



## ***Artigo comentado AMIB*** ***Comitê de Terapia Nutricional***

Artigo publicado no Am J Respir Crit Care Med 2020;201(7):814-822

– fator impacto 16,5

Etapa 1. Identificação do artigo e dos autores, com link para acesso

Outcomes Six-Months After 100% or 70% of Enteral Calorie Requirements During Critical Illness (TARGET): A Randomized Controlled Trial

Adam M. Deane, Lorraine Little, Rinaldo Bellomo, Marianne J. Chapman, Andrew R. Davies, Suzie Ferrie, Michael Horowitz, Sally Hurford, Kylie Lange, Edward Litton, Diane Mackle, Stephanie O'Connor, Jane Parker, Sandra L. Peake, Jeffrey J. Presneill, Emma J. Ridley, Vanessa Singh, Frank van Haren, Patricia Williams, Paul Young, Theodore J. Iwashyna

DOI: 10.1164/rccm.201909-1810OC

Etapa 2, Apresentação do tema

Nos últimos anos muita discussão tem sido estabelecida quanto a dose de calorias e/ou proteínas que deve ser ofertada ao doente crítico, tanto por via enteral ou por parenteral. Os autores desta publicação argumentam que ainda não conhecemos os desfechos de se administrar 100% da oferta calórica planejada por via enteral, ou menos, em doentes críticos submetidos à ventilação mecânica (VM). Especulam que a oferta ótima (100%) possivelmente determine redução de mortalidade e melhoria de qualidade de vida. Na verdade, esse estudo é uma análise secundária de qualidade de vida e mortalidade em 180 dias de outro estudo<sup>1</sup>, cujo desfecho primário seria a mortalidade em 90 dias de pacientes que recebiam ~100% aporte (~30 kcal/kg ideal/dia peso) vs. ~70% (20 kcal/kg ideal/dia) em pacientes submetidos a VM. O estudo inicial não mostrou diferença

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**

Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100

Tel. (11) 5089-2642 www.amib.org.br associados@amib.org.br



em mortalidade em 90 dias. Um ponto forte do estudo inicial é que ele isolou o efeito caloria vs. proteína, além de ter sido conduzido com as regras da vida real (já que a quantidade de caloria foi baseada na fórmula de bolso (sem calorimetria). Por outro lado, o não uso de calorimetria para guiar a terapia nutricional pode ser “atacado” por grupos que consideram esta ferramenta indispensável no suporte nutricional de doentes críticos.

### Etapa 3. Desenho do Estudo e Estatística

O estudo TARGET é um ensaio clínico randomizado, por intenção de tratar, multicêntrico, paralelo e cego. O estudo foi registrado (ClinicalTrials.gov NCT02306746) e o protocolo e o plano de análise estatística publicados antes do bloqueio dos dados. O cálculo amostral foi baseado no primeiro estudo<sup>1</sup>. Os autores publicaram no Clinical Trials a meta de inclusão de 4000 pacientes e a intenção de comparar sobrevida em 90 dias. Foram incluídos pacientes críticos com 18 anos ou mais, submetidos a ventilação mecânica invasiva e que estavam prestes a iniciar a nutrição enteral (ou recebendo nas últimas 12h) e com a expectativa de continuarem recebendo nutrição enteral no dia seguinte. Em material suplementar é listado todos os motivos para exclusão de pacientes. Participantes foram randomizados (usando um sistema baseado na WEB) para nutrição enteral densa em energia (1,5 kcal/mL, Fresubin Energy Fiber Tube Feed) ou nutrição enteral de rotina (1,0 kcal/mL, Fresubin 1000 Complete Tube Feed) em embalagens idênticas de 1L. A diferença no conteúdo calórico entre as formulações do grupo energia densa e do grupo rotina foi determinada pela quantidade de gordura (energia densa: 58 g/L vs. rotina: 27 g/L) e carboidrato (180 g/L vs. 125 g/L); o conteúdo proteico das duas formulações foi semelhante (56 g/L vs. 55 g/L). A nutrição enteral era iniciada o quanto antes após a randomização. A meta de calorias foi determinada pelo cálculo do peso ideal (homens=  $50 + 0,91$  (altura em cm - 152,4) e mulheres=  $45,5 + 0,91$  (altura em cm - 152,4). A meta

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**

Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100

Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)

deveria ser atingida em 48 horas. A nutrição enteral foi administrada por até 28 dias ou até o participante cessar a nutrição enteral, morrer ou receber alta da UTI, o que ocorrer primeiro. Foram incluídos 3997 pacientes (três foram erroneamente randomizados duas vezes, alguns saíram por retirada do termo de consentimento informado e não foram incluídos na análise) com 80% de poder para detectar uma diferença de 3,8 a 4,3 pontos percentuais na mortalidade em 90 dias, assumindo uma mortalidade basal de 20 a 30% com 6% de inflação no tamanho da amostra ( $n = 4000$ ) para compensar perdas da amostra. Os sobreviventes (ou seus representantes) foram contatados 180 dias após a randomização através de ligação telefônica e submetidos a um questionário (EQ5D5L) para avaliar qualidade de vida.

#### Etapa 4. Resultados do Estudo

Dos pacientes alocados, 3815 (96,4%) procederam com a randomização. O questionário sobre qualidade de vida foi aplicado 2492 pacientes (perda de 5,9%). Não havia diferença significativa basal entre os grupos 1,5 vs. 1kcal/mL (idade, gênero, IMC, cirurgia, tempo prévio de internação a UTI, APACHE II, necessidade de vasopressor, necessidade de hemodiálise, mesmo estratificando por idade maior e menor que 65 anos). A dose de proteína administrada entre os grupos foi similar, mas o grupo alimentado com a fórmula de maior densidade recebeu em média 605kcal (34%) a mais em termos de repleção de energia. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a pontuação no questionário de qualidade de vida, mesmo procedendo com comparações específicas dos diferentes domínios do questionário. Não houve diferença na mortalidade observada até 180 dias após randomização. A análise da mortalidade estratificando os doentes em 5 grupos (menos que 65 anos e ativo profissionalmente, menos que 65 anos e inativo profissionalmente, mais que 65

anos e independente, mais que 65 anos e dependente de suporte, mais que 65 anos e institucionalizado) também não mostra diferenças, exceto no grupo de pacientes com mais de 65 anos e com necessidade de suportes que apresentou maior mortalidade com a estratégia de oferta calórica plena (alimentado com fórmula de maior densidade calórica).

Etapa 5. Contextualização no conhecimento atual (discussão perante os dados vigentes na literatura)

A visão atual do “menos é mais” em terapia intensiva tem ganhado crescente número de adeptos e engloba várias dimensões do tratamento, passando por ventilação mecânica, ressuscitação hemodinâmica e estratégias para utilização de antimicrobianos e naturalmente incluindo suporte nutricional<sup>2,3</sup>. Este estudo, concluindo por ausência de benefício de uma estratégia liberal (oferta de proximadamente 100% das necessidades estimadas) em relação a uma estratégia mais restritiva (oferta de aproximadamente 70% das necessidades estimadas) em relação a redução de mortalidade ou melhora de qualidade de vida, reforça esta visão atual no manejo de doentes críticos, agora não só com dados observacionais, mas com a contribuição benvinda de um ensaio clínico. A oferta proteica foi semelhante nos grupos, que eram em termos basais comparáveis, e o que variou foi a quantidade de calorias provenientes de lipídios e carboidrato. De certa maneira este ensaio clínico confirma a impressão originada de estudos observacionais de que uma oferta modesta de calorias acompanhada de uma adequada oferta proteica parece ser a melhor estratégia em termos de suporte metabólico e nutricional a doentes críticos. Entretanto, é necessário que levemos em conta que o estudo, embora multicêntrico, foi conduzido em UTIs da Oceania, onde a prevalência de obesidade é importante e que possivelmente justifique o IMC médio dos doentes incluídos (de aproximadamente 29 kg/m<sup>2</sup>). Isto foi

abordado elegantemente pelos autores na discussão, sendo considerado uma limitação do estudo que pode diminuir sua validade externa. Um dado que merece uma consideração um pouco mais elaborada é justamente o diferencial de calorias que separam as duas estratégias. Muitos poderão arguir que variar a oferta entre 70 e 100% do planejado é variar a forma da mesma abordagem. Talvez fosse mais interessante comparar estratégias que sabidamente possam caracterizar duas abordagens essencialmente diferentes (como comparar uma oferta que varia entre 25 e 50-60% das necessidades estimadas com outra que administra 70% ou mais das necessidades energéticas calculadas). Uma relativamente recente meta-análise de nosso grupo sugeriu que estas estratégias em doentes submetidos a ventilação mecânica e recebendo nutrição enteral (que é a justamente a população deste ensaio clínico) podem determinar distintos desfechos<sup>4</sup>. Outrossim, publicações recentes também coincidem que 70% da oferta calórica planejada pode separar duas estratégias diferentes<sup>5,6</sup>.

#### Etapa 6. Pontos para Discussão

- 1) Qual o papel de alimentação trófica em pacientes críticos gerais
- 2) Pacientes críticos em faixa normal de IMC devem ser submetidos a contenção de calorias?
- 3) Pacientes desnutridos devem ser submetidos a contenção de calorias?
- 4) Calorimetria indireta é realmente dispensável para determinação da dose de energia?
- 5) A variação da dose de proteína poderia alterar significativamente desfechos?
- 6) Este estudo tem poder para enxergar diferença em qualidade de vida, considerando subgrupos não explorados (desnutridos, mais idosos)?

## Etapa 7: Referências de interesse

1. Target Investigators ftACTG, Chapman M, Peake SL, et al. Energy-Dense versus Routine Enteral Nutrition in the Critically Ill. *N Engl J Med* 2018;379:1823-34.
2. Arabi YM, Reintam Blaser A, Preiser JC. Less is more in nutrition: critically ill patients are starving but not hungry. *Intensive Care Med* 2019;45:1629-31.
3. Loss SH, Franzosi OS, Nunes DSL, Teixeira C, Viana LV. Seven Deadly Sins of Nutrition Therapy in Critically Ill Patients. *Nutr Clin Pract* 2020;35:205-10.
4. Franzosi OS, von Frankenberg AD, Loss SH, Nunes DSL, Vieira SRR. Underfeeding versus full enteral feeding in critically ill patients with acute respiratory failure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Hosp* 2017;34:19-29.
5. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2016;20:367.
6. Patkova A, Joskova V, Havel E, et al. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2017;8:624-34.