

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.

van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, De Waele JJ, Timsit JF, Honing ML, Keh D, Vincent JL, Zazzo JF, Fijn HB, Petit L, Preiser JC, van Horssen PJ, Hofman Z.

JAMA. 2014 Aug 6; 312(5):514-24

Abstract

IMPORTANCE

Enteral administration of immune-modulating nutrients (eg, glutamine, omega-3 fatty acids, selenium, and antioxidants) has been suggested to reduce infections and improve recovery from critical illness. However, controversy exists on the use of immune-modulating enteral nutrition, reflected by lack of consensus in guidelines.

OBJECTIVE

To determine whether high-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients (IMHP) reduces the incidence of infections compared with standard high-protein enteral nutrition (HP) in mechanically ventilated critically ill patients.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS

The MetaPlus study, a randomized, double-blind, multicenter trial, was conducted from February 2010 through April 2012 including a 6-month follow-up period in 14 intensive care units (ICUs) in the Netherlands, Germany, France, and Belgium. A total of 301 adult patients who were expected to be ventilated for more than 72 hours and to require enteral nutrition for more than 72 hours were randomized to the IMHP (n = 152) or HP (n = 149) group and included in an intention-to-treat analysis, performed for the total population as well as predefined medical, surgical, and trauma subpopulations.

INTERVENTIONS

High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition, initiated within 48 hours of ICU admission and continued during the ICU stay for a maximum of 28 days.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES

The primary outcome measure was incidence of new infections according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definitions. Secondary end points included mortality, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, mechanical ventilation duration, ICU and hospital lengths of stay, and subtypes of infections according CDC definitions.

RESULTS

There were no statistically significant differences in incidence of new infections between the groups: 53% (95% CI, 44%-61%) in the IMHP group vs 52% (95% CI, 44%-61%) in the HP group (P = .96). No statistically significant differences were observed in other end points, except for a higher 6-month mortality rate in the medical subgroup: 54% (95% CI, 40%-67%) in the IMHP group vs 35% (95% CI, 22%-49%) in the HP group (P = .04), with a hazard ratio of 1.57 (95% CI, 1.03-2.39; P = .04) for 6-month mortality adjusted for age and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score comparing the groups.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE

Among adult patients breathing with the aid of mechanical ventilation in the ICU, IMHP compared with HP did not improve infectious complications or other clinical end points and may be harmful as suggested by increased adjusted mortality at 6 months. These findings do not support the use of IMHP nutrients in these patients.

Nutrição enteral hiperproteica enriquecida com nutrientes imunomoduladores vs. Nutrição enteral hiperproteica padrão e infecções nosocomiais em UTI: estudo clínico randomizado.

van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, De Waele JJ, Timsit JF, Honing ML, Keh D, Vincent JL, Zazzo JF, Fijn HB, Petit L, Preiser JC, van Horssen PJ, Hofman Z.

JAMA. 2014 Aug 6; 312(5):514-24

IMPORTÂNCIA

Tem-se sugerido que a administração enteral de nutrientes imunomoduladores (por exemplo, glutamina, ácidos graxos ômega-3, selênio e antioxidantes), reduza infecções e melhore a recuperação de pacientes graves. Contudo, a controvérsia sobre o uso de nutrição enteral imunomoduladora existe e se reflete na falta de consenso nas recomendações.

OBJETIVO

Determinar se nutrição enteral hiperproteica enriquecida com nutrientes imunomoduladores (IMHP) reduz a incidência de infecções comparada com nutrição enteral hiperproteica padrão (HP) em pacientes graves em ventilação mecânica.

DESENHO, LOCAIS E PARTICIPANTES

MetaPlus foi um estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico conduzido em 14 unidades de terapia intensiva (UTI) na Holanda, Alemanha, França e Bélgica, de fevereiro de 2010 a abril de 2012, incluindo um período de acompanhamento posterior de 6 meses. Foram randomizados um total de 301 pacientes adultos com expectativa de ficar em ventilação mecânica e utilizar nutrição enteral por mais de 72 horas, divididos no grupo IMHP (n=152) ou no grupo HP (n=149), e incluídos na análise por intenção de tratar (ITT) realizada para toda a população, como também nas subpopulações predefinidas como médica, cirúrgica e trauma.

INTERVENÇÕES

A nutrição enteral hiperproteica enriquecida com nutrientes imunomoduladores vs. nutrição enteral hiperproteica padrão, foi iniciada dentro de 48 horas após a admissão na UTI e prolongou-se durante a permanência em terapia intensiva por no máximo 28 dias.

PRINCIPAIS RESULTADOS E PARÂMETROS

O desfecho primário avaliado foi a incidência de novas infecções de acordo com as definições do Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Os desfechos secundários incluíram mortalidade, avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA score), duração da ventilação mecânica, tempo de permanência em UTI e de hospitalização, e subtipos de infecção de acordo com as definições do CDC.

RESULTADOS

Não houve diferença estatística significativa na incidência de novas infecções entre os grupos: 53% (95% IC, 44%-61%) no grupo IMHP vs. 52% (95% IC, 44%-61%) no grupo HP (P=.96). Não foram observadas diferenças estatísticas significantes nos outros desfechos, exceto para a maior taxa de mortalidade em 6 meses no subgrupo de pacientes clínicos: 54% (95% IC, 40%-67%) no grupo IMHP vs. 35% (95% IC, 22%-49%) no grupo HP (P=.04), com um risco relativo de 1,57 (95% IC, 1,03-2,39; P=.04) para mortalidade em 6 meses ajustada pela idade e escores do APACHE II, sistema de avaliação da fisiologia aguda e da saúde crônica, comparando os grupos.

CONCLUSÕES E RELEVÂNCIA

Entre adultos sob ventilação mecânica em UTI, o uso de nutrição enteral hiperproteica enriquecida com nutrientes imunomoduladores (IMHP) comparado com nutrição enteral hiperproteica (HP), não melhorou as complicações infecciosas ou outros desfechos clínicos e pode ser prejudicial, tal como sugerido pelo aumento da mortalidade ajustada em 6 meses. Estes achados não apoiam o uso de nutrição enteral enriquecida com nutrientes imunomoduladores nestes pacientes.

Histórico do Estudo MetaPlus

O desenvolvimento desta fórmula imunomoduladora para UTI e o planejamento para a realização do estudo clínico começaram há mais de dez anos atrás. Nesta época reuniu-se um grupo de pesquisadores em terapia intensiva e desenhou-se uma fórmula com base nas evidências científicas então existentes. Profissionais de diversos centros de referência na Europa participaram do projeto e isso se reflete na gama de autores que assinam o artigo¹.

Da mesma forma, a condução do estudo foi extremamente cuidadosa. Ambas as fórmulas apresentavam a mesma densidade calórica e o mesmo percentual proteico. As embalagens eram idênticas permitindo o cegamento perfeito para investigadores, médicos e pacientes. O grupo chamado IMHP recebeu suplementação específica de glutamina (30g/L), EPA e DHA (7,5g/L), além de doses aumentadas de antioxidantes. O grupo controle chamado de HP recebeu dieta hiperproteica com acréscimo do mix de fibras (Nutrison Advanced Protison)¹.

Mais de dois anos se passaram desde a entrada do primeiro paciente até a conclusão do último paciente acompanhado após 6 meses da alta hospitalar. Os critérios de inclusão e exclusão foram respeitados rigorosamente, permitindo reunir uma população típica em unidades de terapia intensiva, gravemente enferma em ventilação mecânica¹.

MetaPlus & Literatura

O estudo constatou que a fórmula imunomoduladora não mostrou benefícios comparada ao controle hiperproteico, além de contribuir para o aumento da mortalidade em 6 meses no grupo de pacientes clínicos e por isso decidiu-se não dar sequência a sua produção e lançamento. Tais resultados surgiram em sintonia com outros estudos recentes que também mostraram aumento de riscos com imunomodulação, como os estudos EDEN-OMEGA², REDOX³ e SIGNET⁴.

Por outro lado, o sucesso da fórmula controle hiperproteica (Nutrison Advanced Protison) corroborou os achados da literatura que correlacionaram maior oferta proteica com melhores desfechos clínicos em UTI, exemplificado nos estudos de Alberda et al (2009)⁵, Weijs et al (2012)⁶ e Allingstrup et al (2012)⁷.

No estudo MetaPlus, os pacientes que receberam **Nutrison Advanced Protison apresentaram apenas 28% de mortalidade em seis meses, menor que a mortalidade descrita em estudos semelhantes** como o REDOX (35% de mortalidade)³ e o SIGNET (43%)⁴. Os autores atribuíram estes resultados à oferta proteica adequada.

Outro ponto de destaque diz respeito à tolerância da fórmula hiperproteica. **O grupo controle, que recebeu Nutrison Advance Protison, atingiu no terceiro dia de terapia nutricional em média 80% das metas calóricas e proteicas.** Segundo a literatura, pacientes em UTI recebem em média menos de 55% das metas nutricionais⁸⁻¹⁰.

Departamento Médico – Danone Nutrição Especializada

Referências: 1. van Zanten AR, Sztark F et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 Aug 6;312(5):514-24. 2. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, -linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. JAMA. 2011;306(14):1574-1581. 3. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients [published correction in N Engl J Med. 2013;368(19):1853]. N Engl J Med. 2013;368(16): 1489-1497. 4. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, SimpsonWG, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. BMJ. 2011;342:d1542. 5. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. Intensive Care Med. 2009;35(10):1728-37. Erratum in Intensive Care Med. 2009;35(10):1821. 6. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36(1):60-68. 7. AllingstrupMJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive carepatients. Clin Nutr. 2012;31(4):462-468. 8. Drover JW, Cahill NE, Kutsogiannis J, et al. Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: we need to do better! JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34(6):644-652. 9. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, Adams JL, Owens NA, Sullins MB, et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. Crit Care Med. 1999;27(7):1252-6. 10. De Jonghe B et al. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: what is prescribed? What is delivered? Crit Care Med. 2001 Jan;29(1):8-12.



Nutrison advanced Protison

Desde o início, a dieta ideal
para pacientes críticos.



* 75 g proteína/L e CNP/g N=82:1
de acordo com as diretrizes para
UTI do ASPEN e ESPEN.^{8,9}

Dieta polimérica com alto aporte
proteico* para contribuir com a
recuperação do paciente em UTI.^{1,2}

Ótima tolerabilidade por sua baixa
osmolaridade (270 mOsm/L) e
fibras MF6 (15 g/L).³⁻⁷

Indicações:^{1,2,8,9}

- Alto estresse metabólico
- SIRS
- Sepse
- Trauma grave a moderado
- Insuficiência Renal Aguda em diálise
- Oncologia (estresse grave)

NUTRISON ADVANCED PROTISON NÃO CONTÉM GLÚTEN

Danone Nutrição Especializada é uma divisão do grupo Danone, líder em Nutrição Médica, com mais de 100 anos de experiência em pesquisa e nutrição.

Referências bibliográficas: 1. Allingstrup MJ et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr*. 2012 Aug;31(4):452-8. 2. Weis PJ, Stapel SN et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN*. 2012 Jan;36(1):60-8. 3. Wierdsma NJ et al. Comparison of two tube feeding formulas enriched with guar gum or mixed dietary fibres. *Ned Tijdsch Dietisten* 2001;56:243-7. 4. Eija M et al. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 15;27(2):120-45. 5. Silk DB et al. The effect of a polymeric enteral formula supplemented with a mixture of six fibres on normal human bowel function and colonic motility. *Clin Nutr*. 2001 Feb;20(1):49-58. 6. Baxter YC et al. Critérios de decisão na seleção de dietas enterais. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 4 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. P 841-857. 7. Matsuba CST et al. Terapia Nutricional Enteral e Parenteral. Consenso de boas práticas de enfermagem. São Paulo: Martinari, 2014. 8. McClave SA, 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 (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 May-Jun;33(3):277-316. 9. Kreymann KC, Berger MM et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):210-23.

Imagens meramente ilustrativas. Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde.

