres. Além da ativação imunológica. Em seguida, a fase “*flow*” apresenta um aumento no consumo total de oxigênio, taxa metabólica, débito cardíaco e oxidação de fontes de energia, correlacionando-se com a gravidade da lesão e que leva à imunossupressão (Lheureux; Preiser, 2017).

Uma terceira sequência foi sugerida, a fase crônica, que antecede a recuperação, relevante para a fase pós-lesão (Preiser *et al.*, 2014; Lheureux; Preiser, 2017).

No paciente obeso crítico, a resposta metabólica difere da observada em pacientes sem obesidade, com resistência na mobilização de sua principal fonte de energia, a gordura. Isso resulta na preservação relativa do tecido adiposo devido ao bloqueio relativo da lipólise e da oxidação de gorduras. Consequentemente, há uma maior mobilização de proteínas (Sharma; Mogensen; Robinson, 2019).

Estudo de Langouche *et al.* (2010) analisou biópsias post-mortem de 61 pacientes gravemente enfermos, 20 indivíduos saudáveis e biópsias in vivo de 27 pacientes, além de um modelo animal de doença crítica. Os resultados mostraram que durante a doença crítica, o tecido adiposo apresenta alterações significativas, como aumento no número de adipócitos recém-formados e infiltração de macrófagos. Pequenos adipócitos demonstraram maior capacidade de absorver glicose e triglicerídeos circulantes, sugerindo que o tecido adiposo atua como um reservatório funcional e biologicamente ativo para metabólitos potencialmente tóxicos durante a doença crítica.

O estudo conduzido por Goossens e colaboradores em 2017 com 48 pacientes criticamente doentes, divididos entre magros e com sobrepeso/obesos, constatou que durante a doença crítica prolongada, houve um aumento significativo no número de pequenos adipócitos, tanto em tecido adiposo subcutâneo quanto visceral, independentemente do IMC inicial. Mostrando que a adipogênese aumentou independentemente do IMC inicial em pacientes com doença crítica prolongada.

Além das consequências clínicas da resposta metabólica ao estresse, como alterações na taxa metabólica, modificações no uso de macronutrientes como fontes de energia, hiperglicemia de estresse, atrofia muscular e, especialmente, a longo prazo, a perda de proteínas e a diminuição da função muscular (Preiser *et al.*, 2014; Lheureux; Preiser, 2017), os pacientes críticos com excesso de peso apresentam desafios adicionais e específicos, que dificultam ainda mais o manejo clínico. Esses indivíduos frequentemente apresentam uma resposta inflamatória exacerbada devido à disfunção metabólica associada ao excesso de tecido adiposo. A presença de inflamação crônica de baixo grau, comum em indivíduos obesos, pode agravar a resposta inflamatória sistêmica, com produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, quando esses pacientes estão sob estresse crítico (Schetz *et al.*, 2019).

A obesidade pode comprometer a função de diversos sistemas orgânicos. Além do sistema imunológico, endócrino e metabólico, contribui para alterações no impulso respiratório no sistema neurológico. No sistema cardiovascular, aumenta o risco de doença cardiovascular crônica, hipertrofia ventricular e disfunção cardíaca. No sistema hepático, está associada à doença hepática gordurosa não alcoólica e dislipidemia. O sistema pulmonar enfrenta maior risco de infecções, dificuldades respiratórias e redução da capacidade funcional. No sistema musculoesquelético, aumenta o trabalho físico e dificulta a mobilização. O excesso de peso também pode dificultar procedimentos médicos como intubação e monitoramento de sinais vitais (Schetz *et al.*, 2019; Anderson; Shashaty, 2021).

Nesse contexto, adicionalmente, diversas dificuldades se apresentam, dentre as quais se destacam: as limitações no exame físico devido ao excesso de gordura, a falta de equipamentos específicos, as recomendações nutricionais inconsistentes, a menor probabilidade de triagem, avaliação e diagnóstico de desnutrição, pois as ferramentas de triagem e avaliação de desnutrição disponíveis não foram desenvolvidas especificamente para pacientes com obesidade, além disso, possíveis alterações na farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção de substâncias no organismo) e, conseqüentemente na resposta à suplementação (Dickerson, 2022).

Esta condição metabólica eleva o risco nutricional. Pacientes com excesso de peso têm maior probabilidade de desenvolver desnutrição (1,5 vezes) e sarcopenia, condições associadas a desequilíbrios metabólicos, inflamação e resistência à

insulina. Indivíduos obesos exibem um catabolismo proteico acentuado, o que pode levar à condição conhecida como obesidade sarcopênica (Castro *et al.*, 2023).

A obesidade sarcopênica, caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal e redução concomitante da massa muscular, enfrenta desafios de diagnóstico devido às limitações nos métodos tradicionais de avaliação física em pacientes obesos. Essa condição está associada a desfechos clínicos negativos (Dickerson; Patel; McClain, 2017). Moisey e colaboradores (2013) em um estudo com 149 pacientes vítimas de trauma, dos quais 47% apresentavam sobrepeso ou obesidade, observaram associação entre sarcopenia, aumento da mortalidade e menos dias livres de ventilação mecânica.

Paolini e colaboradores (2010) apontaram que a obesidade central e a síndrome metabólica estão associadas a uma taxa de mortalidade mais elevada (44%) em comparação a indivíduos não obesos (25%). Em pacientes críticos idosos ( $\geq 60$  anos), Li e colaboradores (2024), observaram que indivíduos com obesidade grau 2 e 3 foram associadas a maior risco de mortalidade (em 30 dias) por todas as causas, ventilação mecânica e uso de drogas vasoativas, conforme seu estudo observacional de coorte.

Vale ressaltar que a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) de baixa intensidade, aliada à resistência à insulina e síndrome metabólica, pode predispor pacientes obesos a respostas imunológicas exageradas durante a internação na UTI (Taylor *et al.*, 2016). Contudo, devido à falta de dados de desfecho não foi possível, naquele momento, fazer uma recomendação definitiva para seu uso (Taylor *et al.*, 2016). No entanto, com o avanço das pesquisas nos anos subsequentes, acreditava-se que existem na literatura dados de desfecho suficientes para embasar uma recomendação.

Nesse sentido, as intervenções para melhorar a resposta metabólica ao trauma têm sido exploradas, destacando-se a dieta imunomoduladora enteral, que inclui ácidos graxos ômega-3, glutamina, arginina e nucleotídeos. Essa abordagem nutricional promete ser promissora para modular a resposta inflamatória e melhorar os desfechos nesta população (Taylor *et al.*, 2016; Dickerson, 2022). No entanto, até o momento, não foram identificadas metanálises publicadas, que consolidem esses resultados de forma específica para esta população.

## 2.2 Imunonutrição

O avanço na pesquisa em metabolismo e imunologia direcionou a atenção para a modulação da resposta inflamatória através da nutrição (Souza *et al.*, 2023), como resultado disso foi desenvolvida fórmula de nutrição enteral imunomoduladora para pacientes críticos, as quais têm sido avaliadas quanto à eficácia clínica (Heylland *et al.*, 2001; Caparrós, Lopez, Grau *et al.*, 2001; Pontes-Arruda *et al.*, 2006; Grau-Carmona *et al.*, 2011; Rice *et al.*, 2011; Shirai *et al.*, 2015; Ibrahim *et al.*, 2018; Dosso *et al.*, 2020; Xiong *et al.*, 2021).

Até os anos 1980, pesquisadores exploraram o uso de nutrientes isolados para otimizar a recuperação de pacientes críticos, avaliando parâmetros físicos, bioquímicos e imunológicos em situações de trauma, sepse, queimaduras e grandes cirurgias. A partir desse período, os estudos passaram a investigar combinações desses nutrientes em fórmulas enterais (Silveira, 2008).

A imunonutrição é definida como a modulação da resposta inflamatória, que resulta da ativação do sistema imunológico, através da ingestão de nutrientes ou compostos alimentares (Grimble, 2001). Esse termo é sinônimo da palavra farmaconutrição, evidenciando suas propriedades terapêuticas em comparação com o suporte convencional padrão. Formulações com quantidades superiores às ingeridas na dieta habitual podem ser necessárias para alcançar tais propriedades (Dupertuis; Meguid; Pichard, 2009; Waitzberg, 2017). Na prática clínica, as fórmulas imunomoduladoras são caracterizadas pela inclusão de glutamina, arginina, ácidos graxos ômega 3 e nucleotídeos, de forma isolada ou em combinação (Pérez *et al.*, 2023).

A arginina, a glutamina e os nucleotídeos são classificados como nutrientes não essenciais em condições fisiológicas normais, porém são considerados condicionalmente essenciais em situações de doença grave ou em períodos de rápido crescimento, devido à sua maior demanda. Os ácidos graxos ômega-3 são considerados essenciais para os seres humanos, uma vez que não são sintetizados pelo organismo (Lomba, 2004; Lyra, 2020).

As fórmulas imunomoduladoras têm sido consideradas estratégias promissoras para pacientes críticos com excesso de peso, visto que a presença de inflamação interfere na função imunológica (Dickerson *et al.*, 2022).

Na área da saúde, devido à quantidade e à qualidade variável das informações científicas, é essencial criar sínteses para simplificar o acesso e embasar recomendações. Diretrizes clínicas ou guidelines são baseados em evidências que avaliam os benefícios e riscos das opções de cuidado à saúde, fornecendo apoio científico para a tomada de decisão (Ferreira, 2016). O Quadro 1 apresenta as recomendações dos guidelines da ESPEN, BRASPEN e ASPEN, sobre o uso de fórmulas imunomoduladoras em pacientes críticos e seus subgrupos.

**Quadro 1** - Recomendações do ESPEN, BRASPEN e ASPEN sobre o uso de nutrientes imunomoduladores em pacientes críticos e subpopulações específicas.

| IMUNONUTRIENTE   | DOENÇA/<br>CONDIÇÃO  | RECOMENDAÇÃO   | NÍVEL DE<br>RECOMENDAÇÃO            |
|------------------|--|--|-------------------------------------|
| ESPEN 2023       |  |  |                                     |
| <b>Glutamina</b> | Em pacientes de UTI, exceto pacientes com queimaduras e traumas.     | Não deve ser administrada glutamina enteral adicional.   | (R28, Nota B, consenso forte, 92%). |
| <b>Glutamina</b> | Pacientes com queimaduras > 20% da superfície corporal               | Doses enterais adicionais de glutamina (0,3 a 0,5 g/kg/d) devem ser administradas por 10 a 15 dias assim que a NE for iniciada.  | (R26, Nota B, consenso forte, 95%). |
| <b>Glutamina</b> | 1) Trauma grave;<br><br>2) Trauma grave com cicatrização complicada. | 1) Doses adicionais de glutamina (0,2 a 0,3 g/kg/d) de NE podem ser administradas durante os primeiros 5 dias com NE;<br><br>2) Doses adicionais de glutamina (0,2 a 0,3 g/kg/d) de NE podem ser administradas por um período maior de 10 a 15 dias. | (R27, Nota 0, consenso forte, 91%). |
| <b>Glutamina</b> | Em pacientes de UTI, exceto pacientes com queimaduras e traumas.     | Não deve ser administrada glutamina enteral adicional.   | (R28, Nota B, consenso forte, 92%). |

Continua...

Quadro 1 , cont.

| IMUNONUTRIENTE                   | DOENÇA/<br>CONDIÇÃO                 | RECOMENDAÇÃO  | NÍVEL DE<br>RECOMENDAÇÃO                         |
|----------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Ômega 3                          | Subpopulação crítica não específica | *Altas doses de fórmula EN enriquecida com ômega-3 não devem ser administradas em bolus.  | (R30, nota B, forte consenso, 91%).              |
|                                  |                                     | Emulsões lipídicas parenterais enriquecidas com EPA + DHA (dose de óleo de peixe 0,1 e 0,2 g/kg/d) podem ser fornecidas em pacientes recebendo NP.  | (R33, atualizado, nota 0, consenso forte, 100%). |
| Ômega 3                          | Subpopulação crítica não específica | NE enriquecido com ácidos graxos ômega-3 em doses nutricionais pode ser administrado.   | (R31, Nota 0, consenso forte, 95%).              |
| Ômega 3                          | Subpopulação crítica não específica | Fórmulas enterais enriquecidas com ômega-3 em *altas doses não devem ser administradas rotineiramente.  | (R32, Nota B, consenso, 90%).                    |
| Glutamina                        | Subpopulação crítica não específica | Não se recomenda o uso rotineiro de suplementação de glutamina enteral em pacientes críticos.   | Nível de evidência: baixo.                       |
| <b>Braspen 2023</b>              |                                     |   |  |
| Glutamina                        | Pancreatite aguda grave             | O uso de glutamina enteral e/ou parenteral numa dose de 0,3-0,5 g/kg/dia pode ser considerado.  | Nível de evidência: baixo.                       |
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | Cirúrgicos críticos pós-operatório  | Recomenda-se o uso de fórmula imunomoduladora como suplemento ou NE, tanto no período pré-operatório (por 5 dias) quanto pós-operatório (por 7 dias) para pacientes a serem submetidos a cirurgia de grande porte por câncer do TGI ou de cabeça e pescoço, naqueles com diagnóstico de desnutrição. O uso de fórmulas imunomoduladoras deve ser avaliado com cautela em vigência de sepse. | Nível de evidência: baixo.                       |

Continua...

Quadro 1, cont.

| <b>IMUNONUTRIENTE</b>            | <b>DOENÇA/<br/>CONDIÇÃO</b>         | <b>RECOMENDAÇÃO</b>   | <b>NÍVEL DE<br/>RECOMENDAÇÃO</b>     |
|----------------------------------|-------------------------------------|---|--------------------------------------|
| <b>Glutamina</b>                 | Pacientes queimados                 | Não há evidência para uso de glutamina para pacientes queimados.  | Nível de evidência: moderado.        |
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | Trauma                              | As fórmulas com glutamina ou outros imunonutrientes devem ser consideradas no trauma, com potencial benefício em cicatrização e desfecho em alguns subgrupos, como, por exemplo, no traumatismo cranioencefálico (TCE). | Nível de evidência: baixo.           |
| <b>ASPEN 2016</b>                |                                     |   |                                      |
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | Subpopulação crítica não específica | Sugere-se evitar o uso rotineiro de todas as fórmulas especiais em pacientes críticos em UTIN e fórmulas doença-específicas na UTI.   | Consenso dos especialistas.          |
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | Subpopulação crítica não específica | Sugere-se que formulações enterais imunomoduladoras (arginina com outros agentes, incluindo EPA, DHA, glutamina e ácido nucleico) não devem ser usadas rotineiramente na UTI.   | Qualidade da Evidência: Muito Baixa. |
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | TCE                                 | Sugere-se o uso de formulações imunomoduladoras contendo arginina ou suplemento de EPA/DHA com fórmula enteral padrão em pacientes com TCE.   | Consenso de especialistas            |
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | Trauma grave                        | Sugere-se que formulações imunomoduladoras contendo arginina e FO sejam consideradas em pacientes com trauma grave.   | Qualidade da Evidência: Muito Baixa. |
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | Sepse                               | Sugere-se que fórmulas imunomoduladoras não sejam usadas rotineiramente em pacientes com sepsis grave.  | Qualidade da Evidência: Moderada     |

Continua...

Quadro 1, cont.

| IMUNONUTRIENTE                   | DOENÇA/<br>CONDIÇÃO                 | RECOMENDAÇÃO   | NÍVEL DE<br>RECOMENDAÇÃO   |
|----------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | Pós-operatório                      | Sugere-se o uso rotineiro de uma fórmula imunomoduladora (contendo arginina e óleos de peixe) na UTIs para o paciente pós-operatório que necessita de terapia com NE.  | Qualidade da Evidência: Moderada a Baixa                           |
| <b>Fórmulas imunomoduladoras</b> | Obesos críticos                     | Embora uma resposta imune exagerada em pacientes obesos implique benefício potencial de fórmulas imunomoduladoras, a falta de dados de desfecho impede uma recomendação neste momento.   | Consenso dos especialistas   |
| <b>Glutamina</b>                 | Subpopulação crítica não específica | Sugere-se que a suplementação de glutamina enteral não seja adicionada a um regime de NE rotineiramente em pacientes gravemente enfermos.  | Qualidade da Evidência: Moderada                                   |
| <b>Ômega 3</b>                   | Pacientes com SDRA e LPA grave      | Não se pode fazer uma recomendação neste momento sobre o uso rotineiro de uma formulação enteral caracterizada por um perfil lipídico anti-inflamatório (por exemplo, ômega-3 FOs, óleo de borragem) e antioxidantes para esses pacientes, pois os dados dos estudos são conflitantes. | Qualidade da Evidência: Baixa a Muito Baixa                        |
| <b>Parenteral ômega 3</b>        | Subpopulação crítica não específica | Recomendação GRADE: sugere-se que ILE de óleo misto ou ILE de óleo de soja a 100% seja fornecida a pacientes gravemente enfermos que sejam candidatos apropriados para iniciar a NP, inclusive na primeira semana de admissão à UTI.   | Grau de evidência: Baixo<br><br>Força da recomendação GRADE: Fraca |
| <b>Parenteral ômega 3</b>        | Subpopulação crítica não específica | Recomendação GRADE: sugere-se que a ILE contendo FO ou não seja fornecida a pacientes gravemente enfermos que são candidatos apropriados para o início da NP, inclusive na primeira semana de admissão na UTI.   | Grau de evidência: Baixo<br><br>Força da recomendação GRADE: Fraca |

\*As recomendações não especificam a dosagem considerada alta.

Fonte: SINGER *et al.*, 2023; CASTRO *et al.*, 2023; TAYLOR *et al.*, 2016.

## 2.2.1 Principais Imunonutrientes usados na Prática Clínica

### 2.2.1.1 Glutamina

A glutamina é o aminoácido mais abundante no organismo. Este aminoácido é classificado nutricionalmente como não essencial, pois pode ser sintetizado em muitos tecidos a partir de outros aminoácidos (Cruzat; Petry; Tirapegui, 2009). No entanto, em condições catabólicas a redução da concentração plasmática de glutamina, combinada ao aumento do seu metabolismo, torna-a condicionalmente essencial (Cruzat; Petry; Tirapegui, 2009; Toledo; Castro 2015).

Encontrada em concentrações relativamente altas em alimentos à base de proteína vegetal e animal, como a carne bovina, leite desnatado, arroz branco, milho, tofu e ovos (Cruzat *et al.*, 2018).

Este aminoácido é o principal substrato energético das células intestinais (enterócitos). Além disso, é considerada substrato energético para o sistema imunológico - neutrófilos, linfócitos e macrófagos - sendo fundamental para diversas funções imunológicas, como a proliferação celular, a síntese e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, além da produção de anticorpos (Toledo; Castro 2015).

Em condições normais de saúde ou alimentação, os níveis de glutamina mantêm-se equilibrados no sangue e nos tecidos, sendo regulados principalmente pelo fígado e músculo esquelético, notáveis reservatórios desse aminoácido no corpo (Cruzat *et al.*, 2018).

Em situações de hipercatabolismo, como no câncer, no politraumatismo e nas queimaduras graves, a demanda intestinal pode superar a capacidade do corpo de fornecê-la adequadamente, comprometendo a função de barreira do intestino e favorecendo a translocação microbiana. Durante estas situações, a glutamina é liberada rapidamente pelos músculos, sendo consumida rapidamente pelos tecidos, assim a redução plasmática de glutamina é sinal característico de doença aguda e estresse metabólico (Toledo; Castro 2015).

Xiong e colaboradores (2021) conduziram um ensaio clínico randomizado com a participação de 53 pacientes com traumatismo cranioencefálico grave (TCEC). O grupo de intervenção recebeu nutrição (enteral ou parenteral) hipocalórica com glutamina, enquanto o grupo controle recebeu sem glutamina. O grupo intervenção

apresentou menos eventos adversos, menor taxa de infecção hospitalar ( $p=0,038$ ), menor tempo de internação na UTI ( $p=0,012$ ) e no hospital ( $p=0,036$ ), além de menos dias de ventilação mecânica ( $p=0,037$ ), em comparação ao grupo controle. A fórmula hipocalórica e hipoproteica com glutamina mostrou-se benéfica na redução dessas necessidades em pacientes com TCEC.

Nesse sentido, alguns pesquisadores sugerem que a suplementação de glutamina em pacientes críticos pode prevenir danos pulmonares, modular o sistema imunológico e diminuir complicações infecciosas, assim como as taxas de mortalidade e o tempo de internação (Cruzat; Petry; Tirapegui, 2009; Bottoni *et al.*, 2014; Sacks, 2011). Contudo, atualmente, há controvérsias quanto à determinação do método mais eficaz de administração da glutamina em pacientes críticos (Bottoni *et al.*, 2014).

Uma revisão sistemática e metanálise conduzida pela Cochrane indicou que os efeitos da suplementação de glutamina na redução do risco de complicações infecciosas e mortalidade não apresentaram diferenças significativas entre pacientes que receberam suplementação enteral e parenteral. Além disso, fornecem evidências moderadas de que a suplementação de glutamina reduziu a taxa de infecção e os dias de ventilação mecânica. No entanto, apresentam evidências de baixa qualidade de que a suplementação de glutamina reduziu o tempo de internação hospitalar em pacientes críticos ou cirúrgicos (cirurgia eletiva de grande porte) (Tao *et al.*, 2014).

A Diretriz de Terapia Nutricional no Paciente Grave da BRASPEN (Sociedade Brasileira de Terapia de Nutrição Parenteral e Enteral) de 2023 considera o uso de glutamina enteral e/ou parenteral na dose de 0,3-0,5 g/kg/dia em pacientes com pancreatite aguda grave. Para pacientes traumatizados, as fórmulas contendo glutamina ou outros imunonutrientes devem ser consideradas, especialmente no contexto do trauma, com potencial benefício em cicatrização e desfechos em subgrupos específicos, como no traumatismo cranioencefálico (TCE), embora o nível de evidência de ambas recomendações seja considerado baixo (Castro, 2023).

As recomendações da ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) para Nutrição Clínica na Unidade de Terapia Intensiva (2023) destacam que doses enterais adicionais de glutamina (0,3 a 0,5 g/kg/dia) devem ser administradas por 10 a 15 dias em pacientes com queimaduras superiores a 20% da

superfície corporal, assim que a nutrição enteral for iniciada (R26, Nota B, consenso forte, 95%) (Singer *et al.*, 2023).

Adicionalmente, a ESPEN aborda sobre o uso de glutamina em pacientes com trauma grave, recomendando doses adicionais (0,2 a 0,3 g/kg/dia) de nutrição enteral durante os primeiros cinco dias. Em casos de cicatrização complicada, essa administração pode ser estendida por um período mais longo, de dez a 15 dias (R27, Nota 0, consenso forte, 91%) (Singer *et al.*, 2023).

No entanto, essas diretrizes clínicas não recomendam o uso rotineiro de suplementação de glutamina enteral em pacientes críticos em geral, com qualidade de evidência variando de baixa a moderada (Castro *et al.*, 2023; Singer *et al.*, 2023).

### 2.2.1.2 Arginina

A L-arginina é considerada um aminoácido não essencial, mas tornar-se um aminoácido condicionalmente essencial durante períodos de estresse metabólico ou traumático, uma vez que o fornecimento endógeno de arginina é insuficiente para atender às demandas fisiológicas (Patel *et al.*, 2016).

Esse aminoácido está presente, em concentrações significativas, nas sementes (soja e girassol), frutos do mar, oleaginosas (castanha do Pará) e proteínas de origem animal (frango, bovino e suíno) (Junior, 2015).

O Quadro 2 destaca as diversas funções da arginina, evidenciando-a como um nutriente potencialmente útil nas abordagens terapêuticas para pacientes gravemente enfermos (Toledo; Castro, 2015).

**Quadro 2** - Funções da arginina.

| <b>FUNÇÃO DA ARGININA</b>  | <b>ATUAÇÃO</b>                       |
|--|--------------------------------------|
| <b>Metabolismo proteico</b>  | Ciclo da ureia (conversão em ureia); |
|  | Síntese de creatina e citrulina;     |
|  | Aumenta a síntese proteica.          |
| <b>Precursora das poliaminas (putrescina, espermina) e espermidina</b> | Proliferação celular.                |
| <b>Síntese de prolina</b>  | Cicatrização de feridas.             |

Continua...

Quadro 2, cont.

| FUNÇÃO DA ARGININA   | ATUAÇÃO  |
|--|--|
| <b>Síntese de colágeno e produção do hormônio do crescimento (GH)</b>                      | Papel na estimulação do reparo de feridas.   |
| <b>Estimula a liberação de insulina e captação de glicose pelos tecidos</b>                | Melhora a tolerância à glicose.  |
| <b>Estimula a proliferação de linfócitos T e regula o desenvolvimento dos linfócitos B</b> | Regula a função das células T e melhora a memória antigênica dos linfócitos;<br><br>Regula a síntese de anticorpos por linfócitos B.                             |
| <b>Síntese de compostos nitrogenados (óxido nítrico, nitritos e vc nitratos)</b>           | O NO promove a vasodilatação. Atua na manutenção do tônus muscular, sistema de coagulação, sistema imune (regula a inflamação e a imunidade) e trato digestório. |
| <b>Liberação de fatores de crescimento</b>   | Hormônio do crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina, insulina, glucagon e prolactina.  |
| <b>Precursora da prolina e hidroxiprolina</b>  | Essenciais para a síntese de tecido conectivo.   |
| <b>Atua no sistema imunológico</b>   | Defesa contra vírus, bactérias, fungos, células tumorais, protozoários e parasitas.  |

**Fonte:** Cominetti; Cozzolino, 2020; Toledo; Castro, 2015; Patel *et al.*, 2016.

A arginina desempenha um papel crucial na cicatrização, pois fortalece a resistência imunológica local, além de ser precursora da prolina, essencial para a formação de colágeno, também atua como poderosa vasodilatadora na microcirculação devido ao seu alto teor de nitrogênio. Vale ressaltar que a deficiência desse nutriente pode comprometer significativamente o processo de reparação tecidual (Feitosa; Damasceno; Vasconcelos, 2017).

Drover e colaboradores (2011), Marimuthu e colaboradores (2012) e Osland e colaboradores (2014) conduziram metanálises e demonstraram que a suplementação pré-operatória e pós-operatória de arginina e óleo de peixe reduz a taxa de infecção e o tempo de internação em comparação com o uso de fórmula

padrão. Assim, a suplementação com arginina favorece a cicatrização e a resposta imune celular.

Feitosa, Damasceno e Vasconcelos (2017) conduziram uma revisão sobre a recomendação de arginina na terapia nutricional de pacientes queimados. De seis estudos incluídos, cinco sugeriram uma suplementação de arginina de 17g/dia, enquanto um recomendou uma quantidade acima de 12g/dia. No entanto, os autores concluíram que mais estudos clínicos são necessários para determinar a dose segura e eficaz para pacientes queimados.

Importantes limitações nos estudos dificultam a formulação de recomendações gerais para o uso de arginina em doenças críticas. Uma dessas limitações é que a imunonutrição observada entre os estudos não é composta exclusivamente por arginina, mas sim uma combinação de nutrientes imunomoduladores (Toledo; Castro, 2015; Patel *et al.*, 2016).

O trauma provoca a invasão dos tecidos linfoides por células mieloides imunossupressoras (CMIS), que consomem a arginina disponível. A carência de arginina compromete a função e a proliferação dos linfócitos T, que impacta a imunidade e, conseqüentemente, aumenta a susceptibilidade a infecções (Castro *et al.*, 2023).

No entanto, as Diretrizes de 2016 da Sociedade de Medicina Intensiva (SCCM) e da ASPEN para a Oferta e Avaliação da Terapia de Suporte Nutricional em Pacientes Adultos Criticamente Enfermos fornecem uma recomendação com qualidade da evidência muito baixa para formulações imunomoduladoras contendo arginina ou suplemento de EPA/DHA com fórmula enteral padrão para pacientes com traumatismo cranioencefálico ou trauma grave (Mcclave *et al.*, 2016).

Adicionalmente, indicam que fórmulas imunomoduladoras não devem ser empregadas de maneira rotineira em pacientes com sepse grave (Mcclave *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que pacientes com sepse apresentam níveis reduzidos de arginina. Apesar disso, existe uma preocupação em relação à suplementação desse aminoácido durante a sepse, devido à possibilidade de produção excessiva de óxido nítrico (NO), o que pode resultar em instabilidade hemodinâmica. Em contraste, estudos com fármacos que inibem a formação de NO em pacientes graves de UTI mostraram aumento da mortalidade nos grupos de intervenção em comparação aos grupos controle (Lopes *et al.*, 2004; Leal, 2010).

Essa preocupação ganhou destaque com a publicação da metanálise de Heyland et al. (2001), que apontou uma associação entre o uso de uma dieta imunomoduladora e uma maior taxa de mortalidade nos pacientes sépticos de UTI. Destaca-se que, apesar das fórmulas empregadas serem uma combinação de nutrientes, a arginina foi apontada como a principal contribuinte, devido à sua relação com o NO. Além disso, os estudos incluídos nesta metanálise apresentaram uma grande heterogeneidade e, alguns deles, abordagens metodológicas questionáveis.

Com relação aos pacientes cirúrgicos, as Diretrizes de 2016 da SCCM e ASPEN, recomendam o uso rotineiro de fórmulas imunomoduladoras que contenham arginina e óleo de peixe em UTI para pacientes pós-operatórios que necessitam de terapia nutricional enteral, com qualidade da evidência: moderada a baixa (McClave *et al.*, 2016).

### 2.2.1.3 Ácidos graxos poli-insaturados

Os ácidos graxos poli-insaturados pertencentes à família do ômega-3 têm como principais componentes o ácido alfa-linolênico (ALA - C18:3), o ácido eicosapentaenóico (EPA - C22:5) e o ácido docosa-hexaenóico (DHA - C24:6) (Martin *et al.*, 2006).

Esses ácidos graxos são considerados essenciais por não serem sintetizados pelo organismo humano, assim devem ser obtidos por meio da dieta (Santos *et al.*, 2013). As fontes dietéticas do ALA são os óleos vegetais como óleo de linhaça, soja, canola e nas castanhas. Por outro lado, o EPA e DHA são encontrados nas vísceras de peixes de águas frias e profundas como salmão, arenque, cavalinha e sardinha (Santos *et al.*, 2013).

No que diz respeito à imunomodulação mediada pelos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, destacam-se por sua capacidade de modulação da resposta inflamatória e capacidade de atenuar a resposta pró-inflamatória (Toledo; Castro, 2015). Nesse sentido, o ômega-3, especialmente os ácidos graxos EPA e DHA, é reconhecido por seus efeitos anti-inflamatórios, sendo recomendado na terapia nutricional para modular a resposta imunológica e inflamatória em pacientes graves (Singer *et al.*, 2023).

**Quadro 3** - Mecanismos pelos quais o ômega 3 diminui a resposta inflamatória.

| <b>MECANISMOS DO ÔMEGA 3</b>   | <b>ATUAÇÃO</b>   |
|--|--|
| <b>Modifica a composição dos fosfolipídios da membrana plasmática celular</b>  | Exerce influência na síntese de mediadores inflamatórios provenientes de lipídios, como os eicosanóides. E diminui a expressão de moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e de outras moléculas de adesão. |
| <b>Reduz a ativação do fator de transcrição NF-kappa B</b>   | Reduz a ativação de genes que codificam proteínas pró-inflamatórias.   |
| <b>Mecanismo de modulação do GPR120</b>  | Favorece a diminuição da expressão de genes associados à inflamação.   |
| <b>Ativa o PPAR (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma-Gama)</b>  | Reduz a síntese de citocinas inflamatórias.  |
| <b>Atua na síntese de metabólitos pró-resolução da inflamação</b>  | Como resolvinas, maresinas e protectinas.  |
| <b>Compete com os ácidos graxos ômega-6 pelas enzimas necessárias para a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas inflamatórias por intermédio da ciclooxigenase-2</b> | Essa competição promove a produção de prostaglandinas e leucotrienos da série 3 e 5, em detrimento das substâncias da série 2, que têm propriedades pró-inflamatórias.   |

Fonte: Lands, 1992; Im, 2012; Cominetti; Cozzolino, 2020.

Esses mecanismos (Quadro 3) podem influenciar positivamente as variáveis clínicas, como redução das taxas de infecção, ocorrência de falência de órgãos, tempo de permanência na UTI ou hospitalar, assim como as taxas de mortalidade (Grau-Carmona *et al.*, 2011; Rice *et al.*, 2011; Shirai *et al.*, 2015). Dessa forma, têm o potencial de reduzir custos hospitalares (Toledo; Castro, 2015).

Vários estudos investigaram os efeitos de uma fórmula enteral enriquecida com ácidos graxos ômega-3, ácido  $\gamma$ -linolênico (GLA) e antioxidantes em pacientes críticos e suas subpopulações. Grau-Carmona *et al.*, (2011) demonstraram uma redução na internação na UTI, mas sem melhorias clínicas adicionais. Rai *et al.*,

(2017) e Shirai *et al.*, (2015) relataram melhor oxigenação e menor tempo de internação na UTI em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Ibrahim e colaboradores (2018) avaliaram fórmula enriquecida com ômega-3 em pacientes sépticos, a qual apresentou benefícios em termos de função orgânica e redução do tempo de internação na UTI, além de menores contagens de leucócitos e níveis de proteína C-reativa.

Nesse contexto, as Diretrizes Canadenses de Nutrição em Terapia Intensiva, publicadas em 2013, recomendam o uso de ômega-3 para pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo e lesão pulmonar aguda. Com relação à suplementação exclusiva de óleo de peixe via nutrição enteral, alertam que não existem dados suficientes para sua recomendação em pacientes críticos. Da mesma forma, não é recomendada para pacientes neutropênicos sépticos (Dhaliwal *et al.*, 2014).

Ademais, as diretrizes da ESPEN 2023 recomendam emulsões lipídicas parenterais enriquecidas com EPA + DHA para pacientes críticos. Além disso, a NE enriquecida com ácidos graxos ômega-3 em doses nutricionais pode ser administrada (R31, Nota 0, consenso forte, 95%). No entanto, não devem ser administradas rotineiramente em altas doses (R32, Nota B, consenso, 90%) (Singer *et al.*, 2023).

#### 2.2.1.4 Nucleotídeos

Os nucleotídeos, nutrientes não essenciais, podem tornar-se condicionalmente essenciais quando as demandas metabólicas ultrapassam a síntese endógena. Isso pode ocorrer durante fases de crescimento acelerado, como observado em estados de imunossupressão, doenças intestinais ou hepáticas (Lomba, 2004).

Os nucleotídeos são formados por uma base nitrogenada (purina ou pirimidina), um açúcar (ribose ou desoxirribose) e um ou mais grupos fosfato (Peláez *et al.*, 2015).

As bases nitrogenadas purinas e pirimidinas são os componentes essenciais dos nucleotídeos, que, por sua vez, representam as subunidades fundamentais dos ácidos nucleicos, o RNA e o DNA. Tanto a síntese de novo quanto o *turnover* do

RNA atuam na formação dessas bases, sendo a glutamina um importante doador durante a síntese de novo, a principal via de produção de nucleotídeos, especialmente em condições de adequada ingestão proteica (Cominetti; Cozzolino, 2020).

Os nucleotídeos podem ser sintetizados endogenamente, por meio da reciclagem de células mortas, e obtidos externamente, através da alimentação, a partir de fontes como carnes, vísceras e sementes (Pérez *et al.*, 2023).

Os nucleotídeos exercem diversas funções vitais no organismo como precursores fundamentais para a formação estrutural dos ácidos nucleicos. Além disso, são portadores de energia química e componentes de coenzimas (Chaves; Mello-Farias, 2008).

Além disso, nucleotídeos dietéticos influenciam a síntese proteica, transdução de sinais, e são cruciais para a sinalização celular intracelular e extracelular. Eles são especialmente benéficos para o crescimento, desenvolvimento e reparo tecidual, particularmente em tecidos de rápida proliferação como o sistema imunológico e as células intestinais. Além de modularem a expressão de citocinas e fatores de transcrição envolvidos em processos imunológicos e inflamatórios (Peláez *et al.*, 2015).

Em contextos de proliferação celular, como na resposta imunológica a invasões microbianas ou em situações de trauma, grandes cirurgias e queimaduras graves, observa-se a necessidade de aumentar os conteúdos de RNA e DNA, e, conseqüentemente a síntese de nucleotídeos. Estes podem influenciar a funcionalidade intestinal e o sistema imunológico, especialmente em estados catabólicos, na qual a expressão de enzimas relacionadas à síntese de ácidos nucleicos pode ser prejudicada. Dessa forma, sugere-se que a suplementação com nucleotídeos pode ser benéfica no cuidado nutricional de pacientes gravemente enfermos (Cominetti; Cozzolino, 2020), pois esses compostos atuam na proliferação das células do sistema imunológico, cuja necessidade é aumentada em tais pacientes (Lyra, 2020).

A suplementação de nucleotídeos aumenta a formação de linfócitos, reduz a translocação bacteriana e regula a resposta do hospedeiro contra aloenxertos (Pérez *et al.*, 2023). Além disso, pode influenciar a microbiota intestinal, com função de prebiótico. Contudo, a escassez de dados clínicos sobre a suplementação enteral

exclusiva com nucleotídeos, em pacientes gravemente enfermos, impede a formulação de recomendações específicas (Lev; Kagan; Singer, 2014).

Uma lacuna identificada é a escassez de revisões sistemáticas e metanálises provenientes de estudos que abordaram exclusivamente a administração de imunomoduladores via enteral. Essa lacuna fundamenta a proposta de uma revisão sistemática direcionada exclusivamente a esse modo de administração, com o objetivo de desenvolver recomendações mais específicas e de maior qualidade metodológica.

### **2.3 Recomendações baseadas em Evidências**

No âmbito das evidências científicas, as revisões sistemáticas são ferramentas essenciais para embasar a tomada de decisões na prática clínica. Além disso, contribuem para a tomada de decisões na implementação de políticas públicas, sendo consequência do aumento da popularidade do conceito de medicina baseada em evidências (BRASIL, 2020; Barbosa *et al.*, 2019).

Com a crescente produção de literatura, torna-se impraticável a avaliação do extenso volume de publicações. A revisão sistemática oferece uma síntese do conhecimento disponível sobre intervenções, diagnósticos, prognósticos e cuidados médicos (BRASIL, 2020; Higgins *et al.*, 2019). Além disso, minimizam a tendenciosidade na busca por pesquisas publicadas (Higgins *et al.*, 2019).

Destaca-se, na hierarquia dos estudos, que as revisões sistemáticas e metanálises são amplamente reconhecidas como os níveis mais elevados de evidência científica (Wright *et al.*, 2007).

No que diz respeito a pacientes críticos com excesso de peso, nenhuma revisão sistemática e metanálise foi publicada avaliando o uso de fórmulas enterais imunomoduladoras. Em uma busca preliminar realizada nas bases de dados selecionadas e nas bases de registro de protocolo de revisão sistemática, a Cochrane e o Prospero, não foram identificados protocolos, revisões sistemáticas ou metanálises de ensaios clínicos randomizados que abordassem integralmente o escopo do nosso tema de investigação.

Portanto, os resultados desta revisão preencherão essa lacuna, ao apresentar novos *insights*, a partir de uma análise abrangente e crítica da literatura existente, identificando pontos de conhecimento que requerem investigação adicional,

orientando futuras pesquisas. Além disso, terá o potencial de embasar decisões e práticas clínicas nesta área.

### **3 PERGUNTA DE PESQUISA**

Qual é o efeito da administração de fórmulas enterais enriquecidas com nutrientes imunomoduladores na progressão clínica de pacientes adultos críticos com excesso de peso, internados em Unidade de Terapia Intensiva, em comparação com a fórmula convencional?

### **4 OBJETIVO**

Avaliar os efeitos da administração de fórmulas enterais enriquecidas com nutrientes imunomoduladores na evolução clínica de pacientes adultos críticos com excesso de peso, internados em Unidade de Terapia Intensiva, em comparação com a fórmula convencional.

## 5 MÉTODO

### 5.1 Desenho de Estudo

Revisão sistemática da literatura, seguindo as diretrizes metodológicas estabelecidas no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins *et al.*, 2023) e relatada conforme as recomendações da declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al.*, 2021).

### 5.2 Protocolo do Estudo

O protocolo de pesquisa desta revisão sistemática foi previamente elaborado e registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)<sup>1</sup>, sob o número CRD42023440393, conforme orienta o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) (Shamseer *et al.*, 2015).

A revisão foi baseada na questão PICOS (Tabela 1).

**Tabela 1 - PICOS**

| <b>Questão de Revisão</b>    |  |
|------------------------------|--|
| <b>P</b> – População         | Pacientes adultos críticos com excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) internados em UTIs       |
| <b>I</b> – Intervenção       | Fórmula enteral imunomoduladora ou convencional suplementada com nutriente(s) imunomodulador(es) |
| <b>C</b> – Comparação        | Fórmula enteral sem imunomoduladores   |
| <b>O</b> – Resultado         | Alteração nos desfechos clínicos   |
| <b>S</b> – Desenho do Estudo | Ensaio Clínicos Randomizados (ECR)   |

**Fonte:** elaborada pela autora, 2024.

<sup>1</sup> **PROSPERO** - Disponível em:<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>.<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>.

## 5.3 Critérios de Elegibilidade

### 5.3.1 Participantes/população

Pacientes adultos críticos com sobrepeso ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) que necessitam de suporte especializado para manter a estabilidade e a vida, admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs).

### 5.3.2 Intervenção

Fórmula enteral imunomoduladora ou convencional suplementada com pelo menos um nutriente imunomodulador (ácidos graxos ômega 3, glutamina, arginina e nucleotídeos).

### 5.3.3 Comparador/controle

Fórmula enteral sem nutrientes imunomoduladores.

### 5.3.4 Desfechos

Desfechos primários: taxa de infecção hospitalar, pneumonia infecciosa, tempo de internação hospitalar, tempo de ventilação mecânica e tempo de internação na UTI.

Desfechos secundários: mortalidade, biomarcadores imunológicos (proteína c-reativa e contagem total de linfócitos) e intolerância alimentar (diarreia).

### 5.3.4 Tipos de estudos incluídos

Foram considerados elegíveis apenas ensaios clínicos randomizados controlados.

Todos os critérios de elegibilidade considerados nos estudos para esta revisão estão resumidos na Tabela 2.

**Tabela 2.** Critérios de inclusão para esta revisão.

| <b>Critérios de inclusão</b>                                       | <b>Critérios de exclusão</b>               |
|--|--|
| Ensaio clínico controlado randomizado                              | Participantes idosos (>65 anos)            |
| Participantes adultos (>18 anos)                                   | Estudos em animais ou in vitro             |
| Participantes com excesso de peso ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) | Estudos que incluíram pacientes com câncer |

---

Participantes críticos - aqueles internados em UTIs que necessitam de suporte especializado para manter a estabilidade e a vida;

---

Estudos que incluíram populações gestantes ou lactantes

---

Continua...

**Tabela 2**, cont.

| Critérios de inclusão   | Critérios de exclusão  |
|---|--|
| Intervenção com fórmula enteral imunomoduladora ou padrão suplementada com pelo menos um nutriente imunomodulador (ácidos graxos ômega 3, glutamina, arginina e nucleotídeos) | Estudos comparando fórmula enteral imunomoduladora com dieta zero                  |
| Comparação com a fórmula enteral convencional - sem nutrientes imunomoduladores   | Estudos comparando fórmula enteral imunomoduladora com nutrição oral ou parenteral |

**Fonte:** elaborada pela autora.

#### 5.4 Estratégia de Busca

Como proposto no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins *et al.*, 2023), o desenvolvimento da estratégia de busca deve ser baseado no acrônimo PICOS (*Population; Intervention; Comparison; Outcome; Study Design*), uma vez que esse acrônimo delinea o escopo geral da revisão sistemática e orienta a formulação da pergunta de pesquisa (Santos; Pimenta; Nobre 2007), possibilitando criar uma estratégia de busca abrangente e específica, direcionada para recuperar estudos relevantes que abordem a questão de pesquisa de forma completa e adequada.

Para desenvolver uma estratégia de busca altamente sensível, recomenda-se a utilização de termos controlados e não controlados. Os termos controlados são utilizados como indexadores e são organizados hierarquicamente nas bases de dados eletrônicas. Dessa forma, os termos controlados *MeSH (Medical Subject Headings)*, *DECS (Descritores em Ciências da Saúde)* e *Emtree (Embase Subject Headings)* foram empregados neste trabalho. Além disso, devem ser considerados os termos não controlados, que englobam as palavras textuais, seus sinônimos, suas siglas e seus homólogos. Para identificar esses termos, realizou-se uma busca preliminar em artigos relacionados ao tema nas bases de dados eletrônicas (Santos; Pimenta; Nobre, 2007). Ainda, o vocabulário referente a controlado e não controlado, com base no PICOS definido para esta revisão sistemática (Tabela 1), foi utilizado na elaboração da estratégia de busca de alta sensibilidade, inicialmente para o

MEDLINE (APÊNDICE A.1) e com base nas características individuais de indexação e nos filtros específicos disponíveis em cada plataforma de pesquisa. Essa estratégia foi adaptada para cada base de dados (APÊNDICES A.2, A.3, A.4, A.5, A.6, A.7).

Assim, as buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLINE via PubMed)<sup>2</sup>, *Excerpta Medica Database* (EMBASE)<sup>3</sup>, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL)<sup>4</sup>, *ISI Web of Science* (WOS)<sup>5</sup>, *SciVerse Scopus* (Scopus via Elsevier)<sup>6</sup>, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde)<sup>7</sup> e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO)<sup>8</sup>, utilizando estratégias de buscas sensíveis desenvolvidas e revisadas por dois autores independentes (JSJ e JSF). Para combinar os termos de busca e recuperar os estudos dentro das bases de dados, foram utilizados os operadores lógicos booleanos AND (intersecção), OR (união) e AND NOT (exclusão) (BVS, 2024).

Além das fontes citadas, verificamos as listas de referências do estudo incluído, o *Clinical Trials*<sup>9</sup> e a Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos (WHO ICTRP)<sup>10</sup>, para identificar estudos potencialmente elegíveis. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou ano de publicação do estudo.

Para gerar notificações sobre novas publicações adicionadas às bases de dados utilizadas, foram ativadas alertas de mensagens. Esse recurso possibilita que novos estudos sejam incluídos.

## 5.5 Seleção do Estudo

Todos os estudos recuperados nas bases de dados foram exportados para o software Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016), onde as duplicatas foram removidas. Após um teste-piloto, dois revisores (JSJ e JSF) independentes fizeram a seleção dos estudos por títulos e resumos. Posteriormente, estudos potencialmente relevantes foram selecionados e lidos na íntegra. Após a leitura do texto completo, os estudos

---

<sup>2</sup> **MEDLINE** - Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>3</sup> **EMBASE** - Disponível em: <https://www.embase.com/>

<sup>4</sup> **CENTRAL** - Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/>

<sup>5</sup> **ISI WOS** - Disponível em: <https://www.webofknowledge.com/>

<sup>6</sup> **Scopus** - Disponível em: <https://www.scopus.com/>

<sup>7</sup> **LILACS** - Disponível em: <https://lilacs.bvsalud.org/>

<sup>8</sup> **SciELO** - Disponível em: <https://www.scielo.org/>

<sup>9</sup> **Clinical Trials** - Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

<sup>10</sup> **WHO ICTRP** - Disponível em: <https://trialsearch.who.int/>

que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos. Os motivos das exclusões de todos os estudos estão descritos na tabela de estudos excluídos (Tabela 3). Quaisquer discrepâncias ocorridas em cada etapa do processo de seleção, inclusão e exclusão foram resolvidas por meio de discussão ou com o terceiro revisor (EBF). Os resultados da busca e do processo de inclusão dos estudos foram relatados no fluxograma PRISMA, para novas revisões sistemáticas (Figura 1), que incluíram pesquisas em bases de dados, registros e outras fontes (Page *et al.*, 2021).

### **5.6 Extração de Dados (Seleção e Codificação)**

Após a realização de um teste-piloto de extração de dados com um artigo relacionado ao tema da pesquisa, os dados do estudo incluído foram extraídos de maneira independente por dois revisores (JSJ e JSF), utilizando um formulário adaptado da Cochrane (Higgins *et al.*, 2023). As discrepâncias foram resolvidas por consenso ou em consulta ao terceiro revisor (ECB).

Foram extraídos os seguintes dados: nomes dos autores, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, tipo de estudo, tamanho da amostra, características da população, tipos de doenças, formulações enterais utilizadas, tempo de intervenção, desfechos avaliados e resultados dos desfechos.

Em caso de dados faltantes ou incertezas sobre qualquer etapa da condução do estudo, o contato com os autores dos artigos foi estabelecido.

### **5.7 Avaliação do Risco de Viés**

A avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído foi realizada de forma independente por dois ou três revisores, mediante o uso da ferramenta padrão da Cochrane '*Risk of Bias 2 Tools*' (RoB 2.0) (Sterne *et al.*, 2019). Esse instrumento é recomendado para avaliar o risco de viés em estudos randomizados incluídos em revisões sistemáticas (Higgins *et al.*, 2023).

O estudo foi julgado como de “baixo risco de viés”, “algumas preocupações” ou “alto risco de viés”, com base na avaliação dos seguintes domínios:

Domínio 1: Risco de viés devido ao processo de randomização;

Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas

Domínio 3: Dados faltantes dos resultados;

Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho; e

Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado.

## 6 RESULTADOS

A busca nas bases de dados foi realizada em 25 de setembro de 2023 e foram identificados um total de 1167 estudos. Esses estudos foram posteriormente avaliados em relação à elegibilidade, conforme os critérios pré-estabelecidos.

Das bases de dados , os estudos foram exportados diretamente para o Rayyan, exceto os estudos da CENTRAL, que foram primeiramente exportados para o EndNote devido à impossibilidade de exportação direta dessa base para a ferramenta digital Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016).

A identificação de artigos duplicados foi realizada com o auxílio da ferramenta digital Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016), que identificou 402 documentos. Após a leitura dos títulos e resumos de 765 artigos, foram selecionados 64 estudos para leitura completa, os demais foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. Após a leitura integral, com base nos critérios de elegibilidade estabelecidos, apenas um estudo foi incluído nesta revisão. O processo da busca e seleção está descrito no fluxograma apresentado na Figura 1, conforme recomenda a diretriz PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

As justificativas para a exclusão dos estudos estão detalhadas na Tabela 3. Os principais motivos para a exclusão dos registros na revisão sistemática foram a inadequação da população (30 estudos), fórmula da intervenção (13 estudos) e controle (14 estudos).

Para os estudos de acesso restrito, utilizamos o Periódico Capes e, em alguns casos, contamos com a colaboração dos bibliotecários da Universidade Federal de Sergipe, que obtiveram acesso direto junto às revistas responsáveis pela publicação. No entanto, quatro estudos permaneceram inacessíveis.

A pesquisa nas bases de registros de ensaios clínicos randomizados (*Clinical Trials* e *WHO ICTRP*) não identificou estudos em andamento relevantes para a

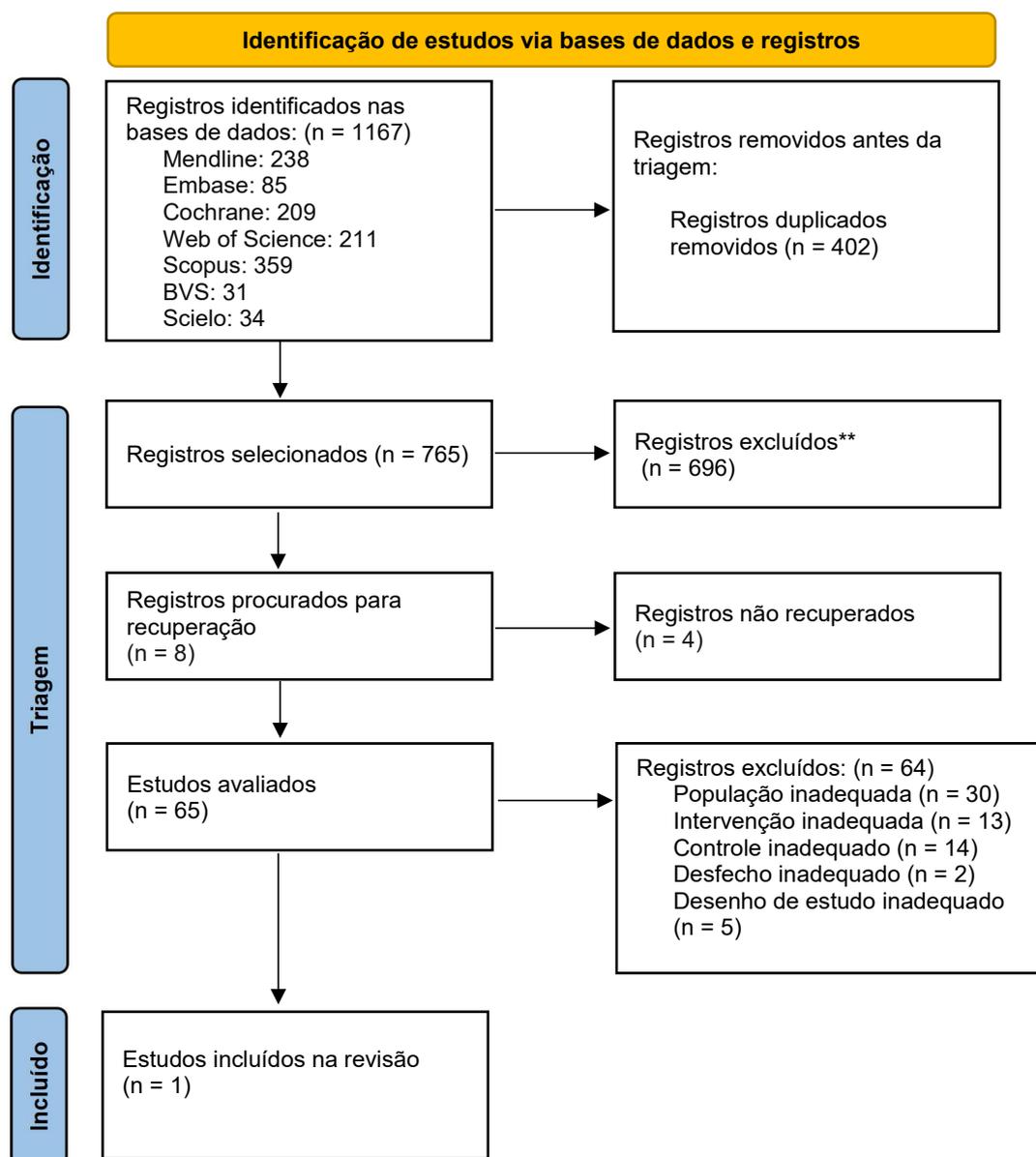
revisão sistemática devido à falta de informações sobre o IMC dos participantes nos protocolos dos estudos em andamento.

No caso de dados ausentes, enviamos e-mails para os autores dos estudos solicitando quaisquer dados necessários que não foram relatados de forma abrangente no manuscrito. No entanto, não obtivemos retorno. Para mitigar essa limitação, em um caso, utilizamos o site Web Plot Digitizer para extrair dados apresentados na Figura 1 do estudo incluído, especificamente sobre mortalidade hospitalar de 90 dias (dados dispostos na Quadro 5).

O estudo incluído foi um ensaio unicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado e aberto. A pesquisa inclui pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), conforme os critérios da Conferência de Consenso Americano-Europeia sobre SDRA. O objetivo foi analisar os efeitos de uma dieta enteral enriquecida com EPA, GLA e antioxidantes no perfil respiratório e na evolução desses pacientes. No grupo intervenção, que recebeu a dieta enriquecida, foram observadas melhorias significativas em comparação com o grupo controle. Nos dias 4 e 7 de tratamento, os pacientes do grupo EPA GLA apresentaram uma melhora significativa na oxigenação, com valores de PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> de 317,3 ± 99,5 e 296,5 ± 165,3, respectivamente, comparados a 214,3 ± 56,4 e 236,3 ± 79,8 no grupo controle ( $p < 0,05$ ). A conformidade pulmonar foi significativamente maior no grupo EPA GLA no dia 7, com valores de 55,1 ± 46,5 mL/mbar, em comparação a 35,2 ± 20,0 mL/mbar no grupo controle ( $p < 0,05$ ). Além disso, uma diferença significativa foi encontrada no tempo de ventilação mecânica a favor do grupo EPA GLA ( $p < 0,04$ ). No entanto, os resultados também revelaram alta taxa de mortalidade na população estudada. No grupo intervenção, as taxas de mortalidade foram de 37% no dia 14, 28,3% no dia 28 e 47,8% no dia 90, respectivamente. No grupo controle, as taxas foram de 34,7%, 57,1% e 46,9%, respectivamente, nos dias 14, 28 e 90 (Singer *et al.*, 2009). Outras características qualitativas e quantitativas extraídas do estudo incluído estão detalhadas nas Quadros 4 e 5.

A avaliação do risco de viés dos desfechos — duração da ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e mortalidade hospitalar — evidenciou, no resultado geral, alto risco de viés, considerando os critérios dos cinco domínios avaliados (ANEXO B). Os detalhes dessa avaliação estão resumidos na Figura 2.

**Figura 1.** Fluxograma do resultado das buscas, seleção e inclusão dos estudos, conforme o Prisma (Page *et al.*, 2021).



**Tabela 3.** Razões de exclusão.

| <b>Estudo</b>         | <b>Razão para exclusão</b>                            |
|-----------------------|---|
| 1. Aanandhi 2017      | População não crítica                                 |
| 2. Atkinson 1998      | Sem informações suficientes sobre o IMC               |
| 3. Cander 2005        | Não é ensaio clínico randomizado                      |
| 4. Bastian 1998       | Administração via enteral e parenteral                |
| 5. Beale 2008         | Todos os participantes receberam imunomoduladores     |
| 6. Bower 1995         | Sem informações suficientes sobre o IMC               |
| 7. Brown 1994         | O IMC não é de interesse (eutrofia e excesso de peso) |
| 8. Caparrós 2001      | As duas fórmulas apresentaram imunomoduladores        |
| 9. Cavalcante 2012    | População idosa                                       |
| 10. Chao 2021         | População eutrófica                                   |
| 11. Chuntrasakul 2003 | Sem informações suficientes sobre o IMC               |
| 12. Conejero 2002     | Sem informações suficientes sobre o IMC               |
| 13. Dosso 2020        | Sem informações suficientes sobre o IMC               |
| 14. Efremov 2017      | Estudo piloto   |
| 15. Elmokadem 2015    | Intervenção não era imunomoduladora                   |
| 16. Falcão 2004       | População eutrófica                                   |
| 17. Feguri 2019       | População não crítica                                 |
| 18. Gadek 1999        | As duas fórmulas apresentaram imunomoduladores        |
| 19. Galbán 2000       | População eutrófica                                   |
| 20. Gao 2020          | Intervenção não imunomoduladora                       |
| 21. Garrel 2003       | Administração via enteral e parenteral                |
| 22. Grau-Carmona 2011 | Sem informações suficientes sobre o IMC               |
| 23. Hall 2003         | Administração via enteral e parenteral                |
| 24. Heyland 2013      | Administração via enteral e parenteral                |
| 25. Heyland 2015      | Administração via enteral e parenteral                |
| 26. Ibrahim 2018      | Todos os participantes receberam imunomoduladores     |

Continua...

Tabela 3, cont.

| <b>Estudo</b>          | <b>Razão para exclusão</b>                                |
|------------------------|---|
| 27. Jones 1999         | Placebo errado (salino)                                   |
| 28. Kagan 2015         | Administração via enteral e parenteral                    |
| 29. Kieft 2005         | Todos os participantes receberam imunomoduladores         |
| 30. Kumar 2007         | Administração via oral e enteral                          |
| 31. Lee 2012           | População eutrófica                                       |
| 32. Linecker 2015      | População não crítica                                     |
| 33. Liu 2007           | Sem informações suficientes sobre o IMC                   |
| 34. Mahmoud 2014       | População não crítica                                     |
| 35. Marič 2012         | População idosa   |
| 36. Marton 2010        | População com câncer                                      |
| 37. Mendez 1997        | Todos os participantes receberam imunomoduladores         |
| 38. Mesejo 2003        | Todos os participantes receberam imunomoduladores         |
| 39. Nakamura 2020      | População idosa   |
| 40. Pacht 2003         | Sem informações suficientes sobre o IMC                   |
| 41. Peters 2018        | População não crítica                                     |
| 42. Pontes-Arruda 2006 | Sem informações suficientes sobre o IMC                   |
| 43. Pontes-Arruda 2011 | População idosa   |
| 44. Rai 2017           | Todos os participantes receberam imunomoduladores         |
| 45. Rice 2011          | Sem informações suficientes sobre o IMC<br>(estudo ômega) |
| 46. Richard 2014       | População não crítica                                     |
| 47. Schmidt 2020       | População com câncer                                      |
| 48. Schneider 2011     | Estudo piloto   |
| 49. Schott 2012        | Report estudo ômega (sem IMC)                             |
| 50. Schulman 2005      | Estudo não randomizado                                    |

Continua...

**Tabela 3, cont.**

| <b>Estudo</b>           | <b>Razão para exclusão</b>   |
|-------------------------|--|
| 51. Shirai 2015         | População eutrófica  |
| 52. Spindler-Vesel 2007 | Administração via enteral e parenteral   |
| 53. Stapleton 2011      | Placebo errado (salino)  |
| 54. Svetikiene 2021     | População não crítica  |
| 55. Theilla 2007        | Não apresentou nenhum desfecho de interesse                                    |
| 56. Theilla 2012        | Desfecho de interesse errado (uniu na análise do desfecho enteral +parenteral) |
| 57. Tihista 2018        | Estudo piloto  |
| 58. Van Zanten 2014     | Administração via enteral e parenteral   |
| 59. Velasco 2001        | Administração via enteral e parenteral   |
| 60. Weiss 2002          | Administração via enteral e parenteral   |
| 61. Xiong 2021          | Administração via enteral e parenteral   |
| 62. Zhang Z. 2015       | Placebo errado (dieta enteral caseira)   |
| 63. Zhang Z. 2015       | Sem informações suficientes sobre o IMC  |

**Fonte:** elaborada pela autora, 2024.

**Quadro 4 - Características do estudo incluído.**

| <b>CARACTERÍSTICAS</b>   | <b>DESCRIÇÃO</b>   |
|--------------------------|--|
| <b>Título</b>            | Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury      |
| <b>Autores</b>           | Pierre Singer; Myriam Theilla; Haran Fisher; Lilly Gibstein; Elad Grozovski; Jonathan Cohen.   |
| <b>Ano de publicação</b> | 2006.  |
| <b>Local</b>             | País: Israel. Departamento de terapia Intensiva Geral de um Hospital Universitário.  |
| <b>Objetivo</b>          | Explorar os efeitos de uma dieta enteral enriquecida com EPA, GLA, e antioxidantes no perfil respiratório e evolução de pacientes com LPA. |

Continua...

Quadro 4, cont.

| CARACTERÍSTICAS       | DESCRIÇÃO   |
|-----------------------|---|
| <b>Métodos:</b>       |   |
| Tamanho amostral      | n = 100 randomizados n = 95 analisados. Os pacientes foram randomizados para receber dieta enteral isocalórica padrão ou dieta padrão suplementado com EPA e GLA por 14 dias.   |
| População             | Pacientes com LPA/SDRA de acordo com a Conferência de Consenso Americano-Europeia sobre SDRA. IMC (kg/m <sup>2</sup> ) do grupo controle: 26,5 (5,4); IMC (kg/m <sup>2</sup> ) do grupo intervenção: 28,9 (6,2).  |
| Intervenção:          | Grupo intervenção (n=46): A dieta da fórmula do grupo de estudo (Oxepa, Ross Laboratories, Chicago) diferiu da dieta do grupo controle apenas na composição lipídica (GLA suplementar e EPA) e no nível de antioxidantes.<br><br>O conteúdo calórico (1,5 kcal/ml) e nitrogenado eram idênticos. A via de administração para todos os participantes foi enteral, contínua, com sonda na posição gástrica, jejunal e duodenal.   |
| Comparador            | Grupo controle (n=49): dieta pronta para consumo, rica em gordura, fórmula enteral com baixo teor de carboidratos (Pulmo-care Ross Laboratories).   |
| Desfechos             | Desfecho primário: oxigenação (medição dos gases sanguíneos arteriais) e mecânica respiratória avaliados nos dias 4, 7 e 14: Desfechos secundário: 1) Duração da ventilação mecânica; 2) Tempo de internação na UTI; 3) Mortalidade hospitalar.   |
| Tipo de estudo        | Unicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado, estudo não cego. Duração do estudo: fevereiro de 2002 a agosto de 2003.  |
| Resultados principais | - Nos dias 4 e 7, os pacientes que receberam a dieta EPA GLA apresentaram resultados significativos melhora na oxigenação (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , 317,3 99,5 vs. 214,3 56,4 e 296,5 165,3 vs. 236,3 79,8, respectivamente; p < 0,05);<br><br>- A conformidade foi significativamente maior no grupo EPA GLA observado no dia 7 (55,1 46,5 vs. 35,2 20,0 mL/mbar, p < 0,05);<br><br>- Uma diferença significativa foi encontrada no tempo de ventilação (p < 0,04) a favor do grupo EPA GLA. |
| Conclusões            | Em pacientes com LPA, uma dieta enriquecida com EPA GLA pode ser benéfica para trocas gasosas, respiratórias, dinâmica e requisitos para ventilação mecânica.   |

Fonte: elaborada pela autora, 2024.

**Quadro 5** - Extração de dados quantitativos do estudo incluído (Singer et al., 2006).

| <b>DURAÇÃO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA (horas)</b> |    |    |          |     |    |             |      |      |          |      |    |             |                   |    |          |      |    |             |      |    |          |      |    |
|---|----|----|----------|-----|----|-------------|------|------|----------|------|----|-------------|-------------------|----|----------|------|----|-------------|------|----|----------|------|----|
| Dia 1   |    |    |          |     |    | Dia 4       |      |      |          |      |    | Dia 7       |                   |    |          |      |    | Dia 14      |      |    |          |      |    |
| Intervenção                                   |    |    | Controle |     |    | Intervenção |      |      | Controle |      |    | Intervenção |                   |    | Controle |      |    | Intervenção |      |    | Controle |      |    |
| Média   | DP | n  | Média    | DP  | N  | Média       | DP   | n    | Média    | DP   | N  | Média       | DP                | N  | Média    | DP   | N  | Média       | DP   | n  | Média    | DP   | n  |
| 24.0  | 0  | 44 | 23.6     | 3.0 | 48 | 89.6        | 0    | 44   | 90.9     | 14.7 | 47 | 160.4       | 15.2 <sup>a</sup> | 34 | 166.8    | 5.2  | 40 | 279.2       | 58.2 | 24 | 293.2    | 53.9 | 35 |
| <b>TEMPO DE INTERNAÇÃO NA UTI (horas)</b>     |    |    |          |     |    |             |      |      |          |      |    |             |                   |    |          |      |    |             |      |    |          |      |    |
| Dia 1   |    |    |          |     |    | Dia 4       |      |      |          |      |    | Dia 7       |                   |    |          |      |    | Dia 14      |      |    |          |      |    |
| Intervenção                                   |    |    | Controle |     |    | Intervenção |      |      | Controle |      |    | Intervenção |                   |    | Controle |      |    | Intervenção |      |    | Controle |      |    |
| Média   | DP | n  | Média    | DP  | N  | Média       | DP   | n    | Média    | DP   | N  | Média       | DP                | N  | Média    | DP   | N  | Média       | DP   | n  | Média    | DP   | n  |
| 24.0  | 0  | 44 | 23.6     | 2.4 | 48 | 90.8        | 16.0 | 44   | 93.6     | 11.4 | 47 | 163.0       | 11.6              | 34 | 165.7    | 8.8  | 40 | 290.8       | 54.8 | 24 | 299.0    | 51.5 | 35 |
| <b>MORTALIDADE HOSPITALAR</b>                 |    |    |          |     |    |             |      |      |          |      |    |             |                   |    |          |      |    |             |      |    |          |      |    |
| Dia 14  |    |    |          |     |    |             |      |      |          |      |    | Dia 28      |                   |    |          |      |    | Dia 90      |      |    |          |      |    |
| Intervenção                                   |    |    |          |     |    | Controle    |      |      |          |      |    | Intervenção |                   |    | Controle |      |    | Intervenção |      |    | Controle |      |    |
| NA  |    | %  |          | N   |    | NA          |      | %    |          | N    |    | NA          | %                 | N  | NA       | %    | N  | NA          | %    | n  | NA       | %    | n  |
| 20  |    | 37 |          | 46  |    | 17          |      | 34.7 |          | 49   |    | 13          | 28.3              | 46 | 28       | 57.1 | 49 | 22          | 47,8 | 24 | 23       | 46,9 | 26 |

**Legenda:** DP – Desvio Padrão; n – Número de Participantes; NA - Número Absoluto. **Fonte:** elaborada pela autora, 2024.

**Figura 2.** Figura Sumário da qualidade metodológica do estudo para o risco de viés.

| ESTUDO              | DESFECHOS                      | D1  | D2  | D3  | D4  | D5  | Overall Geral   |
|---------------------|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| Singer et al., 2006 | Duração da Ventilação Mecânica |  |  |  |  |  |  |
|                     | Tempo de Internação na UTI     |  |  |  |  |  |  |
|                     | Mortalidade hospitalar         |  |  |  |  |  |  |

**Domínios**

D1: Viés decorrente do processo de randomização;  
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas;  
D3: Viés devido à falta de dados de desfecho;  
D4: Viés na medição do desfecho;  
D5: Viés na seleção do desfecho relatado.

**Julgamento**

Baixo risco de viés



Algumas preocupações



Alto risco de viés

**Fonte:** elaborada pela autora, 2024.

## 7 DISCUSSÃO

O uso de fórmulas imunomoduladoras em pacientes críticos com excesso de peso pode ser de grande relevância, dado o aumento da prevalência de obesidade e suas implicações para a saúde (World Obesity Federation, 2023; Brasil, 2021). Pacientes críticos com excesso de peso enfrentam desafios adicionais, incluindo uma resposta inflamatória exacerbada e maior risco de complicações (Schetz *et al.*, 2019). Esta condição metabólica eleva o risco nutricional, pois esses pacientes têm 1,5 vezes mais probabilidade de desenvolver desnutrição (Castro *et al.*, 2023). Isso se deve à maior mobilização de proteínas e à diminuição da função muscular observadas nesses indivíduos (Preiser *et al.*, 2014; Lheureux; Preiser, 2017; Sharma; Mogensen; Robinson, 2019). Diante disso, é crucial investigar intervenções nutricionais que possam melhorar os desfechos clínicos em pacientes obesos críticos.

Apesar da relevância deste tema, não existem protocolos de estudos, revisões sistemáticas ou metanálises específicas que avaliem o uso de imunomoduladores em pacientes críticos com excesso de peso. A revisão sistemática realizada encontrou uma lacuna na literatura sobre pacientes críticos com excesso de peso, evidenciada pela inclusão de apenas um estudo que atendeu aos critérios de elegibilidade. Esse resultado destaca a necessidade urgente de mais pesquisas delineadas adequadamente nessa área, e também permite uma análise detalhada e crítica dos dados disponíveis provenientes do estudo incluído.

O estudo incluído foi um ensaio unicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado e aberto, no qual tanto os pesquisadores quanto os participantes estavam cientes da alocação da intervenção (Pontes-Arruda *et al.*, 2006). Ensaio sem cegamento em terapia intensiva podem superestimar os efeitos do tratamento em determinadas situações (Pitre *et al.*, 2023), como evidenciado pela estimativa de efeito de intervenção maior para mortalidade em comparação com ensaios cegos (Martin *et al.*, 2021).

Vários estudos investigaram os efeitos de uma fórmula enteral enriquecida com ácidos graxos ômega-3, ácido  $\gamma$ -linolênico (GLA) e antioxidantes em pacientes críticos e suas subpopulações. Os resultados desses estudos corroboram com os achados de Pontes-Arruda e colaboradores (2006), que relataram menor taxa de

mortalidade, melhor oxigenação, menos dias de ventilação mecânica, menor tempo de internação na UTI e menor disfunção de órgãos em pacientes com sepse grave e choque séptico Rai e colaboradores (2011) e Shirai e colaboradores (2015) também observaram melhorias na oxigenação e menor tempo de internação na UTI em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). No entanto, Grau-Carmona e colaboradores (2011), que usaram a mesma fórmula enteral enriquecida, encontraram apenas redução no tempo de internação na UTI, sem evidências de melhorias adicionais na oxigenação, contrastando com os benefícios observados no estudo incluído.

O estudo de Ibrahim e colaboradores (2018), que avaliou a fórmula enteral enriquecida com ômega-3 (EPA + DHA) comparada à fórmula enteral padrão em 110 pacientes sépticos gravemente doentes, demonstrou benefícios em termos de menores contagens de leucócitos e níveis de proteína C-reativa, além de maior número de dias sem falência de órgãos e estabilidade hemodinâmica. O escore SOFA e a duração da internação na UTI também foram inferiores.

O ácido  $\gamma$ -linolênico, também conhecido como GLA (Ácido Gama Linolênico), é um ácido graxo classificado como ômega-6 (Ferreira, 2022). Assim como os ácidos graxos ômega-3, os ômega-6 são considerados essenciais, o que significa que devem ser obtidos através da dieta, pois o organismo não é capaz de sintetizá-los (Santos *et al.*, 2013). As principais fontes alimentares de GLA são os óleos extraídos de sementes de primula (*Oenothera biennis L.*), borragem (*Borago officinalis L.*) e groselha negra (*Ribes nigrum L.*). Embora esses óleos não sejam comuns na dieta diária, podem ser consumidos na forma de suplementos dietéticos. Após analisar diversos estudos *in vitro* e *in vivo*, Kapoor (2020) concluiu que o GLA tem efeitos positivos na função imunológica. Portanto, a administração dietética de óleos ricos em GLA pode ser uma estratégia eficaz para modulação imunológica.

Diversos ensaios clínicos randomizados controlados têm investigado o impacto da imunonutrição em pacientes críticos utilizando fórmulas enterais enriquecidas com nutrientes imunomoduladores, como ácidos graxos ômega-3, arginina e glutamina. Chao e colaboradores (2021) observaram melhorias na tolerância alimentar e no estado imunológico em pacientes com doenças neurológicas graves, com aumento de linfócitos T CD4+ e interferon- $\gamma$ , e redução de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , interleucina IL-6, IL-8 e IL-10. Rai e

colaboradores (2017) demonstraram que pacientes com traumatismo cranioencefálico, em uso de fórmula imunomoduladora, apresentaram redução significativa de IL-6 e aumento nos níveis de glutatona e proteína total, sugerindo benefícios antioxidantes e melhora da resposta inflamatória.

Nesse contexto, Souza e colaboradores (2023) conduziram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar o impacto das fórmulas imunomoduladoras em pacientes críticos. Apesar de alguns estudos demonstrarem redução no tempo de internação na UTI, redução na ocorrência de sepse e choque séptico, e diminuição da taxa de infecções, a maioria dos estudos não mostrou diferenças significativas entre os grupos suplementados e os grupos controle, sugerindo uma ausência de evidências robustas para a prática de uso de imunonutrientes em pacientes críticos.

Vale ressaltar que os principais motivos de exclusão dos estudos na presente revisão foram a ausência de informações sobre o IMC, a presença de imunomoduladores nas fórmulas de controle e intervenção, e a combinação de terapia nutricional enteral e parenteral. A presença de imunomoduladores em ambas as fórmulas impossibilita a avaliação isolada do efeito dos componentes específicos investigados. Adicionalmente, a utilização concomitante de modalidades de terapia nutricional pode introduzir variáveis adicionais que complicam a interpretação dos resultados. Revisões sistemáticas e metanálises, como as conduzidas por Liang e colaboradores (2024), Malekahmadi e colaboradores (2022), Koekkoek, Panteleon e Van Zanten (2019), Langlois e colaboradores (2019), e Dushianthan e colaboradores (2019), apresentam essas limitações, pois incluem estudos que utilizam fórmulas controle e intervenção contendo imunomoduladores, além da utilização concomitante de terapias nutricionais enteral e parenteral. Esses estudos sublinham a necessidade de delineamentos metodológicos mais rigorosos que permitam a avaliação clara e isolada dos efeitos dos componentes específicos das fórmulas nutricionais imunomoduladoras.

Entre as limitações do estudo incluído, destaca-se o alto risco de viés, que compromete a validade interna dos resultados. Além disso, a inclusão de apenas um estudo limita a abrangência das conclusões e enfraquece a base de evidências para a tomada de decisão. Vale ressaltar que a heterogeneidade da população crítica da UTI representa um desafio significativo, dificultando a generalização dos achados.

Adicionalmente, a variabilidade nas fórmulas utilizadas entre os estudos, com diferentes dosagens e composições de nutrientes imunomoduladores e antioxidantes, impede uma comparação direta e robusta.

Os pontos fortes dessa revisão sistemática de ensaios controlados, incluem a elaboração e publicação de um protocolo de pesquisa, desenvolvimento de estratégias buscas de alta sensibilidade, buscas nas principais bases de dados eletrônicas, além dos sites de registros de ensaios clínicos a fim de verificar os estudos relacionados ao tema que se encontram em andamento para atualizações futuras.

Ademais, a condução do estudo baseou-se em diretrizes metodológicas rigorosas, como as recomendadas pela colaboração Cochrane, e contou com a participação de três revisores em todas as etapas, fortalecendo a confiabilidade dos procedimentos adotados. Este é o primeiro estudo focado nesta população específica de pacientes críticos com excesso de peso, fornecendo uma base inicial para futuras pesquisas. Os achados deste estudo podem orientar a condução de novos ensaios clínicos randomizados, bem delineados, que poderão oferecer recomendações clínicas mais sólidas e baseadas em evidências. Assim, apesar das limitações, este estudo representa um avanço importante na investigação do uso de fórmulas imunomoduladoras em pacientes críticos. A continuidade das pesquisas nesta área é essencial para consolidar o conhecimento e promover a implementação de intervenções nutricionais eficazes na prática clínica. Entretanto, condução de ensaios clínicos randomizados (ECRs) em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) apresenta uma série de dificuldades que limitam a capacidade desses estudos em gerar evidências conclusivas. Entre as principais dificuldades está o poder estatístico insuficiente, com muitos estudos falhando em detectar benefícios significativos das intervenções, especialmente quando a mortalidade é usada como desfecho primário. Esse cenário é agravado pela definição de efeitos de tratamento irrealistas, o que compromete a detecção de diferenças significativas (Harhay *et al.*, 2014).

Esses estudos frequentemente focam na mortalidade, um desfecho importante, mas que exige grandes amostras e pode não captar intervenções que reduzem a morbidade ou que apresentam efeitos adversos menores. Além disso, os ECRs convencionais são inflexíveis, com poucas análises provisórias e critérios

rígidos para interrupção, o que limita a detecção precoce de benefícios ou danos (Granholm *et al.*, 2022).

A heterogeneidade dos pacientes internados em UTIs e a complexidade na definição de doenças e síndromes específicas tornam difícil discriminar entre terapias benéficas e aquelas que podem ser prejudiciais (Vincent *et al.*, 2010). Essa variabilidade clínica, aliada à dificuldade de recrutamento de pacientes, contribui para amostras insuficientes, afetando a robustez das conclusões alcançadas (Krutsinger *et al.*, 2020).

Além do descrito, a realização de pesquisas em UTIs enfrenta desafios científicos e éticos complexos, considerando a vulnerabilidade dos participantes, que frequentemente não possuem a capacidade de fornecer consentimento informado, ou cujos representantes legais podem não ter a autoridade ou compreensão necessárias. Isso exige que os pesquisadores adotem rigor ético na elaboração e condução de estudos, assegurando que o consentimento seja devidamente informado e que as intervenções sejam claramente justificadas (Flanagan; Philpott; Strosberg, 2011).

Outro fator complicador é a escolha e a definição dos desfechos. A falta de padronização na operacionalização da morte e no manejo de dados ausentes introduz variações significativas que dificultam a comparação entre estudos e a interpretação dos resultados (Granholm *et al.*, 2022). Em consequência, a aplicabilidade prática dos achados clínicos se torna limitada, refletindo as complexidades inerentes ao ambiente de UTI e a variabilidade dos pacientes (Vincent *et al.*, 2010).

A maioria dos ECRs em cuidados intensivos compara apenas duas intervenções, o que, embora às vezes apropriado, pode simplificar excessivamente os estudos, especialmente quando as opções são escolhidas mais por conveniência do que por relevância clínica. Além disso, muitas vezes os ECRs utilizam estimativas de tamanho de efeito excessivamente otimistas, resultando em estudos capazes de detectar apenas efeitos muito grandes, mas incapazes de confirmar ou refutar efeitos menores, porém clinicamente importantes. Isso frequentemente leva a resultados inconclusivos, onde a falta de evidência é erroneamente interpretada como ausência de efeito (Granholm *et al.*, 2022).

A seleção do grupo controle em estudos de UTIs é desafiadora devido à variabilidade nas intervenções e cuidados ajustados aos pacientes, o que pode comprometer o poder estatístico e a validade científica dos resultados. Embora a padronização dos tratamentos possa melhorar a robustez do estudo, pode também limitar a aplicabilidade dos achados na prática clínica. É crucial equilibrar considerações éticas, como valor clínico e proteção dos participantes, para garantir a condução ética e científica dos ensaios (Flanagan; Philpott; Strosberg, 2011).

Os desafios se intensificam em ensaios multicêntricos, onde a variabilidade entre centros e a necessidade de coordenação e padronização de procedimentos adicionam camadas de complexidade metodológica. Essa diversidade de práticas e protocolos entre os centros participantes pode introduzir vieses que afetam a validade dos resultados (Weir *et al.*, 2020).

O planejamento e a execução desses estudos são demorados e caros, com pouca reutilização da infraestrutura e falta de coordenação entre estudos, o que aumenta o risco de ensaios concorrentes. Mesmo quando conclusivos, a implementação dos resultados na prática clínica pode ser lenta e trabalhosa (Granholm *et al.*, 2022).

A condução de ECR em UTIs enfrenta desafios significativos, como a heterogeneidade das condições clínicas e complicações logísticas que dificultam a obtenção de resultados robustos (Maslove *et al.*, 2017). Os principais desafios para melhorar esse tipo de estudo incluem complexidades logísticas e regulatórias em ensaios maiores, dificuldades na padronização e metanálise devido a diferenças entre estudos, e a impraticabilidade de programas de pesquisa completos em situações de emergência. Além disso, o uso de resultados além da mortalidade pode complicar a análise e interpretação dos dados, enquanto métodos bayesianos podem aumentar a complexidade e a necessidade de educação adicional. Ensaio adaptativos e de plataforma enfrentam desafios metodológicos e financeiros, com uma estrutura regulatória menos desenvolvida e a necessidade de planejamento cuidadoso para evitar adaptações impróprias. A falta de uma "linha de chegada" clara nos testes de plataforma pode inicialmente estressar o pessoal envolvido" (Granholm *et al.*, 2022).

## **8 CONCLUSÃO**

Uma vez que o estudo incluído apresenta alto risco de viés e a qualidade da evidência é baixa, não é possível determinar o real efeito da fórmula imunomoduladora para a população estudada. Recomenda-se que novos ensaios clínicos randomizados, conduzidos com tamanhos amostrais mais representativos e alto rigor metodológico, sejam realizados nesta população específica.

## REFERÊNCIAS

- AANANDHI, V.; JOHN, M. R. Enteral/oral glutamine supplementation in patients following surgery and accidental injury. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, p. 477-479, 2017.
- ANDERSON, M. R.; SHASHATY, M. GS. Impact of obesity in critical illness. *Chest*, v. 160, n. 6, p. 2135-2145, 2021.
- APOSTOLOPOULOS, V. *et al.* The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. **Nutrition Food Research**, v.00, p. 1–15, 2015.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Posicionamento sobre o Tratamento Nutricional do Sobrepeso e da Obesidade**. 1. ed. São Paulo: ABESO, 2022.
- ATKINSON, S.; SIEFFERT, E.; BIHARI, D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. **Critical care medicine**, v. 26, n. 7, p. 1164-1172, 1998.
- AUNE, D. *et al.* BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. **BMJ**, p. i2156, 4 maio 2016.
- BARBOSA, F. T. *et al.* Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 69, p. 299-306, 2019.
- BASTIAN, L. *et al.* Clinical effects of supplemental enteral nutrition solution in severe polytrauma. **Der Unfallchirurg**, v. 101, n. 2, p. 105-114, 1998.
- BEALE, R. J. *et al.* Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. **Critical care medicine**, v. 36, n. 1, p. 131-144, 2008.
- Biblioteca virtual da Saude (BVS). **Tutorial de Pesquisa: Operadores booleanos - AND, OR, AND NOT**. 2024. Disponível em: <<http://revistas-hisa.bvs.br/help/operadores.htm>>. Acesso em: 22 jan. 2024.
- BOTTONI, A. *et al.* Cirurgia e trauma. In: Cuppari L. *Nutrição clínica no adulto*. Barueri: **Manole**; 2014. p. 479-506.
- BOWER, R. H. *et al.* Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a

multicenter, prospective, randomized, clinical trial. **Critical care medicine**, v. 23, n. 3, p. 436-449, 1995.

BRASIL. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: [https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622\\_Diretriz\\_Revisao\\_Sistematica\\_2021.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistematica_2021.pdf), p. 1-94, 2020.**

BRASIL. **Excesso de peso e obesidade**. Ministério da Saúde. 2021. Atualizado em 19 abr. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/promocao-da-saude/excesso-de-peso-e-obesidade> >. Acesso em: 22 jan. 2024.

BRASIL. **Ministério da Saúde aumenta valor para custeio de UTIs**. Ministério da Saúde. 2022. Atualizado em 18 jan. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/janeiro/ministerio-da-saude-aumenta-valor-para-custeio-de-utis>. Acesso em: 22 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2023**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023. Brasília, DF: MS, 2023.

BROWN, R. O. *et al.* Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 14, n. 3, p. 314-320, 1994.

CANDER, B. *et al.* Effects of glutamine in critical illness. **Saudi Med J**, v. 26, n.6 p.969-73. 2005.

CAPARRÓS, T.; LOPEZ, J.; GRAU, T. Early Enteral Nutrition in Critically Ill Patients With a High-Protein Diet Enriched with Arginine, Fiber, and Antioxidants Compared With a Standard High-Protein Diet. The Effect on Nosocomial Infections and Outcome. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 25, n. 6, p. 299-309, 2001.

CASTRO, M. G. *et al.* Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente Grave. **BRASPEN Journal**, v. 38, n. 2, Supl 2, p. 0-0, 2023.

CAVALCANTE, A. A. M. *et al.* Enteral nutrition supplemented with L-glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome due to pulmonary infection. **Nutrition**, v. 28, n. 4, p. 397-402, 2012.

CHAO, K. *et al.* Beneficial effect of immune-enhanced enteral nutrition on immune function in patients with severe neurological diseases: a single-center randomized controlled trial. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 685422, 2021.

CHAVES; MELLO-FARIAS – ISBN 978-85-7192-387-4. **Bioquímica Básica em Imagens - um guia para a sala de aula**. Copyright. 2008. Universidade Federal de Pelotas. Instituto de Química e Geociências Departamento de Bioquímica.

CHUNTRASAKUL, C. *et al.* Comparison of a immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. **JOURNAL-MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND**, v. 86, n. 6, p. 552-561, 2003.

COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. **Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença**. Barueri: Manole, 2020.

CONEJERO, R. *et al.* Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. **Nutrition**, v. 18, n. 9, p. 716-721, 2002.

Conselho Federal de Medicina. **Resolução nº 2.271, de 14 de fevereiro de 2020**. Define as unidades de terapia intensiva e unidades de cuidado intermediário conforme sua complexidade e nível de cuidado, determinando a responsabilidade técnica médica, as responsabilidades éticas, habilitações e atribuições da equipe médica necessária para seu adequado funcionamento. Diário Oficial de União. Brasília, p. 90, 23 abr 2020. Seção 1.

CRUZAT, V. *et al.* Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1564, 2018.

CRUZAT, V. F.; PETRY, É. R.; TIRAPEGUI, J. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. **Revista Brasileira de medicina do Esporte**, v. 15, p. 392-397, 2009.

DA VIGILÂNCIA ALIMENTAR, Norma Técnica. Nutricional–SISVAN. **Orientações básicas para a coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde**, 2004.

DHALIWAL, R. *et al.* The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 29, n. 1, p. 29-43, 2014.

DHALIWAL, R. *et al.* The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 29, n. 1, p. 29-43, 2014.

DHALIWAL, R. *et al.* The Canadian Critical Care Nutrition Guidelines in 2013. **ASPEN**, 2014.

DI ANGELANTONIO, E. *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. **The Lancet**, v. 388, n. 10046, p. 776–786, ago. 2016.

DICKERSON, R. N. *et al.* Obesity and critical care nutrition: current practice gaps and directions for future research. **Critical Care**, v. 26, n. 1, p. 283, 2022.

DICKERSON, R. N.; PATEL, J. J.; MCCLAIN, C. J. Protein and calorie requirements associated with the presence of obesity. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, p. 86S-93S, 2017.

DOSSO, B. *et al.* Impact of rs174537 on critically ill patients with acute lung injury: a secondary analysis of the OMEGA randomized clinical trial. **Current Developments in Nutrition**, v. 4, n. 10, p. nzaa147, 2020.

DROVER, J. W. *et al.* Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 212, n. 3, p. 385-399e1, 2011.

DUSHIANTHAN, A. *et al.* Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2019.

EFREMOV, S. *et al.* Standard vs. calorie-dense immune nutrition in haemodynamically compromised cardiac patients: a prospective randomized controlled pilot study. **Nutrients**, v. 9, n. 11, p. 1264, 2017.

ELMOKADEM, E. M. *et al.* Clinical outcome study of critically-ill septic patients given taurine supplemented enteral nutrition. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 8, p. 3544, 2015.

FALCAO, A.I.S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J.E. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. **Clinical Science**, v. 106, n. 3, p. 287-292, 2004.

FEGURI, G. R. *et al.* Benefits of fasting abbreviation with carbohydrates and omega-3 infusion during CABG: a double-blind controlled randomized trial. **Brazilian journal of cardiovascular surgery**, v. 34, n. 2, p. 125-135, 2019.

FEITOSA, C.M.A; DAMASCENO, C.V.X; VASCONCELOS, V.M.S. Recomendação de arginina na terapia nutricional de pacientes queimados: aspectos atuais. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 16, n. 3, p. 194-199, 2017.

FERREIRA, C. B. T. Diretrizes metodológicas: Elaboração de diretrizes clínicas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. 2, p. 165-166, 2016.

FERREIRA. **ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO NA SUPLEMENTAÇÃO HUMANA: REVISÃO DE ESCOPO**. 2022. Tese.

FLANAGAN, B. M.; PHILPOTT, S.; STROSBERG, M. A. Protecting participants of clinical trials conducted in the intensive care unit. **J. Intensive Care Med.**, v. 26, n. 4, p. 237-249, 2011.

FLEGAL, K. M. *et al.* Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. **JAMA**, v. 309, n. 1, p. 71, 2 jan. 2013.

GADEK, J. E. *et al.* Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical care medicine**, v. 27, n. 8, p. 1409-1420, 1999.

GALBÁN, C. *et al.* An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. **Critical care medicine**, v. 28, n. 3, p. 643-648, 2000.

GAO, L.; ZHANG, M.; ZHOU, X. The effect of early enteral nutrition combined with anti-infection intervention on gut bacteria translocation-related infections in patients with severe traumatic brain injury. **Int J Clin Exp Med**, v. 13, n. 7, p. 5130-5137, 2020.

GARREL, D. *et al.* Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. **Critical care medicine**, v. 31, n. 10, p. 2444-2449, 2003.

GHANIM, H. *et al.* Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. **Circulation**, v. 110, n.12, 2004.

GIANNICHI, B. *et al.* The projected economic burden of non-communicable diseases attributable to overweight in Brazil by 2030. **Public Health**, v. 230, p. 216-222, 2024.

GOOSSENS, C. *et al.* Proliferation and differentiation of adipose tissue in prolonged lean and obese critically ill patients. **Intensive care medicine experimental**, v. 5, p. 1-15, 2017.

GRANHOLM, A. *et al.* Patient-important outcomes other than mortality in recent ICU trials: protocol for a scoping review. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 65, n. 7, p. 1002-1007, 2021.

GRANHOLM, A. *et al.* Randomised clinical trials in critical care: past, present and future. **Intensive Care Med.**, p. 1-15, 2022.

GRAU-CARMONA, T. *et al.* Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. **Clinical Nutrition**, v. 30, n. 5, p. 578-584, 2011.

GREGOR, M.F.; HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual Review of Immunology**, n.29, p. 415-45, 2011.

GRIMBLE, R. F. Nutritional modulation of immune function. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 60, n. 3, p. 389-397, 2001.

HALL, J. C. *et al.* A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. **Intensive care medicine**, v. 29, p. 1710-1716, 2003.

HARHAY, M. O. *et al.* Outcomes and statistical power in adult critical care randomized trials. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 189, n. 12, p. 1469-1478, 2014.

HEYLAND, D. *et al.* A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 16, p. 1489-1497, 2013.

HEYLAND, D. K. *et al.* Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, n. 4, p. 401-409, 2015.

HEYLAND, D. K. *et al.* Should immunonutrition become routine in critically ill patients?: A systematic review of the evidence. **Jama**, v. 286, n. 8, p. 944-953, 2001.

HIGGINS, J. P. *et al.* **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, JohnWiley & Sons. 2019.

HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v.444, n.7121, p.860-867, 2006.

IBRAHIM, E. S. Enteral nutrition with omega-3 fatty acids in critically ill septic patients: A randomized double-blinded study. **Saudi Journal of Anaesthesia**, v. 12, n. 4, p. 529-534, 2018.

IM, D. Omega-3 fatty acids in anti-inflammation (pro-resolution) and GPCRs. **Progress in Lipid Research**, v.51, n.3, p.232–2375, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde: 2019 - Volume 2: atenção primária à saúde e informações antropométricas**. Rio de Janeiro, IBGE: 2020. p.37-38.

JONES, C.; PALMER, TE A.; GRIFFITHS, R. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. **Nutrition**, v. 15, n. 2, p. 108-115, 1999.

JUNIOR, J. R. D. **SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA E DESEMPENHO AERÓBICO: IMPLICAÇÕES PARA A PRESCRIÇÃO DO TREINAMENTO**. tese. 2015.

KAGAN, I. *et al.* Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study. **Intensive care medicine**, v. 41, p. 460-469, 2015.

KAPOOR, R.; NAIR, H. Gamma linolenic acid: sources and functions. **Bailey's Industrial Oil and Fat Products**, p. 1-45, 2020.

KIEFT, H. *et al.* Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. **Intensive care medicine**, v. 31, p. 524-532, 2005.

KOEKKOEK, W. K.; PANTELEON, V.; VAN ZANTEN, A. RH. Current evidence on  $\omega$ -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. **Nutrition**, v. 59, p. 56-68, 2019.

- KRUTSINGER, D. C. *et al.* A randomized controlled trial of behavioral nudges to improve enrollment in critical care trials. **Ann. Am. Thorac. Soc.**, v. 17, n. 9, p. 1117-1125, 2020.
- KUMAR, S. *et al.* Effect of oral glutamine administration on oxidative stress, morbidity and mortality in critically ill surgical patients. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 2, p. 70, 2007.
- LANDS, W.E. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. **FASEBJ**, v.6, n.8, p.2530–2536, 1992.
- LANGLOIS, P. L. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Nutrition**, v. 61, p. 84-92, 2019.
- LANGOUICHE, L. *et al.* Alterations in adipose tissue during critical illness: an adaptive and protective response?. **Critical Care**, v. 14, p. 1-1, 2010.
- LEE, S. PS *et al.* Effect of altering dietary n-6: n-3 PUFA ratio on cardiovascular risk measures in patients treated with statins: a pilot study. **British journal of nutrition**, v. 108, n. 7, p. 1280-1285, 2012. 2012.
- LEV, S.; KAGAN, I.; SINGER, P. Nutritional supplements in critically ill patients. **Nutrition in Critical Care**, p., 2014.
- LHEUREUX, O.; PREISER, J.C. Role of nutrition support in inflammatory conditions. **Nutrition in clinical practice**, v. 32, n. 3, p. 310-317, 2017.
- LI, S. *et al.* Impact of obesity on intensive care unit outcomes in older patients with critical illness: A cohort study. **Plos one**, v. 19, n. 2, p. e0297635, 2024.
- LIANG, B. *et al.* Glutamine enteral therapy for critically ill adult patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials and trial sequential analysis. **Clinical Nutrition**, v. 43, n. 1, p. 124-133, 2024.
- LINECKER, M. *et al.* A randomized, double-blind study of the effects of omega-3 fatty acids (Omegaven™) on outcome after major liver resection. **BMC gastroenterology**, v. 15, p. 1-6, 2015.
- LIU, W. Q.; CHEN, X. Y.; HUANG, C. H. Effect of enteral nutrition support on immune function in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing mechanic ventilation. **Chin. J. Clin. Nutr.**, v. 15, n. 5, p. 285-288, 2007.
- LOMBA, M.L. Artigo **Os nucleotídeos e o aleitamento infantil**. Maria de Lourdes Lomba. 2004.
- LORENZO, A. *et al.* Why primary obesity is a disease? **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, 22 maio 2019.

LYRA, M. M. F. *et al.* **Imunonutrição em câncer de cabeça e pescoço: efeitos clínicos e nutricionais.** Tese. 2020.

MAHMOUD, W. H. *et al.* Effect of immune-enhancing diets on the outcomes of patients after major burns. **Annals of burns and fire disasters**, v. 27, n. 4, p. 192, 2014.

MALEKAHMADI, M. *et al.* Effect of enteral immunomodulatory nutrition formula on mortality and critical care parameters in critically ill patients: A systematic review with meta-analysis. **Nursing in critical care**, v. 27, n. 6, p. 838-848, 2022.

MANCINI, M.C. **Surto de covid-19 em pessoas com obesidade: entendendo o**

MANCINI, M.C. Surto de covid-19 em pessoas com obesidade: entendendo o porquê. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). 2020.

MARIĆ, N. *et al.* Effects of omega-3 enriched enteral feeding in mechanically ventilated septic patients. In: **Croatian International Symposium on Intensive Care Medicine.** 2012. p. 2.

MARIMUTHU, K. *et al.* A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. **Annals of surgery**, v. 255, n. 6, p. 1060-1068, 2012.

MARTIN, C.A. *et al.* Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**, v.19, n.6, p.761-770, 2006.

MARTIN, G. *et al.* Association Between Lack of Blinding and Mortality Results in Critical Care Randomized Controlled Trials: A Meta-Epidemiological Study\*. **Critical Care Medicine**, 49, 1800 - 1811. 2021.

MARTON, S. *et al.* Effect of glutamine in patients with esophagus resection. **Diseases of the Esophagus**, v. 23, n. 2, p. 106-111, 2010.

MASLOVE, D. M. *et al.* A path to precision in the ICU. **Crit. Care**, v. 21, p. 1-9, 2017.

MCCLAVE, S. A. *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 40, n. 2, p. 159-211, 2016.

MENDEZ, C. *et al.* Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 42, n. 5, p. 933-941, 1997.

MESEJO, A. *et al.* Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 295-305, 2003.

MOISEY, L. L. *et al.* Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. **Critical care**, v. 17, p. 1-8, 2013.

MRAZ, M; HALUZIK, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. R113–R127, 2014.

NAKAMURA, K. *et al.*  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate, arginine, and glutamine complex on muscle volume loss in critically ill patients: a randomized control trial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 2, p. 205-212, 2020.

NILSON, E. A. F. *et al.* Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. e32, 2020.

NUTRIÇÃO COMPLETA: Aspectos fundamentais e novas tendências. **Nutrição**, v. 1, n. 1, p. 22-27, 2021.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **Obesidade e sobrepeso**. Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 21 abr. 2022.

OSLAND, E. *et al.* Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 1, p. 53-69, 2014.

OUZZANI M., HAMMADY H., FEDOROWICZ Z., ELMAGARMID A. Rayyan — um aplicativo web e móvel para revisões sistemáticas. **Syst Rev**. 2016; 5(1): 210.

PACHT, E. R. *et al.* Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical care medicine**, v. 31, n. 2, p. 491-500, 2003.

PAGE, M.J *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. 2021;372:n71.

PAOLINI JB, MANCINI J, GENESTAL M, GONZALEZ H, MCKAY RE, SAMII K, *et al.* Predictive value of abdominal obesity vs. body mass index for determining risk of intensive care unit mortality. **Crit Care Med**. 2010;38(5):1308-14.

PATEL J.J, ROSENTHAL MD, MILLER KR, CODNER P, KIRALY L, MARTINDALE RG. The critical care obesity paradox and implications for nutrition support. **Curr Gastroenterol Rep**. 2016;18(9):45.

PATEL, J. J. *et al.* When is it appropriate to use arginine in critical illness?. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 31, n. 4, p. 438-444, 2016.

PELÁEZ, R. B. *et al.* Farmaconutrición en el paciente grave. **Nutrición Hospitalaria**, v. 32, n. 2, p. 478-486, 2015.

PÉREZ, C. *et al.* Inmunonutrición, evidencias y experiencias. **Nutricion hospitalaria**, v. 40, n. 1, p. 186-199, 2023.

PETERS, E. G. *et al.* Perioperative lipid-enriched enteral nutrition versus standard care in patients undergoing elective colorectal surgery (SANICS II): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 242-251, 2018.

PITRE, T. *et al.* The impact of blinding on trial results: A systematic review and meta-analysis. **Cochrane Evidence Synthesis and Methods**. 2023.

PONTES-ARRUDA, A.; ARAGÃO, A. M. A.; ALBUQUERQUE, J. D. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. **Critical care medicine**, v. 34, n. 9, p. 2325-2333, 2006.

PONTES-ARRUDA, A.I. *et al.* Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. **Critical care**, v. 15, p. 1-15, 2011.

PREISER J.C. *et al.* Metabolic response to the stress of critical illness. **Br J Anaesth**. 2014;113(6):945-954.

RAI, V. R. H. *et al.* Effects of immunonutrition on biomarkers in traumatic brain injury patients in Malaysia: a prospective randomized controlled trial. **BMC anesthesiology**, v. 17, p. 1-7, 2017.

RICE, T. W. *et al.* Enteral omega-3 fatty acid,  $\gamma$ -linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. **Jama**, v. 306, n. 14, p. 1574-1581, 2011.

RICHARD, V. *et al.* Effect of perioperative glutamine administration on C-reactive protein and liver function tests in patients undergoing hepatic resection. **Polish Journal of Surgery**, v. 86, n. 1, p. 11-16, 2014.

SACKS, G. S. Effect of Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition on Mortality in Critically Ill Patients. **Nutrition in clinical practice**, v. 26, n. 1, p. 44-47, 2011.

SANTOS, C.M. D. C.; PIMENTA, C. A. d. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências, **Revista Latino-Americana de Enfermagem** 15(3), 508–511, 2007.

SANTOS, R.D. *et al.* I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.100, n.1, supl.3, 2013.

SCHETZ, M. *et al.* Obesity in the critically ill: a narrative review. **Intensive care medicine**, v. 45, p. 757-769, 2019.

SCHMIDT, S. B. *et al.* The effect of a natural food based tube feeding in minimizing diarrhea in critically ill neurological patients. **Clinical nutrition**, v. 38, n. 1, p. 332-340, 2019.

SCHNEIDER, A. *et al.* Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. **Clinical nutrition**, v. 30, n. 5, p. 599-603, 2011.

SCHOTT, C. K.; HUANG, D. T.  $\omega$ -3 fatty acids,  $\gamma$ -linolenic acid, and antioxidants: immunomodulators or inert dietary supplements?. **JAMA**. 2012.

SCHULMAN, A. S. *et al.* Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality?. **Critical care medicine**, v. 33, n. 11, p. 2501-2506, 2005.

SETHI, J.K.; VIDAL-PUIG, A.J. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. **Journal of Lipid Research**, v.48, n.6, p.1253–1262, 2007.

SHAMSEER L. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**. 2015;350:g7647.

SHARMA, K.; MOGENSEN, K. M.; ROBINSON, M. K. Pathophysiology of critical illness and role of nutrition. **Nutrition in clinical practice**, v. 34, n. 1, p. 12-22, 2019.

SHIRAI, K. *et al.* Effect of enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. **Journal of intensive care**, v. 3, p. 1-10, 2015.

SILVA, H. F. *et al.* Efeitos da Terapia Nutricional Imunomoduladora em pacientes oncológicos que foram submetidos a cirurgias gastrointestinais: revisão de escopo. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e5811729349-e5811729349, 2022.

SILVEIRA, G. R. M. da *et al.* **Efetividade das dietas enriquecidas com imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise**. 2008.

SINGER, P. *et al.* Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. **Critical care medicine**, v. 34, n. 4, p. 1033-1038, 2006.

SINGER, P. *et al.* ESPEN practical and partially revised guideline: clinical nutrition in the intensive care unit. **Clinical Nutrition**, v. 42, n. 9, p. 1671-1689, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM), 2011. **Síndrome Metabólica**. Disponível em: <https://endocrino.org.br/sindrome-metabolica/>. Acesso em: 12 out. 2022.

SOUZA, Y. D. E. S. *et al.* Impacto do uso de imunonutrientes no desfecho clínico de pacientes críticos: uma revisão sistemática de estudos clínicos. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 18, p. e77540-e77540, 2023.

- SPINDLER-VESEL, A. *et al.* Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. **Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 31, n. 2, p. 119-126, 2007.
- STAPLETON, R. D. *et al.* A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. **Critical care medicine**, v. 39, n. 7, p. 1655-1662, 2011.
- STERNE J.A.C; SAVOVIĆ J.; PAGE M.J. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**. 2019.
- SVETIKIENE, M. *et al.* The efficacy of early postoperative enteral immunonutrition on T-lymphocyte count: A randomised control study in low-risk cardiac surgery patients. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 372-379, 2021.
- SVETIKIENE, M. *et al.* The efficacy of early postoperative enteral immunonutrition on T-lymphocyte count: A randomised control study in low-risk cardiac surgery patients. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 372-379, 2021.
- TAO, K. *et al.* Glutamine supplementation for critically ill adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2014.
- TAYLOR, B. E. *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). **Critical care medicine**, v. 44, n. 2, p. 390-438, 2016.
- THEILLA, M. *et al.* A diet enriched in eicosapentanoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the prevention of new pressure ulcer formation in critically ill patients with acute lung injury: A randomized, prospective, controlled study. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 6, p. 752-757, 2007.
- THEILLA, M. *et al.* Impact of a nutritional formula enriched in fish oil and micronutrients on pressure ulcers in critical care patients. **American Journal of Critical Care**, v. 21, n. 4, p. e102-e109, 2012.
- TIHISTA, S.; ECHAVARRÍA, E. Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acids derived from fish oil in major burn patients: A prospective randomized controlled pilot trial. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 1, p. 107-112, 2018.
- TOLEDO, D.; CASTRO, M. **Terapia nutricional em UTI**. Editora Rubio, 2015.
- VAN ZANTEN, A. RH *et al.* High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 312, n. 5, p. 514-524, 2014.
- VELASCO, N. *et al.* Influence of polymeric enteral nutrition supplemented with different doses of glutamine on gut permeability in critically ill patients. **Nutrition**, v. 17, n. 11-12, p. 907-911, 2001.

VELLOSO, L.A. The hypothalamic control of feeding and thermogenesis: implication on the development of obesity. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 165 – 76, 2006.

VINCENT, J.L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. **Crit. Care Med.**, v. 38, n. 10, p. S534-S538, 2010.

WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. In: Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 2004. volume: 2. Edição: 5. 2017.

WEIR, A. *et al.* Barriers and enablers to conducting cluster randomized control trials in hospitals: a theory-informed scoping review. **Eval. Program Plann.**, v. 80, p. 101815, 2020.

WEISS, G. *et al.* Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. **British Journal of Nutrition**, v. 87, n. S1, p. S89-S94, 2002.

WHARTON, S. *et al.* Obesity in adults: A clinical practice guideline. **Canadian Medical Association Journal**, v. 192, n. 31, p. E875–E891, 4 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [WHO]. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 13 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [WHO]. **Prevalence of obesity among adults, BMI  $\geq$  30, crude**. World Health Organization. Disponível em: <<https://apps.who.int/gho/data/view.main.REGION2480A?lang=en>>. Acesso em: 13 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva: World Health Organization, 2000.

WRIGHT, R. W. *et al.* How to write a systematic review. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 455, p. 23-29, 2007.

XIONG, W.; QIAN, K. Low-protein, hypocaloric nutrition with glutamine versus full-feeding in the acute phase in ICU patients with severe traumatic brain injury. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 703-710, 2021.

ZHANG, G.; ZOU, J. Clinical application of enteral immune nutrition for chronic obstructive pulmonary disease patients. **Zhonghua yi xue za zhi**, v. 95, n. 19, p. 1501-1504, 2015.

ZHANG, Z. C. Clinical use of enteral immune nutrition in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Medical Journal of Chinese People's Liberation Army**, p. 411-414, 2015.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ALTA SENSIBILIDADE

MEDLINE via PubMed em 25/09/23

**#1** (“Critical Care”[Mesh]) OR “Intensive Care” OR (“Critical Illness”[Mesh]) OR “Critical Illness\*” OR “Critically Ill” OR “Critical” OR “Critics” OR (“Intensive Care Units”[Mesh]) OR “Intensive Care Unit” OR “ICU” – **1,476,472 results**

**#2** (“Immunonutrition Diet”[Mesh]) OR “Immunonutrition Diet\*” OR “Immunomodulatory Diet” OR “Immunonutrient Enriched Diet\*” OR “Immunonutrition” OR “Immunomodulating Diet\*” OR “Immuno-Nutrition” OR “Immunonutrient-Enriched Diet” OR “Enriched Diet\*” OR (“Arginine”[Mesh]) OR “L-Arginine” OR “L Arginine” OR “Glutamine”[Mesh] OR “L-Glutamine” OR “L Glutamine” OR (“Nucleic Acids”[Mesh]) OR “Nucleic Acid” OR (“Enteral Nutrition”[Mesh]) OR “Enteral Feeding” OR “Tube Feeding” OR “Nutrition\* support” OR “Enterally Fed” OR “Tube-feed\*” OR “Tube Feed\*” OR (“Fatty Acids, Omega-3”[Mesh]) OR “Omega-3 Fatty Acid\*” OR “Omega 3 Fatty Acid\*” OR “n-3 Oil\*” OR “n 3 Oil\*” OR “n3 Oil” OR “n-3 Fatty Acid\*” OR “n 3 Fatty Acid\*” OR “n-3 PUFA” OR “n 3 PUFA” OR “n3 Fatty Acid\*” OR “n3 PUFA” OR “n3 Polyunsaturated Fatty Acid\*” OR “N-3 Fatty Acid\*” OR “N 3 Fatty Acid\*” OR “n-3 Polyunsaturated Fatty Acid\*” OR “n 3 Polyunsaturated Fatty Acid\*” OR “Fish Oil” OR “Omega 3” OR “Immune Enhancing Diet” - **1,882,449 results**

**#3** (“Cross Infection”[Mesh]) OR “Cross Infections” OR “Healthcare Associated Infection\*” OR “Health Care Associated Infection\*” OR “Hospital Infection\*” OR “Nosocomial Infection\*” OR (“Pneumonia”[Mesh]) OR “Pneumonias” OR “Lobar Pneumonia\*” OR “Pneumoniti\*” OR “Pulmonary Inflammation\*” OR “Lung Inflammation\*” OR (“Respiration, Artificial”[Mesh]) OR “Artificial Respiration\*” OR “Mechanical Ventilation\*” OR (“Hospitalization”[Mesh]) OR “Hospitalizations” OR (“Hospital Mortality”[Mesh]) OR “Hospital Mortalities” OR “In-Hospital Mortalit\*” OR “In-house Mortalit\*” OR “In Hospital Mortalit\*” OR “Inhospital Mortalit\*” OR “ICU length of stay” OR “Intensive Care Unit\* length of stay” OR (“C-Reactive Protein”[Mesh]) OR “C Reactive Protein” OR “hsCRP” OR “CRP” OR “High Sensitivity C-Reactive Protein” OR “High Sensitivity C Reactive Protein” OR “hs-

CRP" OR ("Lymphocyte Count"[Mesh]) OR "Lymphocyte Counts" OR "Lymphocyte Number\*" OR "Total Lymphocyte Count\*" OR ("Diarrhea"[Mesh]) OR "Diarrheas" – **1,089,938 results**

**#4** ("Parenteral Nutrition"[Mesh]) OR "Parenteral Feeding" OR "Feeding\*, Parenteral" OR "Intravenous Feeding\*" OR "Intravenous Nutrition" OR "Intravenous" OR "Cancer" OR "Oncological" – **3,380,988 results**

**#5** #1 AND #2 AND #3 (Title e abstract) = **6,150 results**

**#6** #5 NOT #4 (Title e abstract) = **5,184 results**

**#7** #6 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (alladult[Filter])) = **238 results**

**TOTAL: 238 results**

## APÊNDICE A.2 - COCHRANE LIBRARY VIA CENTRAL EM 25/09/202

|            |   |               |
|------------|---|---------------|
| <b>#1</b>  | MeSH descriptor: [Critical Care] explode all trees  | <b>2681</b>   |
| <b>#2</b>  | MeSH descriptor: [Critical Illness] explode all trees   | <b>3281</b>   |
| <b>#3</b>  | MeSH descriptor: [Intensive Care Units] explode all trees   | <b>5303</b>   |
| <b>#4</b>  | MeSH descriptor: [Immunonutrition Diet] explode all trees   | <b>2</b>      |
| <b>#5</b>  | MeSH descriptor: [Arginine] explode all trees   | <b>1665</b>   |
| <b>#6</b>  | MeSH descriptor: [Glutamine] explode all trees  | <b>750</b>    |
| <b>#7</b>  | MeSH descriptor: [Nucleic Acids] explode all trees  | <b>7901</b>   |
| <b>#8</b>  | MeSH descriptor: [Enteral Nutrition] explode all trees  | <b>2193</b>   |
| <b>#9</b>  | MeSH descriptor: [Fatty Acids, Omega-3] explode all trees   | <b>3816</b>   |
| <b>#10</b> | MeSH descriptor: [Cross Infection] explode all trees  | <b>1960</b>   |
| <b>#11</b> | MeSH descriptor: [Respiration, Artificial] explode all trees  | <b>8289</b>   |
| <b>#12</b> | MeSH descriptor: [Hospitalization] explode all trees  | <b>22705</b>  |
| <b>#13</b> | MeSH descriptor: [Hospital Mortality] explode all trees   | <b>1767</b>   |
| <b>#14</b> | “ICU length of stay” OR “Intensive Care Unit length of stay” OR “Intensive Care Units length of stay” | <b>2557</b>   |
| <b>#15</b> | MeSH descriptor: [C-Reactive Protein] explode all trees   | <b>5608</b>   |
| <b>#16</b> | MeSH descriptor: [Lymphocyte Count] explode all trees   | <b>3672</b>   |
| <b>#17</b> | MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees   | <b>7258</b>   |
| <b>#18</b> | MeSH descriptor: [Parenteral Nutrition] explode all trees   | <b>1955</b>   |
| <b>#19</b> | Cancer OR Oncological   | <b>223188</b> |
| <b>#20</b> | MeSH descriptor: [Child] explode all trees  | <b>78477</b>  |
| <b>#21</b> | Critical OR Critics   | <b>51954</b>  |
| <b>#22</b> | #1 OR #2 OR #3 OR #21   | <b>55261</b>  |

**#23** #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 **15877**

**#24** #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 **49919**

**#25** #18 OR #19 OR #20 **298992**

**#26** #22 AND #23 AND #24 **318**

**#27** #26 NOT #25 **215**

**#28** Trials: **209**

**TOTAL: 209 trials**

**APÊNDICE A.3- EMBASE VIA ELSEVIER EM 25/09/202**

**#1** 'critical illness'/exp OR 'critical illness'

**#2** 'intensive care unit'/exp OR 'gicu' OR 'gicus' OR 'icu`s' OR 'close attention unit' OR 'combined medical and surgical icu' OR 'combined surgical and medical icu' OR 'critical care unit' OR 'general icu' OR 'intensive care department' OR 'intensive care unit' OR 'intensive care units' OR 'intensive therapy unit' OR 'intensive treatment unit' OR 'medical-surgery icu' OR 'medical/surgical icu' OR 'medical/surgical icus' OR 'medico-surgical icu' OR 'mixed medical and surgical icu' OR 'mixed surgical and medical icu' OR 'respiratory care unit' OR 'respiratory care units' OR 'special care unit' OR 'surgery/medical icu' OR 'surgical-medical icus' OR 'surgical/medical icu' OR 'unit, intensive care' OR 'icu'

**#3** 'intensive care'/exp OR 'care, intensive' OR 'critical care' OR 'intensive care' OR 'intensive care, paediatric' OR 'intensive care, pediatric' OR 'intensive therapy' OR 'paediatric intensive care' OR 'pediatric intensive care' OR 'therapy, intensive'

**#4** 'critically ill patient'/exp

**#5** 'immunonutrition'/exp OR 'immune nutrition' OR 'immuno-enhanced diet' OR 'immuno-enhancing diet' OR 'immuno-enriched diet' OR 'immuno-modulating diet' OR 'immuno-nutrition' OR 'immunoenhancing diet' OR 'immunoenriched diet' OR 'immunomodulating diet' OR 'immunomodulatory diet' OR 'immunomodulatory dietary intervention' OR 'immunonutrient-enriched diet' OR 'immunonutrition' OR 'immunonutrition diet' OR 'immunonutritional diet' OR 'immunostimulant diet' OR 'immunostimulatory diet' OR 'enriched diet'

**#6** 'enteric feeding'/exp OR 'enteral feeding' OR 'enteral nutrition' OR 'enteric feeding' OR 'enteric nutrition' OR 'feeding, enteric' OR 'feeding, intragastric' OR 'intestinal feeding' OR 'intragastric feeding' OR 'intraintestinal feeding' OR 'tube feeding' OR 'nutrition support'

**#7** 'arginine'/exp OR '2 amino 5 guanidinovaleric acid' OR 'arg' OR 'arginin' OR 'arginine' OR 'arginine chlorhydrate' OR 'arginine chloride' OR 'arginine content' OR 'arginine hydrochloride' OR 'arginine monochloride' OR 'arginine monochlorohydrate' OR 'arginine monohydrochloride' OR 'arginine residue' OR 'arginyll residue' OR

'argivene' OR 'bioarginina' OR 'l a 60 45' OR 'l arginine' OR 'l arginine chloride' OR 'l arginine hydrochloride' OR 'l arginine monochloride' OR 'l arginine monohydrochloride' OR 'levo arginine' OR 'levo arginine hydrochloride' OR 'r gene 10' OR 'r-gene 10'

**#8** 'omega 3 fatty acid'/exp OR 'bilantin omega' OR 'conchol 36' OR 'eicosa e' OR 'eicosapen' OR 'epaisdin' OR 'epanova' OR 'fatty acids, omega 3' OR 'fatty acids, omega-3' OR 'n 3 fatty acid' OR 'n 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega 3' OR 'omega 3 carboxylic acid' OR 'omega 3 carboxylic acids' OR 'omega 3 fatty acid' OR 'omega 3 feingold' OR 'omega 3 plus' OR 'omega 3 polyunsaturated fatty acid' OR 'omega forte' OR 'omega-3-carboxylic acids' OR 'omega3 polyunsaturated fatty acid' OR 'sakana' OR 'sanhelios omega 3' OR 'fish oil'

**#9** 'glutamine'/exp OR '2 amino 4 carbamoylbutanoic acid' OR '2 aminoglutaramic acid' OR '2, 5 diamino 5 oxopentanoic acid' OR 'acutil' OR 'adamin g' OR 'dl glutamine' OR 'endari' OR 'glumin' OR 'glutamic acid 5 amide' OR 'glutamic acid monoamide' OR 'glutamin' OR 'glutamine' OR 'glutamine residue' OR 'kabi glutamine' OR 'l glutamin' OR 'l glutamine' OR 'levo glutamin' OR 'levo glutamine' OR 'levoglutamide' OR 'levoglutamine' OR 'nutrestore' OR 'xyndari'

**#10** 'nucleic acid'/exp OR 'acid, nucleic' OR 'nucleic acid' OR 'nucleic acids'

**#11** 'cross infection'/exp OR 'cross infection'

**#12** 'artificial ventilation'/exp OR 'artificial respiration' OR 'artificial respiratory support' OR 'artificial ventilation' OR 'artificial ventilatory support' OR 'controlled respiration' OR 'controlled ventilation' OR 'mechanical respiration' OR 'mechanical ventilation' OR 'respiration, artificial' OR 'ventilation, artificial'

**#13** 'hospitalization'/exp OR 'hospital stay' OR 'hospitalization' OR 'short stay hospitalization'

**#14** 'hospital mortality'/exp OR 'hospital death' OR 'hospital death rate' OR 'hospital deaths' OR 'hospital mortality'

**#15** 'icu length of stay' OR 'Intensive Care Unit length of stay' OR 'Intensive Care Units length of stay'

**#16** 'c reactive protein'/exp OR 'c reactive protein' OR 'c reaction protein' OR 'c-reactive protein' OR 'creactive protein' OR 'crp' OR 'protein, c reactive' OR 'serum c reactive protein'

**#17** 'lymphocyte count'/exp

**#18** 'diarrhea'/exp OR 'diarrhea' OR 'diarrhea, toxic' OR 'diarrhoea' OR 'diarrhoea, toxic' OR 'postoperative diarrhea' OR 'postoperative diarrhoea' OR 'scour' OR 'toxic diarrhea' OR 'toxic diarrhoea'

**#19** 'parenteral nutrition'/exp OR 'hyperalimentation, parenteral' OR 'parenteral alimentation' OR 'parenteral feeding' OR 'parenteral fluid' OR 'parenteral hyperalimentation' OR 'parenteral nutrition' OR 'intravenous nutrition' OR 'intravenous'

**#20** 'oncological patient\*' OR 'cancer'

**#21** #1 OR #2 OR #3 OR #4

**#22** #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

**#23** #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18

**#24** #19 OR #20

**#25** #21 AND #22 AND #23

**#26** #25 NOT #24

**#27** #26 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [adult]/lim

**#28** #27 AND 'article'/it

**#29** #28 AND 'randomized controlled trial'/de

**TOTAL: 85 results**

## APÊNDICE A.4 - SCOPUS VIA ELSEVIER EM 25/09/23

**#1 TITLE-ABS-KEY** (“Critical Care” OR “Intensive Care” OR “Critical Illness\*” OR “Critically Ill” OR “Critical” OR “Critics” OR “Intensive Care Units” OR “Intensive Care Unit” OR “ICU”)

**#2 TITLE-ABS-KEY** (“Immunonutrition Diet\*” OR “Immunomodulatory Diet” OR “Immunonutrient Enriched Diet\*” OR “Immunonutrition” OR “Immunomodulating Diet\*” OR “Immuno-Nutrition” OR “Immunonutrient\*-Enriched Diet\*” OR “Enriched Diet\*” OR “Arginine” OR “L-Arginine” OR “L Arginine” OR “Glutamine” OR “L-Glutamine” OR “L Glutamine” OR “Nucleic Acids\*” OR “Nucleic Acid” OR “Enteral Nutrition” OR “Enteral Feeding” OR “Tube Feeding” OR “Nutrition\* support” OR “Enterally Fed” OR “Tube-feed\*” OR “Tube Feed\*” OR “Fatty Acids, Omega-3” OR “Omega-3 Fatty Acid\*” OR (“Omega 3 Fatty Acid\*” OR “n-3 Oil\*” OR “n 3 Oil\*”) OR “n3 Oil\*” OR “n-3 Fatty Acid\*” OR “n 3 Fatty Acid\*” OR “n-3 PUFA” OR “n 3 PUFA” OR “n3 Fatty Acid\*” OR “n3 PUFA” OR “n3 Polyunsaturated Fatty Acid\*” OR “N-3 Fatty Acid\*” OR “N 3 Fatty Acid\*” OR “n-3 Polyunsaturated Fatty Acid\*” OR “n 3 Polyunsaturated Fatty Acid\*” OR “Fish Oil” OR “Omega 3” OR “Immune Enhancing Diet”)

**#3 TITLE-ABS-KEY** “Cross Infection\*” OR “Healthcare Associated Infection\*” OR “Health Care Associated Infection\*” OR “Hospital Infection\*” OR “Nosocomial Infection\*” OR “Pneumonia\*” OR “Lobar Pneumonia\*” OR “Pneumoniti\*” OR “Pulmonary Inflammation\*” OR “Lung Inflammation\*” OR “Respiration, Artificial” OR “Artificial Respiration\*” OR “Mechanical Ventilation\*” OR “Hospitalization\*” OR “Hospital Mortality” OR “Hospital Mortalities” OR “In-Hospital Mortalit\*” OR “In-house Mortalit\*” OR “In Hospital Mortalit\*” OR “Inhospital Mortalit\*” OR “ICU length of stay” OR “Intensive Care Unit\* length of stay” OR “C-Reactive Protein” OR “C Reactive Protein” OR “hsCRP” OR “CRP” OR “High Sensitivity C-Reactive Protein” OR “High Sensitivity C Reactive Protein” OR “hs-CRP” OR “Lymphocyte Count\*” OR “Lymphocyte Number\*” OR “Total Lymphocyte Count\*” OR “Diarrhea\*”

**#4 TITLE-ABS-KEY** “Parenteral Nutrition” OR “Parenteral Feeding” OR “Feeding\*, Parenteral” OR “Intravenous Feeding\*” OR “Intravenous Nutrition” OR “Intravenous” OR “Cancer” OR “Oncological”

**#5 #1 AND #2 AND #3 AND NOT #4 – 785 documents**

**#6 #5 AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , “ar” ) ) AND ( EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , “Systematic Review” ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , “Meta-analysis” ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , “Child” ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , “Meta Analysis” ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , “Adolescent” ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , “Newborn” ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD , “Pilot Study” ) ) - 359 documents**

**TOTAL: 359 documents found**

## APÊNDICE A.5 - BIBLIOTECA VIRTUAL DA SAÚDE EM 25/09/23

**#1 (Título, resumo, assunto)** MH:"Estado Terminal" OR (Estado Terminal) OR (Critical Illness) OR (Enfermedad Crítica) OR (Doença Terminal) OR (Estado Crítico) OR MH:C23.550.291.625\* OR MH:"Unidades de Terapia Intensiva" OR (Unidades de Terapia Intensiva) OR (Intensive Care Units) OR (Unidades de Cuidados Intensivos) OR (CTI) OR (Centro de Terapia Intensiva) OR (Centros de Terapia Intensiva) OR (UTI) OR (Unidade de Terapia Intensiva) OR (Unidade de Terapia Intensiva Especializada) OR (Unidade de Terapia Intensiva de Adulto) OR (Unidade de Terapia Intensiva do Tipo II) OR (Unidades de Terapia Intensiva UTI) OR MH:N02.278.388.493\* OR MH:VS3.002.001.001.005\* OR MH:"Cuidados Críticos" OR (Critical Care) OR (Cuidados Críticos) OR (Cuidado Cirúrgico Intensivo) OR (Cuidado Intensivo) OR (Cuidado Intensivo Cirúrgico) OR (Cuidados Cirúrgicos Intensivos) OR (Cuidados Intensivos) OR (Cuidados Intensivos Cirúrgicos) OR (Terapia Intensiva) OR (Terapia Intensiva Cirúrgica) OR MH:E02.760.190\* OR MH:N02.421.585.190\* **AND**

**#2 (Título, resumo, assunto)** MH:"Dieta de Imunonutrição" OR (Dieta de Imunonutrição) OR (Immunonutrition Diet) OR (Dieta de Inmunonutrición) OR (Dieta Enriquecida com Imunonutrientes) OR (Dieta Imunomoduladora) OR (Dieta para Imunonutrição) OR (Imunonutrição) OR MH:G07.203.650.240.732\* OR MH:"Nutrição Enteral" OR (Nutrição Enteral) OR (Enteral Nutrition) OR (Nutrición Enteral) OR (Alimentação Enteral) OR (Alimentação Forçada) OR (Alimentação por Sonda) OR (Alimentação por Tubo) OR (Sondas Gástricas) OR (Sondas de Alimentação Enteral) OR (Sondas de Alimentação Gástrica) OR MH:E02.421.360\* OR MH:E02.642.500.360\* OR MH:VS3.003.001.006.005.002.001\* OR MH:Arginina OR (Arginina) OR (Arginine) OR MH:D12.125.068.050\* OR MH:D12.125.095.104\* OR D12.125.142.087\* OR MH:"Ácidos Graxos Ômega-3" OR (Ácidos Graxos Ômega-3) OR (Fatty Acids, Omega-3) OR (Ácidos Grasos Omega-3) OR (Ácido Graxo Poli-Insaturado n-3) OR (Ácido Graxo n-3) OR (Ácido Graxo Ômega 3) OR (Ácido Graxo Ômega-3) OR (Ácidos Graxos n-3) OR (Ácidos Graxos Ômega 3) OR (Óleo n-3) OR (Óleo n3) OR MH:D10.212.302.380.410\* OR MH:D10.251.355.337\* OR MH:D10.627.430.450\* OR MH:Glutamina OR (Glutamina) OR (Glutamine) OR MH:D12.125.068.330\* OR MH:D12.125.095.461\* OR

MH:D12.125.154.424\* OR MH:"Ácidos Nucleicos" OR (Ácidos Nucleicos) OR (Nucleic Acids) OR (Ácido Nucleico) OR MH:D13.444\* **AND**

**#3 (Título, resumo, assunto)** MH:"Infecção Hospitalar" OR (Infecção Hospitalar) OR (Cross Infection) OR (Infección Hospitalaria) OR (Infecções Nosocomiais) MH:C01.248\* OR MH:C23.550.291.875.500\* MH:Pneumonia OR (Pneumonia) OR (Neumonía) OR (Inflamação Experimental dos Pulmões) OR (Inflamação Pulmonar) OR (Inflamação do Pulmão) OR (Pneumonia Lobar) OR (Pneumonite) OR (Pneumopatia Infecçiosa) OR (Pulmonia) OR MH:C01.748.610\* OR MH:C08.381.677\* OR MH:C08.730.610\* OR MH:"Respiração Artificial" OR (Respiração Artificial) OR (Respiration, Artificial) OR (Respiración Artificial) OR (Ventilação Mecânica) OR MH:E02.041.625\* OR MH:E02.365.647.729\* OR MH:E02.880.820\* OR MH:Hospitalização OR (Hospitalização) OR (Hospitalization) OR (Hospitalización) OR (Comunicação de Internação Hospitalar) OR (Internação Hospitalar) OR (Internação Voluntária) OR MH:E02.760.400\* OR MH:N02.421.585.400\* OR MH:VS3.003.001.002\* OR MH:"Mortalidade Hospitalar" OR (Mortalidade Hospitalar) OR (Hospital Mortality) OR (Mortalidad Hospitalaria) OR (Mortalidade Intra-Hospitalar) OR (Mortalidade em Hospitais) OR (Mortalidade em Hospital) OR (Mortalidade no Hospital) OR (Mortalidade nos Hospitais) OR MH:E05.318.308.985.550.400\* OR MH:N01.224.935.698.400\* OR MH:N06.850.505.400.975.550.400\* OR MH:N06.850.520.308.985.550.400\* OR MH:SP5.467.413.330.903.376\* OR (ICU length of stay) OR (Tempo de permanência na UTI) OR MH:"Proteína C-Reativa" OR (Proteína C-Reativa) OR (C-Reactive Protein) OR (Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade) OR (Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade) OR (hs-CRP) OR (hsCRP) OR MH:D12.776.034.145\* OR MH:D12.776.124.050.120\* OR MH:D12.776.124.486.157\* OR MH:"Contagem de Linfócitos" OR (Contagem de Linfócitos) OR (Lymphocyte Count) OR (Recuento de Linfocitos) OR (Contagem de Linfócitos Totais) OR MH:E01.370.225.500.195.107.595.500\* OR MH:E01.370.225.625.107.595.500\* OR MH:E05.200.500.195.107.595.500\* OR MH:E05.200.625.107.595.500\* OR MH:E05.242.195.107.595.500\* OR MH:G04.140.107.595.500\* OR MH:G09.188.105.595.500\* OR MH:Diarreia OR (Diarreia) OR (Diarrhea) OR (Diarrea) OR MH:C23.888.821.214\* **AND NOT**

**#4 (Título, resumo, assunto)** MH:"Nutrição Parenteral" OR (Nutrição Parenteral) OR (Parenteral Nutrition) OR (Nutrición Parenteral) OR (Alimentação Endovenosa) OR (Alimentação Intravenosa) OR (Alimentação Parenteral) OR MH:E02.421.505\* OR MH:E02.642.500.505\* OR MH:VS3.003.001.006.005.002.002\* OR (Cancer) OR (Câncer) OR (Oncological) OR (Oncológico) OR MH:"Criança" OR (Criança) OR (Child) OR (Niño) OR (Crianças) OR MH:M01.060.406\* OR MH:"Idoso" OR (Idoso) OR (Anciano) OR (Idosos) OR (Pessoa\* Idosa\*) OR (Pessoa\* de Idade) OR (População Idosa) OR MH:M01.060.116.100\* **AND**

**#5 #4 AND** (db:(**"WPRIM"** OR **"LILACS"** OR **"IBECS"** OR **"MULTIMEDIA"** OR **"BDENF"** OR **"coleccionaSUS"** OR **"BINACIS"** OR **"BRISA"** OR **"BIGG"** OR **"CUMED"** OR **"VETINDEX"**)) AND type\_of\_study:(**"clinical\_trials"**)) - **31 results**

**TOTAL: 31 artigos.**

## APÊNDICE A.6 - SCIELO EM 25/09/23

**#1 (Todos os índices)** (Estado Terminal) OR (Critical Illness) OR (Enfermedad Crítica) OR (Doença Terminal) OR (Estado Crítico) OR (Unidades de Terapia Intensiva) OR (Intensive Care Units) OR (Unidades de Cuidados Intensivos) OR (CTI) OR (Centro de Terapia Intensiva) OR (Centros de Terapia Intensiva) OR (UTI) OR (Unidade de Terapia Intensiva) OR (Unidade de Terapia Intensiva Especializada) OR (Unidade de Terapia Intensiva de Adulto) OR (Unidade de Terapia Intensiva do Tipo II) OR (Unidades de Terapia Intensiva UTI) OR (Critical Care) OR (Cuidados Críticos) OR (Cuidado Cirúrgico Intensivo) OR (Cuidado Intensivo) OR (Cuidado Intensivo Cirúrgico) OR (Cuidados Cirúrgicos Intensivos) OR (Cuidados Intensivos) OR (Cuidados Intensivos Cirúrgicos) OR (Terapia Intensiva) OR (Terapia Intensiva Cirúrgica)

**#2 (Todos os índices)** (Dieta de Imunonutrição) OR (Immunonutrition Diet) OR (Dieta de Inmunonutrición) OR (Dieta Enriquecida com Imunonutrientes) OR (Dieta Imunomoduladora) OR (Dieta para Imunonutrição) OR (Imunonutrição) OR (Nutrição Enteral) OR (Enteral Nutrition) OR (Nutrición Enteral) OR (Alimentação Enteral) OR (Alimentação Forçada) OR (Alimentação por Sonda) OR (Alimentação por Tubo) OR (Sondas Gástricas) OR (Sondas de Alimentação Enteral) OR (Sondas de Alimentação Gástrica) OR (Arginina) OR (Arginine) OR (Ácidos Graxos Ômega-3) OR (Fatty Acids, Omega-3) OR (Ácidos Grasos Omega-3) OR (Ácido Graxo Poli-Insaturado n-3) OR (Ácido Graxo n-3) OR (Ácido Graxo Ômega 3) OR (Ácido Graxo Ômega-3) OR (Ácidos Graxos n-3) OR (Ácidos Graxos Ômega 3) OR (Óleo n-3) OR (Óleo n3) OR (Glutamina) OR (Glutamine) OR (Ácidos Nucleicos) OR (Nucleic Acids) OR (Ácido Nucleico) OR (Fish Oil) OR (Omega 3) OR (Immune Enhancing Diet)

**#3 (Todos os índices)** (Infecção Hospitalar) OR (Cross Infection) OR (Infección Hospitalaria) OR (Infecções Nosocomiais) OR (Pneumonia) OR (Neumonía) OR (Inflamação Experimental dos Pulmões) OR (Inflamação Pulmonar) OR (Inflamação do Pulmão) OR (Pneumonia Lobar) OR (Pneumonite) OR (Pneumopatia Infecciosa) OR (Pulmonia) OR (Respiração Artificial) OR (Respiration, Artificial) OR (Respiración Artificial) OR (Ventilação Mecânica) OR (Hospitalização) OR (Hospitalization) OR (Hospitalización) OR (Comunicação de Internação Hospitalar)

OR (Internação Hospitalar) OR (Internação Voluntária) OR (Mortalidade Hospitalar)  
OR (Hospital Mortality) OR (Mortalidad Hospitalaria) OR (Mortalidade Intra-Hospitalar)  
OR (Mortalidade em Hospitais) OR (Mortalidade em Hospital) OR (Mortalidade no  
Hospital) OR (Mortalidade nos Hospitais) OR (ICU length of stay) OR (Tempo de  
permanência na UTI) OR (Proteína C-Reativa) OR (C-Reactive Protein) OR  
(Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade) OR (Proteína C-Reativa de Alta  
Sensibilidade) OR (hs-CRP) OR (hsCRP) OR (Contagem de Linfócitos) OR  
(Lymphocyte Count) OR (Recuento de Linfocitos) OR (Contagem de Linfócitos Totais)  
OR (Diarreia) OR (Diarrhea) OR (Diarrea)

**#4 (Todos os índices)** (Nutrição Parenteral) OR (Parenteral Nutrition) OR (Nutrición  
Parenteral) OR (Alimentação Endovenosa) OR (Alimentação Intravenosa) OR  
(Alimentação Parenteral) OR (Cancer) OR (Câncer) OR (Oncological) OR  
(Oncológico) OR (Criança) OR (Child) OR (Niño) OR (Crianças) OR (Idoso) OR  
(Anciano) OR (Idosos) OR (Pessoas Idosas) OR (Pessoas de Idade) OR (Pessoa  
Idosa) OR (Pessoa de Idade) OR (População Idosa)

**#5** #1 AND #2 AND #3

**#6** #5 AND NOT #4

**#7** #6 AND (type“research-article”)

**TOTAL: 34 resultados**

## APÊNDICE A.7 - ISI WEB OF SCIENCE 25/09/23

**#1 Topic** "Critical Care" OR "Intensive Care" OR "Critical Illness\*" OR "Critically Ill" OR "Critical" OR "Critics" OR "Intensive Care Unit\*" OR "ICU" - **2,316,892 results**

**#2 Topic** "Immunonutrition Diet\*" OR "Immunomodulatory Diet" OR "Immunonutrient\* Enriched Diet\*" OR "Immunonutrition" OR "Immunomodulating Diet\*" OR "Immunonutrition" OR "Enriched Diet\*" OR "Arginine" OR "Glutamine" OR "Nucleic Acid\*" OR "Enteral Nutrition" OR "Enteral Feeding" OR "Tube Feeding" OR "Nutrition\* support" OR "Enterally Fed" OR "Tube Feed\*" OR "Fatty Acids, Omega-3" OR "Omega 3 Fatty Acid\*" OR "n 3 Oil\*" OR "n3 Oil\*" OR "n 3 Fatty Acid\*" OR "n 3 PUFA" OR "n3 Fatty Acid\*" OR "n3 PUFA" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid\*" OR "N 3 Fatty Acid\*" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid\*" OR "Fish Oil" OR "Omega 3" OR "Immune Enhancing Diet" - **389,104 results**

**#3 Topic** "Cross Infection\*" OR "Healthcare Associated Infection\*" OR "Health Care Associated Infection\*" OR "Hospital Infection\*" OR "Nosocomial Infection\*" OR "Pneumonia\*" OR "Lobar Pneumonia\*" OR "Pneumoniti\*" OR "Pulmonary Inflammation\*" OR "Lung Inflammation\*" OR "Respiration, Artificial" OR "Artificial Respiration\*" OR "Mechanical Ventilation\*" OR "Hospitalization\*" OR "Hospital Mortality" OR "Hospital Mortalities" OR "In-house Mortalit\*" OR "In Hospital Mortalit\*" OR "ICU length of stay" OR "Intensive Care Unit\* length of stay" OR "C Reactive Protein" OR "CRP" OR "High Sensitivity C Reactive Protein" OR "Lymphocyte Count\*" OR "Lymphocyte Number\*" OR "Total Lymphocyte Count\*" OR "Diarrhea\*" - **811,751 results**

**#4 Topic** "Parenteral Nutrition" OR "Parenteral Feeding" OR "Feeding\*, Parenteral" OR "Intravenous Feeding\*" OR "Intravenous Nutrition" OR "Intravenous" OR "Cancer" OR "Oncological" OR "Child" OR "Children" - **5,272,953 results**

**#5 #1 AND #2 AND #3 - 3,061 results**

**#6 #5 NOT #4 - 1,870 results**

**#7 #6 AND TS=(Randomized Controlled Trial) and Artigo de revisão (Excluir – Tipos de documento) and Artigo (Tipos de documento) - 211 results TOTAL: 211 results**

## APÊNDICE B - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS - ROB2

| Unique ID  | 1   | Study ID   | Assessor | Joyce e Janiele    |
|--|---|------------|----------|--------------------|
| Ref or Label                                       | 1   | Aim        |          |                    |
| Experimental                                       | Fórmula enteral imunomoduladora   | Comparator | Source   | Journal article(s) |
| Outcome  | Duração da Ventilação Mecânica (LOV)  | Results    | Weight   | 1                  |
| Domain   | Signalling question   | Response   | Comments |                    |
| Bias arising from the randomization process        | 1.1 Was the allocation sequence random?   | Y          |          |                    |
|  | 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?                           | PN         |          |                    |
|  | 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?                          | PY         |          |                    |
|  | Risk of bias judgement  | High       |          |                    |
| Bias due to deviations from intended interventions | 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | Y          |          |                    |
|  | 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?             | NI         |          |                    |
|  | 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context? | PN         |          |                    |
|  | 2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?  | NA         |          |                    |
|  | 2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced   | NA         |          |                    |

|   |   |            |  |
|---|---|------------|--|
|   | between groups?   |            |  |
|   | <b>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</b>   | <b>PY</b>  |  |
|   | <b>2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</b> | <b>NA</b>  |  |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>   | <b>Low</b> |  |
| <b>Bias due to missing outcome data</b>   | <b>3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?</b>  | <b>PY</b>  |  |
|   | <b>3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?</b>   | <b>NA</b>  |  |
|   | <b>3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?</b>   | <b>NA</b>  |  |
|   | <b>3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?</b>  | <b>NA</b>  |  |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>   | <b>Low</b> |  |
| <b>Bias in measurement of the outcome</b> | <b>4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?</b>   | <b>PN</b>  |  |
|   | <b>4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?</b>   | <b>PN</b>  |  |
|   | <b>4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?</b>   | <b>Y</b>   |  |
|   | <b>4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by</b>   | <b>PN</b>  |  |

|  |   |               |  |
|--|---|---------------|--|
|  | knowledge of intervention received?   |               |  |
|  | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?  | NA            |  |
|  | Risk of bias judgement  | Low           |  |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | NI            |  |
|  | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?   | PN            |  |
|  | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data?   | PN            |  |
|  | Risk of bias judgement  | Some concerns |  |
| Overall bias                             | Risk of bias judgement  | High          |  |

|              |                                  |            |          |                    |
|--------------|----------------------------------|------------|----------|--------------------|
| Unique ID    | 2                                | Study ID   | Assessor | Joyce e Janiele    |
| Ref or Label | 2                                | Aim        |          |                    |
| Experimental | Fórmula enteral imunomoduladora  | Comparator | Source   | Journal article(s) |
| Outcome      | Tempo de Internação na UTI (LOS) | Results    | Weight   | 1                  |
| Domain       | Signalling question              | Response   | Comments |                    |

|   |   |             |  |
|---|---|-------------|--|
| <b>Bias arising from the randomization process</b>        | <b>1.1 Was the allocation sequence random?</b>  | <b>Y</b>    |  |
|   | <b>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</b>  | <b>NI</b>   |  |
|   | <b>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</b>   | <b>PY</b>   |  |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>   | <b>High</b> |  |
| <b>Bias due to deviations from intended interventions</b> | <b>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</b>  | <b>Y</b>    |  |
|   | <b>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</b>  | <b>NI</b>   |  |
|   | <b>2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?</b>                                    | <b>PN</b>   |  |
|   | <b>2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?</b>   | <b>NA</b>   |  |
|   | <b>2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?</b>  | <b>NA</b>   |  |
|   | <b>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</b>   | <b>PY</b>   |  |
|   | <b>2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</b> | <b>NA</b>   |  |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>   | <b>Low</b>  |  |

|   |  |            |  |
|---|--|------------|--|
| <b>Bias due to missing outcome data</b>         | <b>3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?</b>   | <b>PY</b>  |  |
|   | <b>3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?</b>  | <b>NA</b>  |  |
|   | <b>3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?</b>  | <b>NA</b>  |  |
|   | <b>3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?</b>   | <b>NA</b>  |  |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>  | <b>Low</b> |  |
| <b>Bias in measurement of the outcome</b>       | <b>4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?</b>  | <b>PN</b>  |  |
|   | <b>4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?</b>  | <b>PN</b>  |  |
|   | <b>4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?</b>  | <b>Y</b>   |  |
|   | <b>4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?</b>  | <b>PN</b>  |  |
|   | <b>4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?</b>  | <b>NA</b>  |  |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>  | <b>Low</b> |  |
| <b>Bias in selection of the reported result</b> | <b>5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?</b> | <b>NI</b>  |  |

|                     |  |                      |  |
|---------------------|--|----------------------|--|
|                     | <b>5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?</b> | <b>PN</b>            |  |
|                     | <b>5.3 ... multiple eligible analyses of the data?</b>   | <b>PN</b>            |  |
|                     | <b>Risk of bias judgement</b>  | <b>Some concerns</b> |  |
| <b>Overall bias</b> | <b>Risk of bias judgement</b>  | <b>High</b>          |  |

|   |  |                   |                 |                           |
|---|--|-------------------|-----------------|---------------------------|
| <b>Unique ID</b>  | <b>3</b>   | <b>Study ID</b>   | <b>Assessor</b> | <b>Joyce e Janiele</b>    |
| <b>Ref or Label</b>                                       | <b>3</b>   | <b>Aim</b>        |                 |                           |
| <b>Experimental</b>                                       | <b>Fórmula enteral imunomoduladora</b>   | <b>Comparator</b> | <b>Source</b>   | <b>Journal article(s)</b> |
| <b>Outcome</b>  | <b>Mortalidade hospitalar</b>  | <b>Results</b>    | <b>Weight</b>   | <b>1</b>                  |
| <b>Domain</b>   | <b>Signalling question</b>   | <b>Response</b>   | <b>Comments</b> |                           |
| <b>Bias arising from the randomization process</b>        | <b>1.1 Was the allocation sequence random?</b>   | <b>Y</b>          |                 |                           |
|   | <b>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</b>               | <b>NI</b>         |                 |                           |
|   | <b>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</b>              | <b>PY</b>         |                 |                           |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>  | <b>High</b>       |                 |                           |
| <b>Bias due to deviations from intended interventions</b> | <b>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</b>   | <b>Y</b>          |                 |                           |
|   | <b>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</b> | <b>PY</b>         |                 |                           |

|   |   |             |  |
|---|---|-------------|--|
|   | <b>2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?</b>                                    | <b>PN</b>   |  |
|   | <b>2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?</b>   | <b>NA</b>   |  |
|   | <b>2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?</b>  | <b>NA</b>   |  |
|   | <b>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</b>   | <b>PN</b>   |  |
|   | <b>2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</b> | <b>PY</b>   |  |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>   | <b>High</b> |  |
| <b>Bias due to missing outcome data</b> | <b>3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?</b>  | <b>Y</b>    |  |
|   | <b>3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?</b>   | <b>NA</b>   |  |
|   | <b>3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?</b>   | <b>NA</b>   |  |
|   | <b>3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?</b>  | <b>NA</b>   |  |
|   | <b>Risk of bias judgement</b>   | <b>Low</b>  |  |
| <b>Bias in</b>                          | <b>4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?</b>   | <b>PY</b>   |  |

|  |   |      |  |
|--|---|------|--|
| measurement of the outcome               | 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | PY   |  |
|  | 4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  | NA   |  |
|  | 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?  | NA   |  |
|  | 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?  | NA   |  |
|  | Risk of bias judgement  | High |  |
| Bias in selection of the reported result | 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | NI   |  |
|  | 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?   | PY   |  |
|  | 5.3 ... multiple eligible analyses of the data?   | PY   |  |
|  | Risk of bias judgement  | High |  |
| Overall bias                             | Risk of bias judgement  | High |  |

Legenda: Y (sim); N (não); PN (provavelmente não); PY (provavelmente sim).

## APÊNDICE C - ARTIGO DE OPINIÃO

**Por que as Recomendações Nutricionais com Imunomoduladores para Pacientes Críticos Têm Baixo Nível de Evidência?**

Joyce Santos de Jesus<sup>1</sup>, Ellen Cristina Batista Fidalgo<sup>2</sup>, Tatiana Rodrigues de Moura<sup>3</sup>

A condução de ensaios clínicos randomizados (ECRs) em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) é uma das tarefas mais complexas e desafiadoras na pesquisa clínica. Pacientes críticos apresentam uma série de variáveis clínicas e fisiológicas que tornam difícil a realização de estudos rigorosos, controlados, éticos e, principalmente, representativos. No contexto específico das intervenções nutricionais, como o uso de imunomoduladores, esses desafios se tornam ainda mais evidentes devido à dificuldade em garantir adesão e tolerância às fórmulas nutricionais em um ambiente instável. A necessidade de ajustes rápidos nas estratégias nutricionais e a influência de variáveis clínicas adicionais complicam a padronização dos estudos e a coleta de dados representativos.

Intervenções nutricionais, como o uso de fórmulas enterais com nutrientes imunomoduladores, incluindo arginina, glutamina e ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, têm sido propostas para modular a resposta inflamatória em pacientes críticos. Esses pacientes frequentemente apresentam uma resposta inflamatória sistêmica associada a complicações como morbidade infecciosa aumentada, disfunção de múltiplos órgãos, hospitalização prolongada e mortalidade<sup>1</sup>. Além disso, disfunção imunológica, fraqueza muscular respiratória, diminuição da capacidade de ventilação e diminuição da tolerância gastrointestinal são problemas comuns em pacientes hospitalizados na UTI<sup>2</sup>.

Estudos indicam que o uso de fórmulas enterais imunomoduladoras pode melhorar desfechos clínicos, como a redução da mortalidade<sup>3</sup>, a melhora na oxigenação e a diminuição do tempo de internação na UTI<sup>4-5</sup>. Além disso, essas fórmulas estão associadas a menores níveis de leucócitos e proteína C-reativa, aumento dos dias sem falência de órgãos e redução do escore SOFA<sup>6</sup> (Ibrahim *et al.*, 2018), bem como à diminuição de citocinas pró-inflamatórias e ao aumento de antioxidantes<sup>2,4</sup>. No entanto, as evidências ainda são inconsistentes e frequentemente de baixa a moderada qualidade.

Essas limitações são refletidas nas recomendações atuais. As Diretrizes de 2016 da SCCM (Sociedade de Medicina Intensiva) e ASPEN (Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral), por exemplo, recomendaram o uso rotineiro de fórmulas imunomoduladoras que contenham arginina e óleo de peixe para pacientes pós-operatórios em UTI, com uma qualidade de evidência classificada como moderada a baixa<sup>1</sup>. A ESPEN 2023 (Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo) sugere doses adicionais de glutamina para pacientes com queimaduras graves e o uso de nutrição enteral enriquecida com ácidos graxos ômega-3 para pacientes críticos, além de emulsões lipídicas parenterais enriquecidas com EPA + DHA, mas também com evidência de nível baixo a moderado<sup>7</sup>. Da mesma forma, a Braspen 2023 (Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral) recomenda o uso de glutamina em pancreatite aguda grave e fórmulas imunomoduladoras no período pré e pós-operatório para pacientes com câncer gastrointestinal ou de cabeça e pescoço, bem como para trauma, no entanto a evidência é considerada baixa<sup>8</sup>. A escassez de dados robustos ressalta a importância de um aprofundamento na investigação dos desafios na condução

ECRs, para enfrentar as limitações e melhorar a qualidade das evidências disponíveis.

A condução de ECRs em UTIs enfrenta vários desafios que limitam a capacidade de gerar evidências conclusivas. Entre as principais dificuldades estão o poder estatístico insuficiente, que frequentemente não detecta benefícios significativos, e a definição de efeitos de tratamento irrealistas que compromete a detecção de diferenças importantes<sup>9</sup>. Os ECRs costumam focar na mortalidade, um desfecho que requer grandes amostras e pode não refletir intervenções que reduzam a morbidade ou tenham efeitos adversos menores. Além disso, esses estudos são frequentemente inflexíveis, com poucas análises provisórias e critérios rígidos para interrupção, limitando a detecção precoce de benefícios ou danos<sup>10</sup>.

Há uma heterogeneidade dos pacientes e uma complexidade das condições clínicas tornando difícil discriminar entre terapias benéficas e prejudiciais<sup>11</sup>. As amostras muitas vezes são insuficientes devido à dificuldade de recrutamento, afetando a robustez das conclusões<sup>12</sup>. Somado a isso, questões éticas também são complexas, considerando a vulnerabilidade dos participantes e a dificuldade de obter consentimento informado adequado<sup>13</sup>.

Outro ponto importante está na falta de padronização dos desfechos e no manejo de dados ausentes contribui para variações significativas que dificultam a comparação entre estudos. A maioria dos ECRs em cuidados intensivos compara apenas duas intervenções, muitas vezes simplificando excessivamente os estudos e utilizando estimativas de tamanho de efeito excessivamente otimistas<sup>10</sup>. A seleção do grupo controle é desafiadora devido à variabilidade nas intervenções, o que pode comprometer o poder estatístico e a validade científica dos resultados<sup>13</sup>. Ensaio multicêntricos adicionam complexidade metodológica e risco de vieses<sup>14</sup>. Finalmente, o planejamento e a execução dos estudos são demorados e caros, com desafios adicionais na implementação dos resultados na prática clínica<sup>10</sup>.

Essa situação levanta uma questão crucial: até que ponto as recomendações nutricionais atuais para o uso de imunomoduladores em pacientes críticos são confiáveis? A falta de ECRs de alta qualidade limita a confiança que podemos ter nos protocolos baseados nessas evidências. É preciso reconhecer que, enquanto isso não for alcançado, as orientações clínicas continuarão a ser fundamentadas em evidências limitadas. Para melhorar os ECRs em cuidados intensivos, novas metodologias estão sendo propostas. Isso inclui a padronização de protocolos, a utilização de desfechos alternativos, a aplicação de estatísticas bayesianas para maior flexibilidade e a implementação de ensaios de plataforma que permitem a adaptação contínua do estudo conforme novos dados surgem. Além disso, integrar os ECRs com a prática clínica diária é essencial para garantir a relevância e a aplicabilidade dos resultados<sup>10</sup>.

Portanto, é imperativo que a comunidade científica invista em novas abordagens e estratégias que possam mitigar as dificuldades associadas à realização de ECRs em UTIs. Nesse contexto, a medicina de precisão emerge como uma solução promissora para enfrentar a complexidade e a variabilidade das condições críticas nas UTIs. Ao invés de aplicar terapias "tamanho único", essa

abordagem personaliza o tratamento de acordo com as necessidades específicas de cada paciente, potencialmente aumentando a eficácia das intervenções. A incorporação de tecnologias "ômicas" (como epigenômica, proteômica e metabolômica) e a análise de dados fisiológicos complexos também podem fornecer insights valiosos para a medicina de precisão, permitindo a personalização das abordagens terapêuticas. No entanto, esses avanços enfrentam desafios substanciais, incluindo custos elevados, complexidade logística e a necessidade de colaboração estreita entre médicos e cientistas de dados<sup>15</sup>.

Embora as intervenções com imunomoduladores tenham um potencial promissor, a falta de evidências robustas ainda impede que se estabeleça com segurança sua eficácia para pacientes críticos. A comunidade científica deve intensificar os esforços para superar os desafios na condução de ECRs em UTIs, destaca-se a necessidade urgente de inovação metodológica e de um maior investimento em pesquisas de alta qualidade, garantindo que as práticas clínicas sejam sempre baseadas nas melhores evidências disponíveis.

## REFERÊNCIAS

1. TAYLOR, B. E. *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Critical care medicine*, v. 44, n. 2, p. 390-438, 2016.
2. CHAO, K *et al.* Beneficial effect of immune-enhanced enteral nutrition on immune function in patients with severe neurological diseases: a single-center randomized controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, p. 685422, 2021.
3. PONTES-ARRUDA, A.; ARAGÃO, A. M. A.; ALBUQUERQUE, J. D.. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. **Critical care medicine**, v. 34, n. 9, p. 2325-2333, 2006.
4. RAI, V. R. H. *et al.* Effects of immunonutrition on biomarkers in traumatic brain injury patients in Malaysia: a prospective randomized controlled trial. *BMC anesthesiology*, v. 17, p. 1-7, 2017.
5. SHIRAI, K. *et al.* Effect of enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Journal of intensive care*, v. 3, p. 1-10, 2015.
6. IBRAHIM, E. S. Enteral nutrition with omega-3 fatty acids in critically ill septic patients: A randomized double-blinded study. *Saudi Journal of Anaesthesia*, v. 12, n. 4, p. 529-534, 2018.
7. SINGER, P. *et al.* ESPEN practical and partially revised guideline: clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*, v. 42, n. 9, p. 1671-1689, 2023.

8. CASTRO, M. G. *et al.* Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente Grave. *BRASPEN Journal*, v. 38, n. 2, Supl 2, p. 0-0, 2023.
9. HARHAY, M. O. *et al.* Outcomes and statistical power in adult critical care randomized trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 189, n. 12, p. 1469-1478, 2014.
10. GRANHOLM, A. *et al.* Randomised clinical trials in critical care: past, present and future. *Intensive Care Med.*, p. 1-15, 2022.
11. VINCENT, J.-L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, v. 38, n. 10, p. S534-S538, 2010.
12. KRUTSINGER, D. C. *et al.* A randomized controlled trial of behavioral nudges to improve enrollment in critical care trials. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, v. 17, n. 9, p. 1117-1125, 2020.
13. FLANAGAN, B. M.; PHILPOTT, S.; STROSBERG, M. A. Protecting participants of clinical trials conducted in the intensive care unit. *J. Intensive Care Med.*, v. 26, n. 4, p. 237-249, 2011.
14. WEIR, A. *et al.* Barriers and enablers to conducting cluster randomized control trials in hospitals: a theory-informed scoping review. *Eval. Program Plann.*, v. 80, p. 101815, 202.
15. MASLOVE, D. M. *et al.* A path to precision in the ICU. *Crit. Care*, v. 21, p. 1-9, 2017.

**APÊNDICE D - PROTOCOLO DO TRABALHO REGISTRADO NO PROSPERO**  
**Effect of immunomodulatory enteral formula in critically ill patients with excess weight admitted to the Intensive Care Unit: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials**

*Joyce Santos de Jesus, Janiele de Sá Ferreira, Caíque Jordan Nunes Ribeiro, Ellencristina da Silva Batista Fidalgo, Tatiana Rodrigues de Moura*

#### Citation

Joyce Santos de Jesus, Janiele de Sá Ferreira, Caíque Jordan Nunes Ribeiro, Ellencristina da Silva Batista Fidalgo, Tatiana Rodrigues de Moura. Effect of immunomodulatory enteral formula in critically ill patients with excess weight admitted to the Intensive Care Unit: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. PROSPERO 2023 CRD42023440393 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42023440393](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023440393)

#### Review question

Does the use of enteral formulas enriched with immunomodulatory nutrients provide better results in the clinical evolution of critical adult patients with overweight admitted to the Intensive Care Unit than the standard diet?

#### Searches

Searches will be carried out in the following databases:

- MEDLINE;
- Embase;
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- Web of Science;
- Scopus;
- LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database);
- SciELO (Scientific Electronic Library Online);

There will be no language and publication date restrictions. In addition, we will search for relevant references in the reference lists of included studies. Ongoing studies will also be identified.

#### Types of study to be included

##### INCLUSION CRITERIA:

- Randomized controlled clinical trials;
- Adult participants (>18 years old);
- Participants with overweight (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) admitted to intensive care units (ICUs);
- Critical participants (defined as such in the study);

- Intervention with immunomodulatory enteral formula or standard supplemented with at least one immunomodulatory nutrients (omega 3 fatty acids, glutamine, arginine and nucleotides);
- Comparison with standard formula (without immunomodulatory nutrients).

#### EXCLUSION CRITERIA:

- Studies in animals or in vitro;
- Studies that included patients with cancer;
- Studies that included pregnant or lactating populations;
- Studies comparing immunomodulatory enteral diet with zero orally or with parenteral nutrition.

In the first selection stage, the titles and abstracts will be evaluated and, in the second stage, the selected studies will be evaluated in full. This selection will be carried out by two independent reviewers. In case of disagreement, the decision will be taken by a third reviewer.

#### Condition or domain being studied

Critically ill or seriously ill patient is one who presents instability or risk of instability of a life-threatening vital system. The critical illness is commonly associated with a state of catabolic stress in which patients experience a systemic inflammatory response associated with complications of increased infectious morbidity, multi-organ infection dysfunction, prolonged hospitalization and mortality. In this sense, the enteral immunomodulatory diet (omega 3 fatty acids, glutamine, arginine and nucleotides) has been presented as a promising nutritional strategy to modulate the inflammatory response and improve outcomes in this population. To date, no published meta-analysis has been identified in this population.

#### Participants/population

Critically ill adult overweight patients (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) admitted to Intensive Care Units (ICUs).

#### Intervention(s), exposure(s)

Immunomodulatory enteral formula or standard supplemented with at least one immunomodulatory nutrients (omega 3 fatty acids, glutamine, arginine and nucleotides).

#### Comparator(s)/control

Standard enteral formula (without immunomodulatory nutrients).

#### Main outcome(s)

Nosocomial infection rate, infectious pneumonia, length of hospital stay, duration of mechanical ventilation and ICU length of stay.

*Measures of effect*

Categorical variables will be evaluated using Relative Risk (RR), while continuous variables will be evaluated using Standardized Mean Difference (SMD) with 95% confidence intervals.

## Additional outcome(s)

Mortality, immunological biomarkers (c-reactive protein and total lymphocyte Count) and food intolerance (diarrhea).

*Measures of effect*

Categorical variables will be evaluated using Relative Risk (RR), while continuous variables will be evaluated using Standardized Mean Difference (SMD) with 95% confidence intervals.

## Data extraction (selection and coding)

Data will be independently extracted by two reviewers through the adapted Cochrane Collaboration form. Discrepancies will be resolved by the third reviewer. The following data will be extracted: authors' names, year of publication, country where the study was carried out, type of study, sample size, characteristics of the population, types of diseases, enteral formulations used, duration of intervention, evaluated outcomes, results of outcomes and data for risk of bias assessment. In case of missing data, the authors of the studies will be contacted.

## Risk of bias (quality) assessment

The assessment of the methodological quality of the included studies will be performed using the Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0), which will allow a detailed assessment of the risk of bias in the studies. Studies will be graded as low, some concerns, or high risk of bias based on assessment of the following domains:

Domain 1: Risk of bias due to the randomization process;

Domain 2: Risk of bias due to deviations from intended interventions (intervention attribution effect);

Domain 2: Risk of bias due to deviations from intended interventions (intervention adherence effect);

Domain 3: Missing results data;

Domain 4: Risk of bias in outcome measurement;

Domain 5: Risk of bias in the selection of the reported result.

## Strategy for data synthesis

Statistical analysis of the data will be performed using the Review Manager (RevMan) version 5.4 software. For continuous measures, results will be presented as standardized mean differences (SMD) with 95% confidence intervals (CI). Now,

categorical variables with relative risks and 95% confidence intervals (CI). The statistical model of random effect will be used.

The heterogeneity between studies will be evaluated using the  $I^2$  statistic. The  $I^2$  value will be interpreted according to the following categories: may not be important (0% - 40%), moderate heterogeneity (30% - 60%), substantial heterogeneity (50% - 90%) and considerable heterogeneity (90% - 100%). If there is significant heterogeneity, sources of heterogeneity will be explored through subgroup analyses. In addition, a sensitivity analysis will be conducted to investigate heterogeneity and assess the robustness of the results. This analysis will consist of excluding included studies in order to assess whether the general results of the meta-analysis will be affected. We will do sensitivity analyzes based on the quality of the studies, for example.

In addition, the possibility of publication bias will be evaluated through the construction of the funnel chart, when at least 10 studies are included in the meta-analysis. We will visually assess the symmetry of the funnel plot, if an asymmetry is suggested, we will do exploratory analyzes using statistical tests to investigate it.

The quality of the evidence will be assessed using the GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). The domains of risk of bias, imprecision, inconsistency, indirect evidence and publication bias will be considered.

All procedures will be carried out in accordance with PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

#### Analysis of subgroups or subsets

If the necessary data are available, different subgroups will be explored, including the type of enteral immunonutrition, illnesses admitted to the ICU, sex and duration of the intervention. In addition, subgroup analyzes will be performed to investigate possible variations in the effects of immunomodulators according to Body Mass Index (BMI) and the administered dose.

#### Contact details for further information

Joyce Santos de Jesus

joyce.morais\_@hotmail.com

#### Organisational affiliation of the review

Federal University of Sergipe

[www.ufs.br](http://www.ufs.br)

#### Review team members and their organisational affiliations

Ms Joyce Santos de Jesus. Federal University of Sergipe

Ms Janiele de Sá Ferreira. Federal University of Sergipe

Dr Caíque Jordan Nunes Ribeiro. Federal University of Sergipe  
Dr Ellen Cristina da Silva Batista Fidalgo. Federal University of Sergipe  
Dr Tatiana Rodrigues de Moura. Federal University of Sergipe

Type and method of review

Intervention, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

12 July 2023

Anticipated completion date

27 December 2023

Funding sources/sponsors

No funding.

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Adult; Critical Illness; Humans; Intensive Care Units; Nutrients; Overweight;  
Randomized Controlled Trials as Topic; Weight Gain

Date of registration in PROSPERO

23 July 2023

Date of first submission

13 July 2023

Stage of review at time of this submission

## APÊNDICE E - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

OR **Obesity** Reviews <no-reply@atyponrex.com> Responder Responder a todos Encaminhar 📧 ⋮

Para: Você Seg, 26/08/2024 22:31

Dear Joyce Santos de Jesus,

Your manuscript "EFFECT OF IMMUNOMODULATORY ENTERAL FORMULA IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH EXCESS BODY WEIGHT ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT: PROTOCOL FOR A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS" has been successfully submitted and is being delivered to the Editorial Office of **Obesity** Reviews for consideration.

You will receive a follow-up email with further instructions from the journal editorial office, typically within one business day. That message will confirm that the editorial office has received your submission and will provide your manuscript ID.

Thank you for submitting your manuscript to **Obesity** Reviews.

Sincerely,  
The Editorial Staff at **Obesity** Reviews

## APÊNDICE F - ARTIGO CIENTÍFICO

### EFFECT OF IMMUNOMODULATORY ENTERAL FORMULA IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH EXCESS BODY WEIGHT ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT: PROTOCOL FOR A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Joyce Santos de Jesus<sup>1</sup>, Janiele de Sá Ferreira<sup>2</sup>, Ellen Cristina Batista Fidalgo<sup>3</sup>,  
Tatiana Rodrigues de Moura<sup>4</sup>

**ABSTRACT:** Critically ill patients who are overweight face additional challenges, including an exacerbated inflammatory response and an increased complications risk. This metabolic condition increases the nutritional risk associated with the malnutrition development. Thus, the growing prevalence of obesity among critically ill patients highlights the need for specific nutritional approaches. This study will investigate the effects of immunomodulatory enteral formulas compared to standard formulas in critically ill overweight adult patients admitted to Intensive Care Units (ICUs). The systematic literature review will follow the methodological guidelines of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and will be reported according to the PRISMA statement. The research protocol was registered with PROSPERO under the number CRD42023440393. The systematic search will be carried out in the PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, LILACS and Scielo databases, with no restrictions on language or publication year. This study represents an important advance in the investigation of the immunomodulatory formulas use in critically ill overweight patients, as it is the first to analyze this specific population. Taking this into account, it will be able to guide evidence-based clinical decision-making.

**Keywords:** Immunonutrition diet. Enteral nutrition. Obesity. Critically ill patient

<sup>1-4</sup>Universidade Federal de Sergipe - UFS

AUTOR CORRESPONDENTE

Joyce Santos de Jesus

joyce.morais@academico.ufs.br

<https://orcid.org/0009-0007-4351-9389>

Universidade Federal de Sergipe, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Rua Santo Expedito, n° 125, Marivan, Barra dos Coqueiros, SE, CEP 49140-602  
Brasil

CORRESPONDÊNCIA

Joyce Santos de Jesus, Universidade Federal de Sergipe, Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde

Rua Cláudio Batista, s/n - Hospital Universitário, Bairro Sanatório,  
Aracaju, SE, CEP 49060-100  
Brasil

## **EFFECT OF IMMUNOMODULATORY ENTERAL FORMULA IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH EXCESS BODY WEIGHT ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT: PROTOCOL FOR A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

### **1 INTRODUCTION:**

The increase in the prevalence of obesity in the world is characterized as a pandemic, affecting countries regardless of their level of socio-economic development.<sup>1</sup> Obesity represents a global public health problem, significantly increasing the risk of mortality by any reason.<sup>3-5</sup> Around a third of patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) are obese, and this number has been increasing over the years.<sup>6,7</sup> Being overweight can aggravate the metabolic response to critical illnesses, increase the risk of metabolic complications,<sup>8,9</sup> and increase mortality. In this regard, researchers have observed an association between critically ill patients with grade 2 and 3 obesity and a higher risk of all-cause mortality, mechanical ventilation and the use of vasoactive drugs.<sup>11</sup>

Hospitalized patients with obesity may require a different nutrient prescription than their non-obese peers.<sup>6</sup> Besides, there is the interaction between obesity and critical condition, which can intensify the inflammatory response and trigger additional complications, requiring a specific approach in these patients management.<sup>6</sup> Critical illness requiring intensive care is typically associated with a state of catabolic stress, in which patients demonstrate a systemic inflammatory response associated with the complications of increased infectious morbidity, multiple organ dysfunction, prolonged hospitalization and mortality.<sup>12</sup>

In this regard, it has been shown that some nutrients have the potential to act as immunomodulators in many health conditions by balancing pro- and anti-inflammatory cytokines.<sup>13</sup> Among the nutrients that have an immunomodulatory effect are omega-3 fatty acids, glutamine, arginine and nucleotides.<sup>14</sup> Thus, formulas containing immunomodulatory nutrients may have a more balanced and higher quality nutrient composition, better meeting specific nutritional needs compared to standard formulas.<sup>15</sup> Therefore, this study aims to evaluate the effects of administering enteral formulas enriched with immunomodulatory nutrients on the clinical evolution of critically ill overweight adult patients admitted to the Intensive Care Unit, compared to conventional formula.

#### **1.1 Current research in this area**

So far, no systematic review and meta-analysis has been published on the use of immunomodulatory enteral formula in critically ill overweight patients. This gap in the literature highlights the need for research in this specific population.

Recent systematic reviews and meta-analyses<sup>16-20</sup> were carried out on critically ill patients. However, they have limitations, such as the presence of immunomodulators in both formulas investigated, which makes it difficult to assess the effects of specific components in isolation. Furthermore, the concomitant use of

enteral and parenteral nutritional therapies introduces additional variables that make it difficult to interpret the results. These limitations highlight the need for more rigorous methodologies, such as the one proposed in this study, to clearly evaluate the effects of immunomodulatory nutritional formulas.

It is important to highlight that several guidelines recommend supplementing immunomodulators in certain populations of critically ill patients. According to the ESPEN<sup>21</sup> (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) guidelines, additional enteral doses of glutamine are recommended for patients with burns greater than 20% of the body surface area, for cases of severe trauma, and for trauma with complicated healing. In critically ill patients, the administration of enteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids in nutritional doses can be considered. Besides, they recommend parenteral lipid emulsions enriched with EPA + DHA for critically ill patients.

According to Braspen<sup>7</sup> (Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition), the use of glutamine, enterally and/or parenterally, can be considered in cases of severe acute pancreatitis, although the level of evidence is considered low. In addition, the use of immunomodulatory formula as a supplement or enteral nutrition in the preoperative and postoperative period is recommended for patients undergoing major surgery for cancer of the gastrointestinal tract (GIT) or head and neck, especially when diagnosed with malnutrition (Level of evidence: low). Formulas containing glutamine or other immunonutrients should also be considered in cases of trauma, such as traumatic brain injury (TBI) (Level of evidence: low).

In addition, the SCCM (Society of Critical Care Medicine) and ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) guidelines recommend the use of immunomodulatory formulas containing arginine and fish oil in the ICU for post-operative patients requiring enteral nutritional therapy, with moderate to low quality evidence.<sup>21</sup> It is worth emphasizing the need to carefully consider the individual characteristics of each patient when implementing specific nutritional interventions.

## 1.2 Why is it important to carry out this review?

The lack of systematic reviews and meta-analyses compromises evidence-based decision-making by health professionals involved in treating these patients. Given the growing prevalence of overweight and obesity, including in critical clinical contexts,<sup>21</sup> understanding the impact of enteral immunonutrition is essential to improve clinical outcomes and target more assertive and specific evidence-based nutritional interventions.

## 2 RESEARCH QUESTION

What is the effect of administering enteral formulas enriched with immunomodulatory nutrients on the clinical progression of critically ill overweight adult patients admitted to the Intensive Care Unit, compared to the conventional formula?

### 3 METHODS

#### 3.1 Registering the study

The systematic review protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42023440393, ensuring the transparency and reliability of the study. It was also drawn up in accordance with the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P).<sup>22</sup> It is worth mentioning that the research follows the methodological guidelines for systematic reviews of interventions established by Cochran<sup>23</sup>, ensuring compliance with the highest methodological standards recognized in the field.

#### 3.2 Eligibility Criteria

##### 3.2.1 Participants/population

Critically ill overweight adult patients (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) admitted to Intensive Care Units (ICUs).

##### 3.2.2 Intervention

Immunomodulatory enteral formula or supplemented with at least one immunomodulatory nutrient (omega-3 fatty acids, glutamine, arginine and nucleotides).

##### 3.2.3 Comparator/control

Enteral formula without immunomodulatory nutrients.

##### 3.2.4 Outcomes

Primary outcomes: nosocomial infection rate, infectious pneumonia, length of hospital stay, duration of mechanical ventilation and ICU length of stay

Secondary outcomes: mortality, immunological biomarkers (c-reactive protein and total lymphocyte count) and food intolerance (diarrhea).

##### 3.2.5 Types of studies included

Only randomized controlled clinical trials were considered eligible. All the eligibility criteria considered in the studies for this review are summarized in Table 1.

**Table 1** – Eligibility criteria for this review

| Inclusion criteria  | Exclusion criteria                     |
|---|--|
| Randomized controlled clinical trials;                      | Elderly participants (>65 anos);       |
| Adult participants (>18 anos);                              | Study in animals or in vitro;          |
| Overweight participants (IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> ); | Studies that included cancer patients; |

|   |   |
|---|---|
| Critically ill participants - those admitted to ICUs and requiring specialized support to maintain stability and their lives.   | Studies that included pregnant or lactating populations;                      |
| Intervention with immunomodulatory or standard enteral formula supplemented with at least one immunomodulatory nutrient (omega-3 fatty acids, glutamine, arginine and nucleotides); | Studies comparing immunomodulatory enteral formula with zero diet;            |
| Comparison with enteral formula without immunomodulatory nutrients  | Studies comparing immunomodulatory enteral formula with parenteral nutrition. |

**Source:** done by the author, 2023.

### 3.3 Search strategy

The searches will be carried out in the following databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE via PubMed), Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Web of Science (WOS), SciVerse Scopus (Scopus via Elsevier), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS via Virtual Health Library) and Scientific Electronic Library Online (SciELO).

To formulate a search strategy, researchers recommend the use of controlled and uncontrolled terms. Controlled terms are used as indexers and are organized hierarchically in electronic databases. The terms MeSH (Medical Subject Headings), DECS (Health Sciences Descriptors) and Emtree (Embase Subject Headings) will be the controlled terms used in this work. On the other hand, the non-controlled terms include textual words, their synonyms, acronyms and homologues.<sup>19</sup> In order to identify these terms in articles related to the topic, a preliminary search was carried out in the aforementioned databases.

The controlled and non-controlled vocabulary was used to develop the high-sensitivity search strategy for MEDLINE (see chart 1) based on the PICOS defined for this systematic review (see table 2). The term PICOS, an acronym for Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study Design, outlines the general scope of the systematic review and guides the formulation of the research question.<sup>24</sup> This strategy will be adapted for each database at a later date.

**Table 2 – PICOS**

| <b>Review question</b>  |   |
|-------------------------|---|
| <b>P</b> – Population   | Critically ill adult patients with excess weight (overweight or obese) admitted to ICUs     |
| <b>I</b> – Intervention | Immunomodulatory or standard enteral formula supplemented with immunomodulatory nutrient(s) |
| <b>C</b> – Comparison   | Standard enteral formula  |
| <b>O</b> – Outcome      | Change in clinical outcomes   |
| <b>S</b> - Study Design | Randomized Clinical Trials (RCTs)   |

**Source:** done by the author, 2024.

There will be no language or publication date restrictions. Moreover, relevant studies will be searched for in the included studies reference lists. Besides, ongoing studies will also be identified through Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) and the International Clinical Trials Registry Platform. (WHO ICTRP) (<https://trialssearch.who.int/>).

**Chart 1** - Search strategy used in PubMed database

|  |
|--|
| #1 ("Critical Care"[Mesh]) OR "Intensive Care" OR ("Critical Illness"[Mesh]) OR "Critical Illness*" OR "Critically Ill" OR "Critical" OR "Critics" OR ("Intensive Care Units"[Mesh]) OR "Intensive Care Unit" OR "ICU"   |
| #2 ("Immunonutrition Diet"[Mesh]) OR "Immunonutrition Diet*" OR "Immunomodulatory Diet" OR "Immunonutrient Enriched Diet*" OR "Immunonutrition" OR "Immunomodulating Diet*" OR "Immunonutrition" OR "Immunonutrient*-Enriched Diet*" OR "Enriched Diet*" OR ("Arginine"[Mesh]) OR "L-Arginine" OR "L Arginine" OR "Glutamine"[Mesh] OR "L-Glutamine" OR "L Glutamine" OR ("Nucleic Acids"[Mesh]) OR "Nucleic Acid" OR ("Enteral Nutrition"[Mesh]) OR "Enteral Feeding" OR "Tube Feeding" OR "Nutrition* support" OR "Enterally Fed" OR "Tube-feed*" OR "Tube Feed*" OR ("Fatty Acids, Omega-3"[Mesh]) OR "Omega-3 Fatty Acid*" OR "Omega 3 Fatty Acid*" OR "n-3 Oil*" OR "n 3 Oil*" OR "n3 Oil*" OR "n-3 Fatty Acid*" OR "n 3 Fatty Acid*" OR "n-3 PUFA" OR "n 3 PUFA" OR "n3 Fatty Acid*" OR "n3 PUFA" OR "n3 Polyunsaturated Fatty Acid*" OR "N-3 Fatty Acid*" OR "N 3 Fatty Acid*" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acid*" OR "n 3 Polyunsaturated Fatty Acid*" OR "Fish Oil" OR "Omega 3" OR "Immune Enhancing Diet"                |
| #3 ("Cross Infection"[Mesh]) OR "Cross Infections" OR "Healthcare Associated Infection*" OR "Health Care Associated Infection*" OR "Hospital Infection*" OR "Nosocomial Infection*" OR ("Pneumonia"[Mesh]) OR "Pneumonias" OR "Lobar Pneumonia*" OR "Pneumoniti*" OR "Pulmonary Inflammation*" OR "Lung Inflammation*" OR ("Respiration, Artificial"[Mesh]) OR "Artificial Respiration*" OR "Mechanical Ventilation*" OR ("Hospitalization"[Mesh]) OR "Hospitalizations" OR ("Hospital Mortality"[Mesh]) OR "Hospital Mortalities" OR "In-Hospital Mortalit*" OR "In-house Mortalit*" OR "In Hospital Mortalit*" OR "Inhospital Mortalit*" OR "ICU length of stay" OR "Intensive Care Unit* length of stay" OR ("C-Reactive Protein"[Mesh]) OR "C Reactive Protein" OR "hsCRP" OR "CRP" OR "High Sensitivity C-Reactive Protein" OR "High Sensitivity C Reactive Protein" OR "hs-CRP" OR ("Lymphocyte Count"[Mesh]) OR "Lymphocyte Counts" OR "Lymphocyte Number*" OR "Total Lymphocyte Count*" OR ("Diarrhea"[Mesh]) OR "Diarrheas" |
| #4 ("Parenteral Nutrition"[Mesh]) OR "Parenteral Feeding" OR "Feeding*, Parenteral" OR "Intravenous Feeding*" OR "Intravenous Nutrition" OR "Intravenous" OR "Cancer" OR "Oncological"   |
| #5 #1 AND #2 AND #3  |
| #6 #5 NOT #4   |
| #7 #6 AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (alladult[Filter])   |

**Source:** done by the author, 2024.

### 3.4 Study selection

All the studies identified in the databases will be exported to the Rayyan software<sup>25</sup> and duplicates will be removed. After a pilot test, the titles and abstracts will be assessed by two independent reviewers (JSJ and JS) according to the eligibility criteria. Potentially relevant studies will be retrieved and read in full. Studies excluded after reading the full text will be recorded in a table of excluded studies, along with the reasons for their exclusion. Divergences between reviewers at each stage of the selection process will be resolved through discussion or with the intervention of a third reviewer (EBF). The results of the search and study inclusion

process will be reported in the PRISMA flowchart for new systematic reviews that included searches of databases, registries and other sources.<sup>26</sup>

### **3.5 Data extraction (selection and encoding)**

After a pilot test of data extraction using an article related to the research topic, data from the included studies will be extracted independently by two reviewers (JSJ and JS) using a form adapted from Cochrane.<sup>23</sup> Divergences between the two reviewers will be resolved by consensus; if there is no agreement, the third author will decide (EBF). The following data will be extracted: authors' names, year of publication, country where the study was carried out, type of study, sample size, population characteristics, types of disease, enteral formulations used, intervention time, outcomes assessed, results of the outcomes and data for assessing the risk of bias. In the event of missing data, the authors of the studies will be contacted.

### **3.6 Bias Risk Assessment**

The methodological quality of the included studies will be assessed independently by two or three reviewers using the Cochrane 'Risk of Bias 2 Tools' (RoB 2.0).<sup>27</sup> Studies will be judged as low, some concern or high risk of bias based on the assessment of the following domains: Domain 1: Risk of bias due to the randomization process. Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions. Domain 3: Missing outcome data. Domain 4: Risk of bias in measuring the outcome. Domain 5: Risk of bias in the selection of the reported outcome.

### **3.7 Data synthesis and analysis strategy**

Statistical analysis of the data will be carried out using the Review Manager (RevMan) software, version 5.4.1<sup>28</sup>, using the random effect statistical model. Heterogeneity among the studies will be assessed using the  $I^2$  statistic. The  $I^2$  value will be interpreted according to the following categories: may not be important (0% - 40%), moderate heterogeneity (30% - 60%), substantial heterogeneity (50% - 90%) and considerable heterogeneity (90% - 100%). If there is significant heterogeneity, sources of heterogeneity will be explored through subgroup analysis. Furthermore, a sensitivity analysis will be conducted to investigate heterogeneity and assess the robustness of the results. This analysis will consist of excluding included studies to assess whether the overall results of the meta-analysis will be affected. In addition, sensitivity analyses will be carried out based on the methodological quality of the studies.

Besides, the possibility of publication bias will be identified by constructing a funnel plot when at least 10 studies are included in the meta-analysis. The symmetry of the funnel plot will be visually assessed. If an asymmetry is suggested, exploratory analyses using statistical tests will be carried out to investigate it.

#### **3.7.1 Effect measures**

Categorical variables will be assessed by the Relative Risk (RR), while continuous variables will be assessed by the Standardized Mean Difference (SMD) with 95% confidence intervals.

### 3.7.2 Subgroup analysis

If the necessary data are available, different subgroups will be explored, including the type of immunonutrient administered, basic diseases in the ICU, gender and duration of the intervention. In addition, subgroup analyses will be carried out to investigate possible variations in the effects of immunomodulators according to Body Mass Index (BMI) and the administered dose.

### 3.7.3 The evidence quality assessment

The quality of the evidence will be assessed using the GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).<sup>29</sup> The domains of risk of bias, imprecision, inconsistency, indirect evidence and publication bias will be considered. Based on these domains, studies will be classified as very low, low, moderate and high-quality evidence.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the Postgraduate Program in Health Sciences (PPGCS) of the Federal University of Sergipe (UFS) for supporting the research.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Authors have no conflict of interest to declare.

## 4 CONCLUSION

This study represents an important advance in the investigation of the immunomodulatory formulas use in critically ill overweight patients, as it is the first to analyze this specific population. From this, it will be able to guide evidence-based clinical decision-making.

## 5 REFERENCES

1. Ministério da Saúde. Excesso de peso e obesidade. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/promocao-da-saude/excesso-de-peso-e-obesidade>. Acesso em 13 de outubro de 2023.
2. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Posicionamento sobre o Tratamento Nutricional do Sobrepeso e da Obesidade. 1st ed. São Paulo: ABESO; 2022.
3. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. *Jama*. 2013;309(1):71-82.
4. Aune D, Sem A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353.

5. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-786.
6. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Codner P, Kiraly L, Martindale RG. The critical care obesity paradox and implications for nutrition support. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):45.
7. Castro MG, Ribeiro PC, Matos LBN, et al. Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente Grave. *BRASPEN J*. 2023;38(2 Suppl 2):0-0.
8. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):945-954.
9. Lheureux O, Preiser JC. Role of nutrition support in inflammatory conditions. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):310-317.
10. Paolini JBM, Mancini JMD, Genestal MMD, et al. Predictive value of abdominal obesity vs. body mass index for determining risk of intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1308-1314.
11. Li S, Fu Z, Zhang W, Liu H. Impact of obesity on intensive care unit outcomes in older patients with critical illness: a cohort study. *PLoS One*. 2024;19(2).
12. McClave AS, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Crit Care Med*. 2016;44(2):390-438.
13. Cominetti C, Cozzolino SMF. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2020.
14. Schloerb PR. Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales/Discussion. *JPEN*. 2001;25(2 Suppl).
15. Silva HF, Chagas PS, Negreiros EN, Souza LP. Efeitos da Terapia Nutricional Imunomoduladora em pacientes oncológicos que foram submetidos a cirurgias gastrointestinais: revisão de escopo. *Res Soc Dev*. 2022;11(7).
16. Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, Grocott MPW, Calder PC. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1.
17. Langlois PL, Aragon FD, Hardy G, Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019;61:84-92.

18. Liang B, Su J, Chen J, et al. Glutamine enteral therapy for critically ill adult patients: an updated meta-analysis of randomized controlled trials and trial sequential analysis. *Clin Nutr.* 2024;43(1):124-133.
19. Malekahmadi M, Pahlavani N, Firouzi S, Clayton ZS, Islam SMS. Effect of enteral immunomodulatory nutrition formula on mortality and critical care parameters in critically ill patients: a systematic review with meta-analysis. *Nurs Crit Care.* 2022;27(6):838-848.
20. Koekkoek WK, Panteleon V, Zanten ARHV. Current evidence on  $\omega$ -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2019;59:56-68.
21. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2023;42(9):1671-1689.
22. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349.
23. Higgins J, Thomas J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4. *Cochrane*; 2023. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Accessed August 2023.
24. Santos CMD, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2007;15(3):508-511.
25. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4.
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366.
28. Deeks JJ, Higgins JP. Statistical algorithms in review manager 5.4.1. Statistical Methods Group of The *Cochrane Collaboration*. 2021.
29. Schunemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013.