UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

AVALIAÇÃO DO USO DE FÓRMULA HIPERCALÓRICA NO PÓS OPERATÓRIO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

VANESSA ADRIANA SCHEEFFER

PORTO ALEGRE, BRASIL 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

AVALIAÇÃO DO USO DE FÓRMULA HIPERCALÓRICA NO PÓS OPERATÓRIO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

VANESSA ADRIANA SCHEEFFER

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Ursula da Silveira Matte

Co-orientadora: Profa Dra Themis Reverbel da Silveira

PORTO ALEGRE, BRASIL 2018

CIP - Catalogação na Publicação

```
Scheeffer, Vanessa Adriana
AVALIAÇÃO DO USO DE FÓRMULA HIPERCALÓRICA NO PÓS
OPERATÓRIO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA /
Vanessa Adriana Scheeffer. -- 2018.
82 f.
Orientadora: Úrsula da Silveira Matte.

Coorientadora: Themis Reverbel da Silveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. cardiopatias. 2. fórmulas infantis. 3.
transtornos da nutrição do lactente. I. Matte, Úrsula
da Silveira, orient. II. da Silveira, Themis
Reverbel, coorient. III. Título.
```

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM: 21 / maio / 2018

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profa. Dra. Juliana Rombaldi Bernardi PPGSCA Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Cristina Targa Ferreira

Departamento de Pediatria Universidade Federal de Ciências da Saúde

de Porto Alegre

Profa. Dra. Caroline Ayres

Departamento de Nutrição Irmandade Santa Casa de Misericórda de

Porto Alegre

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Siria, pelo presente da vida, por ser meu exemplo de mulher forte e independente.

A meu amor, Bruno, por iluminar minha vida e por me incentivar a buscar a minha melhor versão a cada dia.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Themis Reverbel da Silveira, pela orientação durante todas as fases deste trabalho e por ser exemplo diário de pessoa e profissional.

À Dra. Claudia Pires Ricachinevsy, pelo apoio durante a execução deste trabalho, tornando o mesmo viável.

Às colegas que me auxiliaram na coleta de dados: Tamiris Brondani, Andréa Sutil, Flávia Feijó, Alessandra Freitas e Francis Salamon.

Às equipes da Unidade de Terapia Intensiva, Nutrição e Cardiopediatria do Hospital da Criança Santo Antônio pelo apoio ao longo do estudo.

À equipe de Gastropediatria do Hospital da Criança Santo Antônio pelo suporte em todas as horas.

Ao departamento científico da Danone, pelo apoio à realização desse estudo.

Aos meus pacientes, por me permitirem aprender com eles a cada dia.

RESUMO

Objetivo: Investigar o efeito do uso de fórmula hipercalórica comparado ao uso de fórmula

infantil padrão nos 30 dias pós operatórios de pacientes com cardiopatia congênita.

Métodos: Ensaio clínico randomizado com amostra consecutiva de pacientes submetidos a

cirurgia cardíaca em hospital de referência do Sul do Brasil, de março a dezembro de 2017. Os

pacientes foram randomizados em grupo intervenção, que recebeu fórmula hipercalórica

(densidade de 1 kcal/ml) e grupo controle, que recebeu fórmula infantil padrão (0,67 kcal/ml).

A pesquisadora responsável pela avaliação antropométrica não teve acesso à randomização.

Resultados: Foram incluídos 59 pacientes, 29 no grupo intervenção e 30 no grupo controle. A

mediana de idade foi 4,8 meses. A avaliação nutricional dos pacientes mostrou diferença

significativa entre o escore Z (EZ) de peso (-1,35) e comprimento para a idade (-0,94) ao

nascimento e no momento pré cirúrgico (p<0,001). O perímetro braquial apresentou correlação

linear significativa com peso para a idade e peso para comprimento (p<0,001). Não houve

diferença estatisticamente significativa de idade, gênero, antropometria (peso, EZ) de peso e

estatura para a idade), classificação de risco cirúrgico ou tempo de circulação extra corpórea

entre os dois grupos após randomização. Houve diferença significativa no EZ de peso para a

idade entre os grupos após a intervenção, onde o grupo controle apresentou EZ de -2,69 e o

grupo intervenção de -1,57 (p=0,042). Foi significativa a diferença da taxa de variação de peso

ao longo do estudo entre os grupos (p=0,03). O uso de antibiótico foi menor no grupo

intervenção do que no controle (p=0,047).

Conclusão: O uso de fórmula hipercalórica no pós operatório de pacientes com cardiopatia

congênita demonstrou ser seguro e promover desfechos favoráveis.

Palavras Chave: Cardiopatias, Fórmulas infantis, Transtornos da Nutrição do Lactente

ABSTRACT

Objectives: To investigate the effect of energy-enriched formula use compared to routine

formula during the first 30 days after congenital heart disease surgery.

Methods: Randomized clinical trial with consecutive sampling of patients undergoing heart

surgery in a reference hospital in southern Brazil, from March to December 2017. Patients were

randomized into intervention group, which received energy-enriched formula (caloric density

of 1 kcal/ml) and control group, which received routine formula (0.67kcal/ml). The researcher

in charge of anthropometric evaluation was blinded to the randomization.

Results: 59 patients were included, 30 in control group and 29 in intervention group. The

median age was 4.8 months. Nutritional evaluation showed a significant change in Z score

(ZS) of weight (-1.35) and height (-0.94) for age between birth and before surgery (p<0.001).

Mid upper arm circumference showed linear correlation with weigh for age and weight for

height (p<0.001). There was no statistical significance between groups regarding age, gender,

anthropometry (weight, ZS of weight and height to age), surgical risk classification, and

cardiopulmonary bypass after randomization. There was significant difference in ZS of weight

for age between groups after intervention, where control group showed a ZS of -2.69 while

intervention group showed a ZS of -1.57 (p=0.042). Also significant was the difference of

weight variation rate between groups (p=0.03). Antibiotic use was lower in intervention group

(p=0.047).

Conclusion: This study demonstrates that energy-enriched formula use after heart surgery of

patients with congenital heart disease is safe and can promote better outcomes.

Keywords: Heart diseases, Infant Formula, Infant Nutrition Disorders

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Variação de escore Z de peso para a idade ao nascimento e pré cirúrgico	. 29
Figura 2: Fluxo do acompanhamento dos pacientes ao longo do estudo	32
Figura 3: Taxa de variação de peso ao longo do período de 30 dias de intervenção	. 35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com a cardiopatia congênita específica	28
Tabela 2 - Comparação entre dados antropométricos do nascimento e pré cirúrgicos	29
Tabela 3 - Avaliação de associação entre escore Z de medidas antropométricas com esco	ore Z
de peso para a idade e escore Z de peso para comprimento	30
Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes após randomização	31
Tabela 5 - Comparação entre desfechos do grupo intervenção e controle	34
Tabela 6 - Eventos adversos gastrointestinais após o início da dieta	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AA - Ar ambiente
APLV - Alergia à proteína do leite de vaca
CC - Cardiopatias congênitas
CEC - Circulação extra corpórea
EA - Evento adverso
EZ - Escore Z
FTT - Failure to thrive
GEE - Generalized Estimating Equation
IQ - Intervalo Interquartil
Kcal - Quilocalorias
HCSA - Hospital da Criança Santo Antônio
ml - Mililitros
ml - Mililitros RACHS - Risk adjustment for congenital heart disease surgery
RACHS - Risk adjustment for congenital heart disease surgery
RACHS - Risk adjustment for congenital heart disease surgery SPSS - Statistical Package for the Social Sciences
RACHS - Risk adjustment for congenital heart disease surgery SPSS - Statistical Package for the Social Sciences TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
RACHS - Risk adjustment for congenital heart disease surgery SPSS - Statistical Package for the Social Sciences TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TIH - Tempo de internação hospitalar
RACHS - Risk adjustment for congenital heart disease surgery SPSS - Statistical Package for the Social Sciences TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TIH - Tempo de internação hospitalar TUTI - Tempo de internação em unidade de terapia intensiva
RACHS - Risk adjustment for congenital heart disease surgery SPSS - Statistical Package for the Social Sciences TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TIH - Tempo de internação hospitalar TUTI - Tempo de internação em unidade de terapia intensiva UTI - Unidade de terapia intensiva
RACHS - Risk adjustment for congenital heart disease surgery SPSS - Statistical Package for the Social Sciences TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TIH - Tempo de internação hospitalar TUTI - Tempo de internação em unidade de terapia intensiva UTI - Unidade de terapia intensiva VM - Ventilação mecânica

= - igual a

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE CARDIOPATIA CONGÊNITA	15
2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	15
2.3 DESNUTRIÇÃO EM PEDIATRIA	16
2.3.1 Classificação de desnutrição	16
2.3.2 Failure to thrive	16
2.3.3 Desnutrição no paciente crítico	17
2.4 PROTOCOLOS DE MANEJO NUTRICIONAL EM CARDIOPATAS	17
2.5 PROGNÓSTICO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS	18
3 JUSTIFICATIVA	20
4 OBJETIVOS	21
4.1 OBJETIVO GERAL	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
5 METODOLOGIA	22
5.1 DELINEAMENTO	22
5.2 DESENHO AMOSTRAL	22
5.2.1 Critérios de inclusão	22
5.2.2 Critérios de exclusão	22
5.3 PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS	22
5.3.1 Avaliação clínica	23
5.3.2 Avaliação e acompanhamento nutricional	23
5.4 RANDOMIZAÇÃO	24
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	25

5.6 ASPECTOS ÉTICOS	25
6 RESULTADOS	27
6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS	27
6.2 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ CIRÚRGICA	27
6.3 RESULTADOS PÓS INTERVENÇÃO	30
7 DISCUSSÃO	37
8 CONCLUSÃO	42
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ARTIGO-INGLÊS	50
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
APÊNDICE B - Questionários de aspectos clínicos	64
APÊNDICE C - Questionários alimentares	72
APÊNDICE D - Ficha de registro antropométrico	79
ANEXO A - Quadro comparativo entre fórmulas infantis	82

1 INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas (CC) representam um problema de saúde pública, dada sua incidência relativamente alta, de 9 para cada 1000 nascidos vivos (VAN DER LINDE *et al.*, 2011). Cerca de um quarto dos pacientes necessitarão de intervenção cirúrgica (BROWN *et al.*, 2005) e a mortalidade pode chegar a 1 para cada 1000 nascidos vivos (CATARINO *et al.*, 2017).

A desnutrição nesse grupo de pacientes pode chegar a 90% (ARODIWE *et al.*, 2015) e traz desfechos desfavoráveis no pós operatório (ROSS *et al.*, 2017). A instabilidade clínica desses pacientes leva à insegurança da equipe médica em iniciar a dieta, à maior frequência de interrupções na alimentação e, por consequência, diminuição do aporte calórico ofertado (KARPEN, 2016).

O uso de fórmula hipercalórica já foi demonstrado ser seguro no pré operatório de pacientes com CC e capaz de promover adequado ganho de peso (TANIGUSHI-FUKATSU *et al.*, 2010). No entanto, ainda há insegurança de sua prescrição no momento pós operatório., devido à instabilidade clínica desse grupo de pacientes. Assim, faz-se necessário a realização de estudo clínico a fim de avaliar o efeito do uso deste tipo de fórmula no momento pós operatório desses pacientes.

Propõe-se, então, um ensaio clínico randomizado com dois braços, comparando o uso de fórmula hipercalórica, com densidade de 1 kcal/ml com o uso de fórmula de rotina do hospital de realização do estudo, com densidade de 0,67 kcal/ml. Foram comparados os desfechos após 30 dias de intervenção entre os dois grupos: ganho de peso, eventos adversos (EA), tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (TUTI) e tempo de internação hospitalar (TIH), uso de antibióticos, tempo de ventilação mecânica (VM), tempo para tolerar ar ambiente (AA), mortalidade e reinternação hospitalar no período.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE CARDIOPATIA CONGÊNITA

O termo cardiopatia congênita (CC) compreende um grupo de má formações do coração e dos grandes vasos presentes desde o nascimento. Podem ser classificadas como cianóticas ou acianóticas, de acordo com a direção do fluxo sanguíneo através das comunicações ou *shunts* cardíacos. (ROHIT; SHRIVASTAVA, 2017).

O fluxo direcionado da esquerda para direita está relacionado com lesões que manifestam-se, em sua maioria, de maneira acianótica, visto que o sangue oxigenado vindo dos pulmões é levado a se misturar com sangue proveniente da circulação corporal. As cardiopatias que se manifestam, em geral, com cianose, são aquelas que o *shunt* ocorre da direita para esquerda, levando sangue trazido da circulação corporal a se misturar com o sangue oxigenado do lado esquerdo cardíaco (WOODWARD, 2011).

2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As CC são a causa mais comum de má formação congênita, correspondendo a até dois terços destas (DOLK *et al.*, 2011). Com relação à população geral, são relativamente comuns, com incidência mundial mantendo-se estável desde 1996 em torno de 9 para cada 1000 nascidos vivos e incidência na América do Sul em torno de 6,5 para cada 1000 nascidos vivos (VAN DER LINDE *et al.*, 2011). No Brasil, a maior parte dos dados disponíveis na literatura são apresentados de acordo com a região do país. Na Paraíba, Araújo *et al.* (2014) descreveram uma incidência de 4,1 casos para mil nascidos vivos durante um período de 10 anos de observação. Recente estudo referente a dados do Rio de Janeiro também demonstrou uma prevalência de CC inferior à mundial, com 3,18 casos para 10.000 nascidos vivos (CATARINO

et al., 2017). Pinto Júnior et al. (2015) realizaram um estudo com base nos registros disponíveis no site DATASUS do Ministério da Saúde e, ao comparar com a incidência mundial, sugerem que ainda há uma subnotificação dos diagnósticos de CC em todo o Brasil, provavelmente secundário a uma falha na metodologia do registro de casos no sistema de informação nacional.

2.3 DESNUTRIÇÃO EM PEDIATRIA

A desnutrição pediátrica pode ser definida como um estado de desequilíbrio entre as necessidades energéticas e o aporte energético recebido, resultando em déficit de energia, proteínas e micronutrientes. O diagnóstico é complexo e envolve não apenas a aferição das medidas antropométricas (peso, estatura, perímetro braquial, pregas cutâneas), mas também a variação de tais parâmetros ao longo do tempo (MEHTA *et al.*, 2013).

2.3.1 Classificação de desnutrição

Classicamente, desnutrição pode ser classificada em *stunting*, que se refere à baixa estatura para idade e *wasting*, que se refere ao baixo peso para a estatura. *Stunting* sugere desnutrição crônica, enquanto *wasting* sugere desnutrição aguda (MEHTA *et al.*, 2013).

2.3.2 Failure to thrive

A falência no crescimento, do termo em inglês *failure to thrive* (FTT), representa um indicador complexo de má nutrição pediátrica. Vários critérios diagnósticos foram propostos ao longo dos anos, mas damos ênfase aqui ao conceito de "parada de ganho de peso que cruza dois percentis maiores" (OLSEN *et al.*, 2007), por ter sido utilizado nesse trabalho como variável de avaliação nutricional.

Conforme salientado por Nofal e Schwenk (2013), FTT é um sinal, não um diagnóstico e tal dado pode ser obtido através da avaliação regular de peso e estatura para todas as crianças

e de perímetro cefálico para os menores de dois anos, sendo importante a avaliação da variação desses parâmetros ao longo do tempo. Quando identificado precocemente, FTT pode ser manejado a nível ambulatorial, através de suporte nutricional e familiar, visando reduzir ocorrência de complicações secundárias (HOMAN, 2016).

2.3.3 Desnutrição no paciente crítico

O diagnóstico de desnutrição está associada a desfechos negativos em crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), como aumento do tempo de internação, do risco de readmissão em UTI, infecções e óbito (HAN LEW *et al.*, 2017). Um estudo tailandês de Kittsakmontri e Sukhosa (2016) demonstrou que pacientes desnutridos apresentam maior tempo de internação hospitalar, gerando, por consequência, maiores custos ao sistema de saúde.

Da mesma forma, em cardiopatas, um estudo realizado com mais de 2000 pacientes demonstrou correlação entre a desnutrição e maior tempo de VM e de internação em UTI, maior risco de infecção e óbito (ROSS *et al.*, 2017). Com relação ao tipo da CC, ha evidência de que os pacientes com cardiopatia do tipo cianótica apresentem pior relação de peso para a idade e peso para a altura que pacientes com cardiopatia acianótica (PIRINCCIOGLU *et al.*, 2012).

2.4 PROTOCOLOS DE MANEJO NUTRICIONAL EM CARDIOPATAS

Segundo Karpen (2016), a gravidade do paciente com CC leva à insegurança da equipe médica no momento de iniciar a dieta, bem como a múltiplas interrupções da mesma devido à descompensação clínica. A fim de promover alimentação e nutrição adequada, é proposto um *Guideline* onde é sugerido que se inicia alimentação parenteral no primeiro dia de vida desses pacientes. A nutrição enteral deve ser iniciada quando em condições clínicas com volumes de 10 a 20 ml/kg/dia, com progressão diária de 20 a 30 ml/kg/dia conforme tolerância.

No pós operatório imediato, um estudo de Newcombe e Fry-Bowers (2017) propõe que a individualização da dietoterapia e a abordagem multidisciplinar são efetivas em aumentar a oferta alimentar, com consequente benefício no ganho ponderal, embora neste estudo, a dieta tenha sido iniciada apenas pós extubação, o que ocorreu em uma média de 4 dias. Dois estudos realizados no período pós operatório, demonstraram segurança em iniciar precocemente a alimentação, com início médio de 2 dias (ALTEN *et al.*, 2015) e 6 horas (SAHU *et al.*, 2016).

Com relação à nutrição parenteral no pós operatório, não encontramos estudos específicos com cardiopatas. No entanto, estudo realizado com pacientes críticos pediátricos demonstrou que postergar o início da nutrição parenteral após uma semana da internação em UTI foi associado com menores taxas de infecção, menor tempo de VM e menor TUTI (FIVEZ, 2016).

2.5 PROGNÓSTICO DAS CC

Cerca de um quarto dos pacientes necessitarão de intervenção cirúrgica nos primeiros dias ou meses de vida (BROWN et al., 2005). No Brasil, uma coorte histórica demonstrou que um centro de referência para cirurgia cardíaca da região sul realizou 2626 procedimentos no período de julho de 1995 a dezembro de 2005 (ROCHA et al., 2010). O escore clínico RACHS-1 (risk adjustment for surgery for congenital heart disease) desenvolvido por Jenkins et al. (2002) classifica as CC de acordo com a gravidade em seis grupos. Quanto maior o escore, maior o risco de mortalidade perioperatória. Outro potencial indicador de gravidade cirúrgica é o tempo de circulação extra corpórea (CEC), que apresenta associação, também, com maior gasto energético no pós operatório (DE WIT et al., 2010).

Com relação à mortalidade, no Brasil, o estudo de Catarino *et al.* (2017) evidenciou um coeficiente de mortalidade de 1,03 óbitos para cada 1000 nascidos vivos. Na Europa, o índice encontrado em estudo de Dolk, Loane e Garne (2011) foi de 0,25 para 1000 nascidos vivos.

Após a cirurgia de correção, há tendência à recuperação do estado nutricional do paciente. No entanto, estudo de Oyarzún *et al.* (2018) demonstrou recuperação de peso para a idade, mas não de estatura para a idade seis meses após o procedimento cirúrgico.

Além da desnutrição abordada anteriormente, o paciente cardiopata apresenta predisposição a pior desenvolvimento neuropsicomotor quando comparado a crianças saudáveis. E, embora esse atraso possa apresentar melhora após o procedimento cirúrgico, estudo conduzido por Rocha *et al.* (2009) demonstrou que mais da metade das crianças com atraso de desenvolvimento prévio à cirurgia, mantinham tal alteração após a mesma. Da mesma forma, o quociente de inteligência dessas crianças pode ser inferior à média, principalmente na CC acianótica e tetralogia de Fallot. Também há evidência de associação de CC com sintomas de transtorno do espectro autista (Nattel *et al.*, 2017).

3 JUSTIFICATIVA

Boa parte dos pacientes com CC apresenta desnutrição, que tende a ser crônica e está relacionada com atraso no desenvolvimento neurológico e piores desfechos no período pós operatório.

Não há, até o momento, consenso baseado em evidência para guiar a terapia nutricional no pós operatório nesses pacientes. No entanto, intervenções que busquem melhorar o perfil nutricional desses pacientes podem trazer benefícios já no pós operatório imediato e, também, a longo prazo. Assim, propõe-se um ensaio clínico randomizado a fim de testar a hipótese de que o uso de fórmula hipercalórica no período pós operatório de cirurgia cardíaca possa melhorar o desfecho no pós operatório imediato, a ser avaliado através do ganho de peso médio diário, variação do escore Z (EZ) e comparação dos desfechos até 30 dias após o procedimento cirúrgico.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o efeito do uso de fórmula hipercalórica comparado ao uso de fórmula infantil de rotina no pós operatório de pacientes com cardiopatia congênita, menores de dois anos, nos primeiros 30 dias após o procedimento.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1: Comparar recuperação nutricional através de: ganho de peso médio diário, variação de EZ de peso para a idade, taxa de variação de peso;
- 4.2.2 Comparar tempo de internação em UTI e internação hospitalar no pós operatório imediato entre os dois grupos;
 - 4.2.3: Comparar mortalidade entre os dois grupos;
 - 4.2.4: Comparar a ocorrência de reinternações durante o período;
 - 4.2.5: Comparar uso de antibióticos no pós operatório;
- 4.2.6: Comparar ocorrência de eventos adversos (EA) gastrointestinais entre os dois grupos.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Ensaio clínico randomizado, aberto, com dois grupos - intervenção e controle.

5.2 DESENHO AMOSTRAL

Amostra consecutiva de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, no Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), no período de março a dezembro de 2017.

5.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de cardiopatia congênita, menores de dois anos, submetidos a cirurgia cardíaca no HCSA, no período de março a dezembro de 2017.

5.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes em aleitamento materno;

Pacientes com alergia à proteína do leite de vaca que fossem randomizados ao grupo intervenção.

5.3 PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS

No dia anterior ao procedimento cirúrgico o paciente e seu responsável legal eram convidados a participar da pesquisa e, quando de acordo, era realizado com o responsável legal do paciente o processo de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Nesse momento, um questionário para caracterização individual da amostra era aplicado.

Os pacientes foram reavaliados clinicamente no primeiro, segundo, sétimo e trigésimo dias pós operatório. Uma avaliação extra era realizada no dia da alta, quando a mesma não ocorria nos dias especificados. Após a alta hospitalar, os pacientes foram orientados a retornar em consulta ambulatorial, nos tempos estipulados, para avaliação clínica e nutricional.

5.3.1 Avaliação clínica

No dia anterior à cirurgia, um questionário (Apêndice B) contendo as seguintes informações foi aplicado: informações gerais do paciente (gênero, idade, diagnóstico, comorbidades, presença de cromossomopatia), informações dos pais (idade, uso de medicações, drogas ou tabagismo durante a gestação, consanguinidade, doenças crônicas), dados do nascimento, obtidos através do registro na carteira infantil da criança (idade gestacional, peso, comprimento, perímetro cefálico, Apgar) dados do período neonatal, obtidos através do prontuário eletrônico do hospital de realização da pesquisa ou através do documento da alta hospitalar (internação em UTI neonatal, ventilação mecânica, uso de medicações) e informações atuais, obtidos através de consulta ao prontuário eletrônico do hospital (uso de medicações, oxigenoterapia).

Nos dias estipulados, as seguintes informações clínicas foram coletadas: medicações em uso, oxigenoterapia, complicações após cirurgia, tempo até alta da UTI, tempo até alta hospitalar, reinternação e uso de antibiótico desde a última avaliação.

5.3.2 Avaliação e acompanhamento nutricional

A primeira avaliação nutricional ocorria no dia prévio à cirurgia e incluía questionário a respeito do tipo de alimentação atual (Apêndice C) e realização de antropometria (Apêndice D).

Nos primeiro, segundo, sétimo e trigésimo dias pós operatório e, também, no dia da alta, as seguintes informações com relação à alimentação eram coletadas: percentual de calorias com relação à recomendação diária recebida, percentual de calorias recebidas por nutrição parenteral, percentual de calorias recebida por nutrição enteral. No caso de a criança já estar recebendo alimentação complementar, era solicitado que o responsável do paciente realizasse recordatório alimentar do dia anterior à avaliação, descrevendo os tipos de alimentos e quantidades ingeridos. Neste trabalho, utilizamos como recomendação de ingestão calórica diária o valor de 120 kcal/kg para pacientes com adequado peso para estatura e 150 kcal/kg para pacientes com baixo peso para estatura (HUBSCHMAN, 2013).

Antropometria foi aferida no sétimo e trigésimo dias pós operatório e, também, no dia da alta. Os dados antropométricos avaliados foram: peso, altura, perímetro cefálico, circunferência muscular do braço, pregas cutâneas tricipital e braquial. Todas as avaliações antropométricas foram realizadas pelo mesmo avaliador. A avaliação do peso e aferição de comprimento foram feitas em balanças e estadiômetros da instituição de realização do estudo. As balanças são da marca XX e são calibradas com frequência XX. As pregas tricipital e braquial foram aferidas com plicômetro da marca XX e perímetro cefálico e braquial foram aferidos com fita métrica.

5.4 RANDOMIZAÇÃO

Os pacientes incluídos foram alocados em dois grupos através de randomização em blocos de quatro realizada com o programa Random Allocation Software.

O protocolo proposto ao grupo intervenção foi que os pacientes recebessem fórmula hipercalórica com densidade calórica de 1kcal/ml no pós operatório imediato e até 30 dias após procedimento cirúrgico. Ao grupo controle, foi proposto que seguissem o protocolo de alimentação do hospital, que é o uso de fórmula semi-elementar no pós operatório imediato,

com posterior transição à fórmula polimérica, ambas com densidade calórica de 0,67 kcal/ml. A comparação de macro e micronutrientes entre as fórmulas infantis utilizadas no estudo está descrita no anexo A.

Por regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, não era possível distribuir as fórmulas infantis sem rótulo. Dessa maneira, não foi possível realizar estudo duplo cego. No entanto, a fim de assegurar o controle da coleta de dados, a nutricionista responsável pela avaliação antropométrica era cegada com relação à randomização.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram registrados em planilha eletrônica do programa Planilhas Google. A análise estatística foi realizada com os programas R versão 3.3.0 e SPSS 22.0. Variáveis categóricas foram descritas em valores absolutos e frequência. Variáveis quantitativas foram descritas como mediana e intervalo interquartil (IQ), quando apropriado. Teste exato de Fisher. Teste t de Studnt e teste qui-quadrado de Wald foram utilizados. Análise multipartida utilizando equações de estimativas generalizadas (GEE) foi realizada para avaliar o impacto do tipo da fórmula na variação d episódios ao longo de 30 dias do estudo. Devido à distribuição logo-normal do s dados, transformação logarítmica foi aplicada quando apropriado. Para todas as análises, p<0,05 foi considerado significativo e a análise por *intention-to-treat* foi aplicada.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio, sob o registro 57087616.9.0000.5683. Também foi inscrito no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos sob o registro U1111-1199-6518.

Este estudo obedece às determinações da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Foram incluídos no estudo 59 pacientes, sendo 29 alocados randomicamente no grupo intervenção e 30 no grupo controle. A mediana de idade foi de 4,8 meses, com intervalo interquartil de 1,08 a 9,76. Vinte e quatro (40,68%) pacientes eram do gênero masculino e o tipo de cardiopatia predominante foi do tipo acianótica (64,41%). A distribuição dos pacientes com relação ao tipo de defeito cardíaco encontrado está descrita na tabela 1. A maioria (76%) dos pacientes foi nascido a termo (idade gestacional maior que 37 semanas) e oito pacientes (13,6%) apresentavam alguma alteração genética, sendo que sete apresentavam trissomia do cromossomo 21 e um paciente apresentava Síndrome de DiGeorge.

Não houve associação estatisticamente significativa entre o tipo de cardiopatia (cianótica ou acianótica) e mortalidade, reinternação hospitalar, tempo de CEC, tempo de VM, tempo até tolerar AA, TUTI ou tempo de IH.

6.2 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ CIRÚRGICA

A avaliação nutricional realizada no dia prévio à cirurgia demonstrou diminuição estatisticamente significativa da média de EZ de peso (figura 1) e estatura para a idade e de peso para estatura entre todos os pacientes, conforme demonstrado na tabela 2. Também foi significativa a diferença entre as prevalências de baixo peso para a idade encontradas ao nascimento e no momento pré cirúrgico, que foram, respectivamente de 6,78% e 42,37% (p=0,029). No dia prévio à cirurgia, além de baixo peso para a idade, 15 pacientes (25,4%) apresentavam baixo peso para a estatura, 20 (33,9%) apresentavam baixa estatura para a idade e 25 (42%) apresentavam FTT. No total, 36 pacientes (61%) apresentavam alguma forma ou sinal de desnutrição.

Não houve associação estatisticamente significativa entre desnutrição e mortalidade, reinternação hospitalar, tempo de CEC, tempo de VM, tempo até tolerar AA, tempo de internação em UTI ou tempo de IH.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com a cardiopatia congênita específica

Defeito cardíaco específico	n (59)	%
Coarctação de aorta	12	20,3
Comunicação interventricular	11	18,6
Defeito de septo atrioventricular.	7	11,9
Tetralogia de Fallot.	7	11,9
Transposição de grandes vasos	5	8,5
Atresia tricúspide	4	6,8
Drenagem venosa anômala pulmonar	3	5
Comunicação interatrial.	2	3,4
Atresia de válvula mitral	2	3,4
Hipoplasia de ventrículo esquerdo	2	3,4
Estenose Pulmonar.	2	3,4
Síndrome de Shone.	1	1,7
Hipoplasia de arco aórtico.	1	1,7

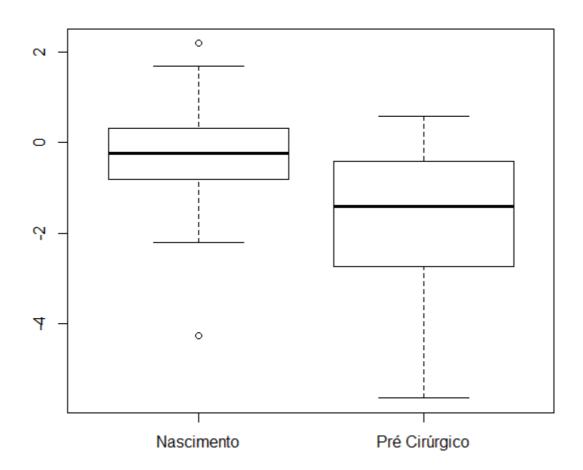
n: número absoluto; %: percentual

\mathbf{T} \mathbf{I} \mathbf{I} \mathbf{A} \mathbf{A}	~ ,	1 1 4	/, • 1	• 4	, , , ,
Tabela 2 - Com	aaracan entre <i>i</i>	dadoc antro	nametricas d <i>i</i>	n naccimenta e	nre ciriiraicas
I abcia 2 - Com	jai açav ciiti c t	uauus anti u	pomentes a	o mascimento c	pre cirurgicos.

Variáveis	Dados ao Nascimento	Dados pré cirúrgicos	Diferença (IC 95%)	p*
EZ Peso	-0,28 ± 1,12	-1,61 ± 1,54	-1,35 (-1,78 a -0,92)	<0,001
EZ Estatura	-0.76 ± 0.98	$-1,64 \pm 1,37$	-0,94 (-1,38 a -0,49)	<0,001
EZ Perímetro Cefálico	-0.1 ± 1.19	$0 \pm 1,37$	0,1 (-0,3 a 0,60)	0,672
EZ Peso para estatura	$0,63 \pm 0,94$	$-0,69 \pm 1,49$	-1,17 (-1,66 a -0,68)	<0,001

EZ: Escore Z; Média ± desvio padrão; IC: Intervalo de confiança; *teste t de student.

Figura 1: Variação de escore Z de peso para a idade ao nascimento e pré cirúrgico.



Com relação aos demais dados antropométricos avaliados, as medidas do perímetro braquial e de prega subescapular apresentaram correlação linear significativa com EZ de peso para a idade e peso para comprimento, conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação de associação entre EZ de medidas antropométricas com EZ de peso para a idade e EZ de peso para comprimento

Variável	EZ Peso para idade	EZ Peso para comprimento
EZ Perímetro Braquial	r=0,783; p<0,001	r=0,654; p<0,001
EZ Prega Tricipital	r= -0,02; p=0,892	r=0,045; p=0,827
EZ Prega sub escapular	r=0,658; p<0,001	r=0,605; p=0,002

EZ = Escore Z; Coeficiente de correlação de Pearson (r).

6.3 RESULTADOS PÓS INTERVENÇÃO

Após a randomização, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme demonstrado na tabela 4.

Durante o período de estudo, 8 pacientes do grupo intervenção (27%) e 4 pacientes do grupo controle (13,3%) foram a óbito, não tendo sido significativa tal diferença (p = 0,20). Houve perda de seguimento de 10 pacientes no grupo controle e de um paciente no grupo intervenção. Ao final dos 30 dias, 20 pacientes do grupo intervenção e 16 do grupo controle ainda estavam em acompanhamento. O fluxograma exposto na figura 2 sumariza o acompanhamento dos pacientes durante o período de estudo.

Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes após randomização

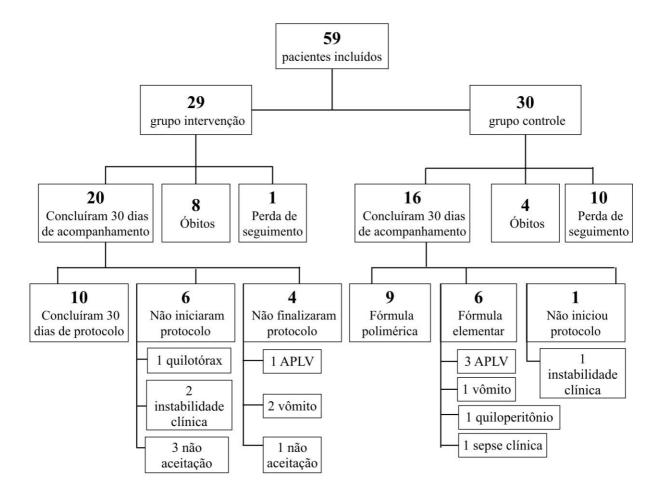
Variáveis	Grupo Intervenção	Grupo Controle	р
Idade (meses) *	$7,28 \pm 6.4$	$6,25 \pm 7,08$	0,56
Masculino / Feminino **	10 (34,4) / 19 (65,6)	14 (46,6) / 16 (53,4)	0,42
Peso (gramas) *	$5568,45 \pm 2177,53$	$4982 \pm 2225,8$	0,31
Trissomia 21 **	3 (10,3)	4 (13,3)	1
EZ peso para a idade *	$-1,53 \pm 1,23$	$-1,69 \pm 1,81$	0,71
EZ peso para a estatura *	-0.73 ± 1.16	-0.64 ± 1.78	0,83
APLV	0	3	
Cardiopatia cianótica / acianótica **	12 (41,4) / 17 (58,6)	9 (30) / 21 (70)	0,61
RACHS score **			0,68 **
1	2 (6,9)	4 (13,3)	-
2	14 (48,3)	15 (50)	-
3	11 (37,9)	7 (23,3)	-
4	2 (6,9)	2 (6,6)	-
Tempo até início da dieta	$2,79 \pm 2,27$	$2,6 \pm 1,85$	0,76

EZ: Escore Z; APLV: Alergia à Proteína do Leite de Vaca; RACHS: *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery*; dois pacientes do grupo controle foram a óbito antes da cirurgia, não sendo descritos nessa variável; CEC: Circulação Extra Corpórea; *Média ± desvio padrão, teste t de student; ** n (%), teste exato de Fisher.

Entre os pacientes do grupo intervenção que finalizaram o período de 30 dias de acompanhamento, quatro pacientes (20%) não finalizaram o protocolo de 30 dias de uso da fórmula hipercalórica; um paciente necessitou troca da fórmula após 22 dias devido a diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (APLV), dois suspenderam uso após 18 e 24 dias devido a quadro de vômito associado à dieta e um não aceitou a fórmula após 15 dias de intervenção. Dentre os pacientes que finalizaram o protocolo (50%), dois necessitaram adição

de açúcar de baunilha para melhorar a aceitação da fórmula. Seis pacientes (30%) não iniciaram o protocolo; um teve o uso contraindicado devido a quilotórax no pós operatório imediato, dois apresentavam instabilidade clínica e não iniciaram dieta e três pacientes não aceitaram a fórmula por via oral.

Figura 2: Fluxo do acompanhamento dos pacientes ao longo do estudo



Entre os pacientes do grupo controle que finalizaram o acompanhamento, seis (37,5%) pacientes permaneceram utilizando fórmula semi-elementar, três devido a diagnóstico prévio de APLV, um devido a sepse clínica, um devido a quiloperitôneo e um devido a quadro de vômito. Um paciente não iniciou dieta devido à instabilidade clínica. Os demais pacientes (50%) transacionaram para fórmula polimérica, conforme protocolo da instituição.

Os pacientes receberam alta hospitalar em uma média de 14 dias no grupo intervenção e 20 dias no controle, tendo essa diferença uma significância estatística *borderline*, conforme demonstrado na tabela 5. Ao ser aplicada a transformação logarítmica, considerando o log de - 0,388, temos uma média de redução do tempo de internação de 28,67% (IC -49,7 a 0,01). O tempo de internação em UTI está descrita na tabela 5, não tendo sido encontrada diferença significativa entre os dois grupos.

O tempo de VM e tempo para tolerar AA não diferiu significativamente entre os dois grupos, conforme descrito na tabela 5. O uso de antibiótico foi significativamente maior no grupo controle, com 24 casos em comparação ao grupo intervenção, com 16 casos (p = 0,047). As razões para uso de antibiótico foram: sepse clínica (6 pacientes do grupo intervenção, 13 do controle), hemocultura positiva (2 pacientes grupo intervenção, 1 do controle), secreção traqueal positiva (2 pacientes do grupo intervenção, 5 do controle), infecção do trato urinário (2 pacientes do grupo intervenção, 1 do controle), broncopneumonia (3 do grupo intervenção, 2 do controle), mediastinite (1 paciente de cada grupo), infecção de ferida operatória (1 paciente do grupo controle).

Com relação à nutrição, houve diferença significativa no escore Z de peso para a idade ao final do período de intervenção entre os dois grupos, conforme demonstrado na tabela 5. Também foi significativa a diferença na taxa de variação de peso (figura 1) ao longo do estudo, medido através da interação intervenção *versus* tempo, entre os grupos (p=0,03). A diferença de ganho de peso médio diário foi de 10 gramas no grupo controle para 16 gramas no grupo intervenção, no entanto, esse dado não foi estatisticamente significativo (p=0,32).

Tabela 5 - Comparação entre desfechos do grupo intervenção e controle.

Variáveis	Intervenção	Controle	p
EZ Peso	$-1,57 \pm 0,2$	$-2,69 \pm 0,2$	0,042 *
TUTI	$7,95 \pm 1,42$	$10,26 \pm 1,99$	0,35 *
TIH	$14,4 \pm 1,84$	$20,19 \pm 2,56$	0,057 *
VM	$90,3 \pm 23,5$	$108,4 \pm 26,3$	0,65 *
AA	$8,7 \pm 1,37$	$12,2 \pm 2,35$	0,26*
% kcal fórmula D30	$92,27 \pm 13,5$	$73,25 \pm 18,6$	0,14*
% kcal AC D30	$72,5 \pm 49,1$	$80 \pm 38,7$	0,20*
Óbito	8 (27)	4 (13,3)	0,20 **
Reinternação	2 (6,9)	3 (10,6)	0,6 **
ATB	16 (55,1)	24 (80)	0,047 ***

EZ: Escore Z; TUTI: Tempo de internação em UTI; TIH: Tempo de internação hospitalar. VM: Tempo de ventilação mecânica; AA: Tempo até tolerar ar ambiente; % kcal fórmula D30: percentual com relação à necessidade calórica diária ingerida de fórmula infantil; % kcal AC D30: percentual com relação à necessidade calórica diária ingerida de alimentação complementar. Média ± erro padrão; * teste t de student; ATB: uso de antibiótico; ** teste exato de Fisher; *** teste qui-quadrado de Wald

Eventos adversos (EA) do trato gastrointestinal após o início da dieta foram observados em 11 (37,9%) pacientes do grupo intervenção e 8 (26%) do grupo controle, conforme demonstrado na tabela 6. Dos onze pacientes do grupo intervenção com EA, seis (54,5%) apresentaram resolução espontânea do quadro, dois (18%) apresentaram resolução após ajuste da velocidade da dieta pós sonda nasoentérica (SNE) e três (27%) pacientes necessitaram troca de fórmula, sendo um destes devido a quadro confirmado de APLV. Dentre os pacientes do grupo controle, dois pacientes com vômito apresentaram resolução espontânea, um necessitou de uso de antagonista da dopamina para controle e o quarto paciente foi diagnosticado com sepse. Os pacientes do grupo controle que apresentaram constipação necessitaram de prescrição

de laxativo e os com resíduo gástrico borráceo necessitaram prescrição de inibidor de bomba de prótons.

Com relação à dieta ao final dos 30 dias, 8 pacientes do grupo intervenção e 7 do grupo controle estavam recebendo alimentação complementar. O percentual médio ingerido em relação à necessidade diária de fórmula infantil e de alimentação complementar estão descritas na tabela 5. Apenas um paciente do grupo controle estava recebendo nutrição parenteral, com aporte calórico de 63% das necessidades energéticas diárias.

Figura 3 - Taxa de variação de peso ao longo do período de 30 dias de intervenção.

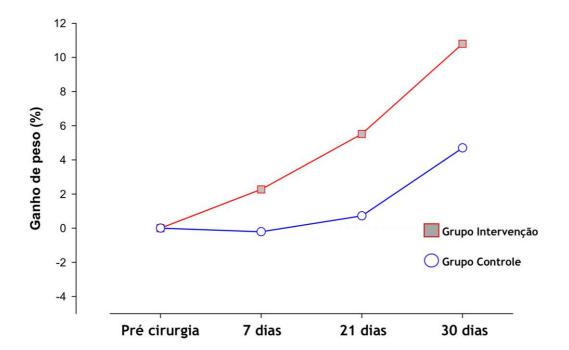


Tabela 6 - EA gastrointestinais após o início da dieta

Variáveis	Intervenção	Controle	Odds Ratio (IC 95%)	p
EA geral	11 (37,9)	8 (26)	0.594 (0.165 a 2.05)	0,594
EA geral SNE	5	7		
EA geral VO	6	1		
RGB	0	2 (6,6)	$0.07 (0.18 a \infty)$	0,49
Vômito	7 (24,1)	4 (13,3)	0,48 (0.09 a 2.22)	0,33
Vômito SNE	4	4		
Vômito VO	3	-		
Diarreia	6 (20,6)	0	0 (0,00 a 0,7)	0,01
Diarreia SNE	3	-		
Diarreia VO	3	-		
Constipação	0	2 (6,6)	∞ (0,18 a ∞)	0,49

EA: eventos adversos; SNE: sonda nasoentérica; VO via oral; RGB: Resíduo gástrico borráceo; n (%), teste exato de Fisher.

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, buscou-se observar o efeito do uso de uma fórmula hipercalórica no pós operatório de pacientes com cardiopatia congênita. Foi encontrada uma correlação positiva entre o uso desta e ganho de peso, redução do tempo de internação e do uso de antibióticos nos primeiros 30 dias pós operatórios.

Estudo prévio de Tanigushi-Fukatsu, Matsuoka e Amagai (2010) já havia demonstrado a segurança do uso de fórmula hipercalórica e a promoção de ganho de peso em cardiopatas. No referido estudo, que teve como desenho amostral um estudo de caso controle retrospectivo, foram incluídos 21 pacientes com CC e foi observado um ganho médio diário de peso de 20,1 gramas no grupo intervenção e 10,4 gramas no grupo controle (p<0,05).

Assim como o encontrado nesse estudo, um ensaio clínico randomizado associou o avanço da concentração da fórmula infantil até densidade calórica de 0,91 kcal/ml durante o pós operatório de pacientes com cardiopatia congênita com melhor desfecho nutricional - ganho mediano de 20 gramas por dia no grupo intervenção e perda de 35 gramas por dia no grupo controle (p<0,03) - e menor tempo de internação hospitalar - redução mediana de 6 dias no grupo controle para 5 dias no grupo intervenção (PILLO-BLOCKA, 2004). No nosso estudo, embora o ganho de peso médio diário não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa, foi observada queda importante no EZ de peso para a idade no grupo controle ao final do estudo comparado com o EZ pré cirúrgico, com variação de -1,69 para -2,69. Ao final dos 30 dias, houve diferença no EZ de peso para a idade entre grupo intervenção e controle (p=0,042) que não se observava no momento pré cirúrgico (p=0,71).

Outro ensaio clínico randomizado, realizado com 50 pacientes, descreveu tendência à redução do TIH com uso de leite materno fortificado até densidade calórica de 0,91 kcal/ml, quando comparado a leite materno não fortificado, com redução de 16,5 dias no grupo controle

para 14,1 dias no grupo intervenção, no entanto, esse dado foi estatisticamente significativo (p=0,17) (SAHU *et al.*, 2016). No estudo de Simsic *et al.* (2017), foi observada diminuição do tempo de internação de 34 dias no grupo controle para 27 (p<0,001) no grupo intervenção após implementação de um protocolo nutricional que visava diminuir a interrupção das dietas enterais. No nosso trabalho, foi observada uma redução de 20,19 dias no TIH no grupo controle para 14,4 dias no grupo intervenção, com uma significância *borderline* (p=0,057). Como o tempo de internação é um dado logonormal, visto que sofre influência de outros fatores, foi realizada a transformação logarítmica desse dado, transformando-o em normal. Aplicada tal transformação, obtemos como resultado uma redução média do TIH de 28,67%.

O estudo de Sahu *et al.* (2016) também descreve tendência à redução do tempo de VM de 153 horas no grupo controle para 123 horas no grupo intervenção (p=0,20) e do TUTI, com redução de 13,2 dias no grupo controle para 11,6 dias no intervenção (p=0,14). Também no nosso trabalho encontramos esta tendência, com redução de 108,4 horas de VM no grupo controle para 90,3 horas no grupo intervenção (p=0,65) e redução de TUTI de 10,26 no grupo controle para 7,95 no intervenção (p=0,35).

Ensaio clínico randomizado estudou o efeito do uso da mesma fórmula hipercalórica utilizada nesse estudo em pacientes com bronquiolite e demonstrou que o uso desse tipo de alimentação promove anabolismo nos pacientes (BETUE *et al.*, 2011). Esse estado de balanço nitrogenado positivo provavelmente está associado à diminuição da ocorrência de infecção observada no grupo intervenção de nosso estudo, quando comparado ao grupo controle, pois um estado de catabolismo está associado à imunodeficiência secundária e, por consequência, maior suscetibilidade a infecções (ELIZABETH, 2009).

A desnutrição encontrada em nosso estudo já foi demonstrada em pesquisas prévias entre pacientes com cardiopatia congênita, onde, em geral, os pacientes nascem com peso adequado para a idade e desenvolvem a desnutrição nos primeiros meses de vida, conforme

descrito na revisão de Karpen (2016). Ao comparar com dados brasileiros, vemos que a prevalência de baixo peso para a idade encontrada em nosso estudo, que foi de 43%, é superior à encontrada por Monteiro *et al.* (2012), que foi de 25%. Dados de Rocha *et al.* (2009) mostram que entre 2001 e 2003, na mesma instituição deste estudo, o EZ médio de peso para a idade prévio à cirurgia encontrado foi de -2,18, enquanto a média encontrada neste estudo foi de -1,35. Ao avaliarmos dados a respeito da prevalência de baixo peso para a idade também na mesma instituição, observamos que houve aumento da mesma de 2,6% ao nascimento e 12,2% no momento pré cirúrgico entre 2005 e 2006 (SILVEIRA, 2017) para o encontrado neste estudo de 6,8% ao nascimento e 43% pré cirúrgico. Essa diferença nos mostra que, apesar de ter havido melhora com o cuidado nutricional destes pacientes, demonstrado pelo maior EZ de peso para idade no momento pré cirúrgico, ainda há margem para melhoria no que diz respeito à prevenção de desnutrição.

Estudo retrospectivo com mais de 2000 pacientes realizado por Ross *et al.* (2017) associou a desnutrição pré operatória com piores desfechos pós cirúrgicos. Entre os desnutridos, para cada nova unidade de perda no EZ de peso para a idade, houve aumento de 2,1% no risco de mortalidade, 1,1% de risco de infecção e adição média de 1,7 horas de VM. No nosso estudo, não foi observada associação entre desnutrição e piores desfechos. Conforme sugere Mehta *et al.* (2013), uma variação de 1 EZ no peso e altura já podem indicar um prejuízo no crescimento. No nosso trabalho, optamos por utilizar a definição tradicional de FTT - variação de peso que cruza de dois grandes percentis - o que pode ter contribuído para a sub identificação dos pacientes com esse sinal clínico. A variação negativa de EZ de peso para a idade entre o nascimento (EZ médio de -0,28) e o momento pré cirúrgico (EZ médio de -1,61) encontrados neste estudo pode representar que grande parte dos pacientes, embora ainda não fechem critérios para o diagnóstico de desnutrição, já se encaminham para um estado de deficiência nutricional e, por consequência, podem já apresentar o estado de catabolismo (ALY, 2016)

associado com os desfechos negativos, como demonstrado por Correia *et al.* (2014) com pacientes com CC, em que as citocinas pró inflamatórias tiveram correlação com maior tempo de IUTI.

A avaliação do perímetro braquial apresentou correlação linear significativa com o EZ de peso e estatura para a idade no nosso estudo. Outros estudos também demonstraram que o perímetro braquial foi sensível em detectar desnutrição. Powell-Tuck e Hennessy (2003) observaram correlação desta medida com o índice de massa corpórea e também como preditor de mortalidade em crianças hospitalizadas. Nel (2016) propõe em sua revisão que o perímetro braquial possa ser usado como medida única para diagnóstico de denutrição severa aguda e determinar necessidade de intervenção nutricional. Devido à facilidade de acessar tal medida e por não sofrer influência de edema, a Organização Mundial de Saúde recomenda sua aplicação como triagem de desnutrição, utilizando como ponto de corte valor inferior a 11,5 como sinal de desnutrição grave, 11,5 a 12,5 como desnutrição leve e acima de 12,5 como eutrofia (FLEET, KISTAURI, DEBYSER, 2009). A prega sub escapular também apresentou correlação linear com EZ de peso nesse estudo, porém sua aplicação na prática clínica é mais limitada, devido à necessidade de profissional treinado para aferição (MEHTA, 2013).

Conforme descrito na tabela 5, o percentual calórico com relação às necessidades diárias ingerido por fórmula infantil foi maior no grupo intervenção (92%) comparado ao controle (73%), embora este dado não tenha sido estatisticamente significativo. No entanto, o melhor ganho ponderal apresentado pelo grupo intervenção indica que essa diferença foi relevante do ponto de vista clínico. Como a média calórica ingerida através de alimentação complementar foi semelhante nos dois grupos (72,5% no grupo intervenção e 80% no grupo controle), relacionamos o melhor ganho ponderal do grupo intervenção com a suplementação calórica através da fórmula infantil hipercalórica.

Houve limitações neste estudo: 1) o reduzido tamanho amostral e 2) a perdas de seguimento e óbito ao longo do estudo. Porém, embora o poder estatístico seja menor com esta amostra, os resultados encontrados evidenciam o benefício do uso de fórmula hipercalórica nos pacientes com cardiopatia congênita. Novos estudos, com maior tamanho amostral são necessários a fim de ampliar o poder estatístico dos resultados aqui encontrados.

8 CONCLUSÕES

Neste estudo, observou-se que o uso de fórmula hipercalórica no pós operatório de pacientes com cardiopatia congênita promoveu melhor desfecho nutricional, avaliado através da maior taxa de ganho de peso e melhor EZ de peso para a idade ao final do período de intervenção. Também, promoveu melhores desfechos no que diz respeito a menor tempo de internação hospitalar e menor frequência de uso de antibióticos. Não houve diferença estatisticamente significativa com uso da fórmula hipercalórica no tempo de internação em UTI, na mortalidade e na ocorrência de reinternações. Os efeitos adversos gastrointestinais apresentados foram mínimos e autolimitados, com resolução espontânea na maioria dos casos.

Conclui-se que o uso de fórmula hipercalórica em pós operatório de pacientes com cardiopatia congênita é seguro e potencialmente benéfico. Pode, portanto, ser opção de alimentação aos pacientes menores de dois anos de idade.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTEN, J. A. Perioperative feeding management of neonates with CHD: analysis of the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium (PC4) registry. **Cardiology in the young**, v. 25, p. 1593-1601, dez. 2015.

ALY, G. S. *et al.* Oxidative stress status in nutritionally stunted children. **Egyptian Pediatric Association Gazette**, v. 62, p. 28-33, 2014. Disponível em: http://ees.elsevier.com/epag. Acesso: 03 mai. 2016.

ARAÚJO, J. S. S. *et al.* Cardiopatia Congênita no Nordeste Brasileiro: 10 Anos Consecutivos Registrados no Estado da Paraíba, Brasil. **Rev Bras Cardiol.**, v. 27, n. 1, p. 13-19, jan-fev., 2014.

ARODIWE, I. *et al.* Nutritional status of congenital heart disease (CHD) patients: Burden and determinant of malnutrition at university of Nigeria teaching hospital Ituku – Ozalla, Enugu. **Pak J Med Sci**, v. 31, n. 5, 2015.

BETUE, C. T. *et al.* Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomised controlled trial. **Arch Dis Child**, v. 96, p. 817-22, 2011.

BROWN, M. D. *et al.* Long term an development outcomes of children with complex congenital heart disease. **Clin Perinatol**, v. 32, p. 1043-57, 2005.

CATARINO, C. F. *et al.* Records of congenital heart disease in infants under one year in information systems on birth, hospitalization and death in Rio de Janeiro State, Brazil, 2006-2010. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v. 26, n.3, p. 535-43, jul-set, 2017.

CHANG, R.E.; GURVITZ, M.; RODRIGUEZ, S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 162, p 969-74, 2008.

CORREIA, G. D. S. *et al.* Metabolic Profiling of Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. **Criti Care Med**, v. 43, p. 1467-76, 2015.

DE WIT, B. *et al.* Challenge of predicting resting energy expenditure in children undergoing surgery for congenital heart disease. **Pediatr Crit Care Med**, v. 11, n. 4, p. 496-501, 2010.

DOLK H., LOANE M., GARNE E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. **Circulation**, v. 123, p 841-9, 2011.

FIVEZ, T. *et al.* Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. **N Engl J Med**, v. 374, n. 12, mar. 2016. Disponível em: nejm.org. Acesso: 29 Jul. 2017.

FLEET, A.; KISTAURI, A.; DEBYSER, J. Mid Upper Arm Circumference (MUAC) Measuring Tapes. **OMS Technical Bulletin**, n. 13, revision 2, 2009. Disponível em: https://www.unicef.org/supply/files/Mid_Upper_Arm_Circumference_Measuring_Ta pes.pdf. Acesso em: 10 mai. 2016.

HAN LEW, C. C. *et al.* Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**; v. 41, n. 5, p 744-58, jul. 2017.

HOMAN, G. J. Failure to Thrive: A Practical Guide. **American Family Physician**, v. 94, n. 4, p. 295-300, 2016. Disponível em: www.aafp.org/afp. Acesso: 25 jul. 2017.

HUBSCHMAN, L.E. Malnutrition in Congenital Heart Disease – Management to improve outcomes. **ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition**, v. 5, n. 3, p. 170-6, 2013.

JENKINS, K. J. *et al.* Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 123, p. 110-8, 2002.

KARPEN, H. Nutrition in the Cardiac Newborns – Evidence-based Nutrition Guidelines for Cardiac Newborns. **Clin Perinatol**, v. 43, p. 131-45, 2016.

ELIZABETH, K.E. Cytokine response in malnutrition. **Indian J Med Res**, v. 130, p. 12-13, jul, 2009.

KUTTISAKMONTRI, K.; SUKHOSA, O. The financial burden of malnutrition in hospitalized pediatric patients under five years of age. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 15, p. 38-43, 2016.

MEHTA, N. M. *et al.* Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**; v. 37, n. 4, p. 460-81, jul, 2013.

MONTEIRO, F. P.M. *et al.* Estado nutricional de crianças com cardiopatias congênitas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, n. 20, v. 6, Nov 2012. Disponível em: www.eerp.usp.br/rlae. Acesso em: 15 jun 2016.

NATTEL, S. N. *et al.* Congenital Heart Disease and Neurodevelopment: Clinical Manifestations, Genetics, Mechanisms and Implications. **Canadian Journal of Cardiology**, accepted manuscript, 2017.

NEL, E.D. Severe Acure Malnutrition. **Curr Opin Nutr Metab Care**, v. 19, n. 3, p. 234-8, 2016.

NEWCOMBE, J.; FRY-BOWERS, E. A Post-operative Feeding Protocol to Improve Outcomes for Neonates With Critical Congenital Heart Disease. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 35, p. 139-43, 2017.

NOFAL, A. A.; SCHWENK, F. Growth Failure in Children: A Symptom or a Disease? **Nutrition in Clinical Practice**, v. 28, n. 6, p. 651-58, 2013. Disponível em: ncp.sagepub.com. Acesso em: 03 mai. 2016.

OLSEN, E.M. *et al.* Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. **Arch Dis Child**, n. 92, p. 109–14, 2007.

OYARZUN, I. *et al.* Nutritional recovery after cardiac surgery in children with congenital heart disease. **Rev Chil Pediatr**, v. 89, n. 1, p. 24-31, 2018.

PILLO-BLOCKA, F. *et al.* Rapid advancement to more concentrated formula in infants after surgery for congenital heart disease reduces duration of hospital stay: a randomized clinical trial. **J Pediatr**, n. 145, p. 761-6, 2004.

PINTO JÚNIOR, V. C. *et al.* Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. **Braz J Cardiovasc Surg**, n. 30, vol. 2, p. 219-24, 2015.

PIRINCCIOGLU, A. G. *et al.* Evaluation of o oxidative stress in children with congenital heart defects. **Pediatrics International**, v. 54, p. 94-98, 2012.

POWELL-TUCK, J.; HENNESSY, E. M. A comparison of mid upper arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutritionin acutely hospitalized patient. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 307-12, 2003.

ROCHA T. S. *et al.* Serum lactate as mortality and morbidity marker in infants after Jatene's operation. **Rev Bras Cardiovasc**, v. 25, n. 3, p 350-58, 2010.

ROCHA T. S. *et al.* Neuropsychomotor development before and after open-heart surgery in infants. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 67, n. 2-B, p. 457-62, 2009.

ROHIT, M.; SHRIVASTAVA, S.. Acyanotic and Cyanotic Congenital Heart Diseases.

Indian J Pediatr, set 2017. Disponível em: https://doi-org.ez45.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s12098-017-2454-6. Acesso em: 13 fev. 2018.

ROSS, F. *et al.* Preoperative malnutrition is associated with increased mortality and adverse outcomes after paediatric cardiac surgery. **Cardiology in the Young**, v. 27, n. 9, p. 1716-25, Jun 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5908464/. Acesso em: 25 jul. 2017.

SAHU, M. K. *et al.* Early enteral nutrition therapy in congenital cardiac repair postoperatively: A randomized, controlled pilot study. **Ann Card Anaesth**, v. 19, p. 653-61, 2016.

SIMSIC, J. M. *et al.* Reducing variation in feeding newborns with congenital heart disease. **Congenital Heart Disease**, v. 12, p. 275-81, 2017.

SILVEIRA, D. B. *et al.* Birth weight, length and head circumference: Progression and impact over the outcome of patients with congenital heart Disease. **International Journal of Cardiology**, Mai 2017. Disponível em: www.elsevier.com/locate/ijcard. Acesso em 13 fev. 2018.

TANIGUCHI-FUKATSU A; MATSUOKA M.; AMAGAI T. Effect of high density formula on growth and safety in congenital heart disease infants. **e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, v. 5, p 281-83, 2010.

Disponível em: http://www.elsevier.com/locate/clnu. Acesso em: 03 mar. 2016.

VAN DER LINDE, D. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldiwide - A systematic review and meta-analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 58, p. 2241-47, 2011. Disponível em: http://content.onlinejacc.org. Acesso: 06 abr. 2016.

WOODWARD, C. S. Keeping children with congenital heart disease healthy. J **Pediatr Health Care**, n. 25, p. 373-8, maio, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2011.03.007. Acesso em: 25 mar. 2016.

ARTIGO-INGLÊS

TOLERABILITY AND EFFECTS OF THE USE OF PROTEIN AND ENERGY-ENRICHED INFANT FORMULA AFTER CONGENITAL HEART SURGERY -A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Autores: Vanessa Adriana Scheeffer ^{1,2}, Claudia Pires Ricachinevsky ³, Alessandra Thaís Freitas ⁴, Francis Salamon ⁴, Flávia Feijó Nunes ⁵, Tamires Goldani ³, Andrea Tomasi Sutil ⁶, Cristina Helena Targa Ferreira ^{2,8}, Úrsula da Silveira Matte ^{1,8}, Themis Reverbel da Silveira ^{7,9}

- 1 Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil
 - 2 Serviço de Gastroenterologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, RS, Brasil 3 Unidade de Terapia Intensiva, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, RS, Brasil
 - 4 Faculdade de Nutrição, Universidade Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil
 - 6 Departamento de Nutrição, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, RS, Brasil
 6 Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, RS, Brasil
 7 Programa de Pós-Graduação em Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade

Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil

8 Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil 9 Direção Médica, Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, RS, Brasil

Abstract

Background: Undernutrition is a common problem among children with congenital heart disease (CHD) and may lead to poorer surgical outcomes. A higher intake of energy during the postoperative period of CHD surgery seems to be associated with better outcomes. This

51

study aimed to investigate the effect of the use of protein and energy-enriched formula (PE-

formula) compared to normocaloric formula during 30 days after CHD surgery.

Materials and Methods: Randomized controlled trial with patients undergoing heart surgery

in a tertiary hospital in southern Brazil, from March to December 2017. Intervention group

received PE-formula (1 kcal/ml) and control group received normocaloric formula

(0.67kcal/ml). The researcher in charge of anthropometric evaluation was blinded to the

randomization.

Results: 59 patients were included, 30 in control group and 29 in intervention group. There

were no statistically significant differences between groups regarding age, gender,

anthropometry and surgical risk classification after randomization. A statistically significant

difference in ZS of weight for age and in weight gain variation rate between groups after

intervention was observed. Antibiotic use was less frequent in intervention group and hospital

length of stay was shorter. General gastrointestinal side effects were similar between groups,

while diarrhea was more frequent in intervention group. However, this side effect was limited

and had spontaneous resolution in 4 out of 6 cases.

Conclusion: This study demonstrates that energy-enriched formula use after heart surgery of

patients with CHD is well-tolerated and can promote better outcomes.

Keywords: Heart diseases, Infant Formula, Infant Nutrition Disorders

Clinical Relevancy Statement

Our study demonstrates that infants after congenital heart disease surgery tolerate well

protein and energy-enriched infant formula since the beginning of the diet. Side effects

observed were self-limited. We also found a positive correlation between the use of protein and

energy enriched infant formula and nutritional status, reduction in hospital length of stay and

reduction in antibiotic use. This study demonstrates that the use of protein and energy-enriched

formula is safe during the postoperative period of children undergoing congenital heart disease surgery and it's use may promote better outcomes.

Background

Congenital heart disease represents a public health issue due to its high incidence of 9/1000 living births¹. Undernutrition may occur in up to 90% of this patients² and may be related to poorer surgical and neurological outcomes^{3,4}. Nutritional recovery may take several months to occur after surgery and there is evidence that these children may not recover stature, remaining with a lower height than expected⁵.

The complexity of this group of patients often causes insecurity in beginning diet and also frequent interruptions in feeding, which will contribute to a lower caloric supply⁶. The use of protein and energy-enriched infant formula (PE-formula) may promote a higher energy supply and was already proven to be safe and beneficial in this group of patients before congenital heart disease surgery⁷. During the postoperative period, the use of PE-formula demonstrated to be well tolerated and was able to promote higher nutrition intake during the first days postoperative⁸. Although potentially beneficial, the use of PE-formula still brings doubts regarding its safety and there is lack of evidence regarding long term effects. Therefore, we aimed to evaluate the effect of the use of energy-enriched infant formula in children under two years of age, during the first 30 days after congenital heart disease surgery.

Materials and Methods

This study took place in a tertiary hospital at the south of Brazil, reference for congenital heart disease surgery. A randomized controlled trial, open, with two arms was performed. According to national regulations is not allowed to distribute infant formula without a proper label inside the hospital, therefore subjects could not be blinded in this study. Patients were

randomized in blocks of four using a computer-generated randomization list into intervention and control group. Every patient under two years old undergoing congenital heart surgery was invited to join the study. Exclusion criteria were breastfed infants or children with diagnosis of cow's milk protein allergy (CMPA) that were randomized to intervention group. Patients were included from March to December 2017.

The protocol proposed to intervention group was that patients would receive PE-formula with caloric density of 1 kcal/ml during 30 days after surgery. The control group was proposed to follow the hospital protocol which recommends the use of extensive-hydrolyzed formula and posterior transition to polymeric formula, both with standard dilution providing 0.67 kcal/ml (S-formula). Patients were fed by mouth or by nasogastric tube, according to each patient's clinical condition. Diet volume was increased according to individual's clinical condition aiming to reach 120 kcal/kg for patients with appropriate weight for length and 150 kcal/kg for patients with low weight for length⁹.

The clinical aspects evaluated before surgery were the following: age, gender, 21 trisomy, mean weight, weight for age Z Score (ZS), weight for length ZS, CMPA, classification of heart defect, risk adjustment for surgery for congenital heart disease (RACHS-1)¹⁰.

The following aspects were compared between groups after 30 days of intervention: daily mean weight gain, weight for age ZS, weight variation rate, gastrointestinal side effects (SE), intensive care unit length of stay (ICULOS), hospital length of stay (HLOS), antibiotic use, length of mechanical ventilation (MV), mortality, hospital readmission, percentage of calories received by formula and by complementary feeding compared to individual's caloric need.

The written informed consent form was obtained at the day before surgery. At this same day, children underwent clinical, food consumption and anthropometric evaluation. Children were clinically reassessed 6, 12, 24, 48 hours, 7 and 30 days after surgery. Food consumption

was evaluated at these same mentioned times and parents were asked to keep record of the volume of infant formula consumed during the last 24 hours. If the child was already receiving complementary feeding, parents were also asked to keep record of type and amount of food taken during the last 24 hours. The percentage of calories received was calculated individually according to each patient's daily caloric needs. The daily caloric need was calculated considering 120 kcal/kg for patients with appropriate weight for length and 150 kcal/kg for patients with low weight for length. Anthropometric evaluation took place at the day before surgery, 7 and 30 days after surgery and an extra evaluation was performed at the day of discharge. To ensure a better quality of the data, the researcher in charge of anthropometric evaluation was blinded to the randomization.

This study was approved by ethical committee of Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, Brazil, code number 57087616.9.0000.5683 and was registered at the Brazilian Clinical Trials Registry, code number U1111-1199-6518.

Statistical analysis

Statistical data analysis was performed using R 3.3.0 and SPSS 22.0. Categorical variables were described in absolute values and frequency. Quantitative variables were reported as median and interquartile range (IQR), when appropriate. Fisher's exact test, Student's t-test and Wald Chi-Squared test were used. A multilevel analysis using generalized estimating equations was performed to evaluate the impact of the type of formula in weight gain along the 30 days of the study. Due to skewness of the data, a log transformation was applied when appropriate. For all analyses, P<.05 was considered significant and intention-to-treat analysis was used.

Results

Fifty-nine patients were included, 29 were randomized to intervention group and 30 to control group. Median age was 4.8 months (IQR 1.08 - 9.76). Twenty-four patients (40.68%) were male and the most frequent type of congenital heart defect was acyanotic. Most patients (76%) were born full term and seven patients (13.6%) had 21 trisomy. The comparison of clinical aspects between groups after randomization is demonstrated in table 1.

Along the 30 days of follow up, 8 patients (27%) from intervention group and 4 patients (13.3%) from control group deceased (p = 0.20); only two patients in intervention group and one patient in control group had started feeding before they died. Twenty patients (69%) from intervention group and 16 (53.4%) from control group completed the 30 days of follow up. A summary of the follow up is seen in figure 1.

Six patients (30%) in intervention group did not begin the protocol due to the following: chylothorax in one case, clinical instability in two cases and nonacceptance of the PE-formula in three cases. Diet was initiated in intervention group in a mean of 2.79 days (IQR). Four patients (20%) did not complete the protocol due to the following: one patient with new diagnosis of CMPA at day 22 of intervention, two patients presented emesis after 18 and 24 days of intervention and one stopped accepting the formula after 15 days of intervention.

One patient in control group did not initiate diet due to clinical instability. The rest of the patients initiated diet in a mean of 2.6 days (IQR). Among patients in control group who completed the follow up, six (37.5%) did not tolerate transition to polymeric formula; three patients due to previous diagnosis of CMPA, one due to sepsis, one due to chyloperitoneum and one due to emesis.

Mean percentage of calories received by formula in both groups on day 30 are described in table 2. Although the mean percentage received was higher in intervention group, the difference between groups was not statically significant (p=0.14). Eight patients in intervention group and 7 in control group were receiving complementary feeding and the mean percentage

received is also described in table 2 and the difference between groups was not statically significant (p=0.20).

Gastrointestinal SE after starting enteral nutrition were observed in 11 patients (37.9%) in intervention group and 8 patients (26%) in control group, as shown in table 3, and this difference was was not statically significant. Among patients in intervention group with SE, six (54.5%) presented spontaneous resolution of symptoms after one day (four with diarrhea and two with emesis), two patients with diarrhea (18%) had improvement after adjustment of enteral feeding rate and two patients with emesis (18.2%) needed to change the formula, as mentioned before. The patient with rectal bleeding was diagnosed with CMPA and needed to change the formula.

Four patients in control group had emesis. Among these, two presented spontaneous resolution, one needed dopamine antagonist prescription and one improved symptom after control of sepsis. Two patients had constipation and required laxative and two patients with bloody gastric residual required proton-pump inhibitor.

Patients were discharged in a mean of 14 days in intervention group and 20 days in control group and this difference had a borderline significance (p=0.057). After log-transformation, considering the log of -0.388, a mean reduction in the length of HLOS in 28.67% (Confidence Interval [CI] -49.7 to 0.01) was observed. ICULOS and length of MV were also shorter in intervention group, as demonstrated in table 3, although the differences between groups were not statically significant.

Antibiotic use was less frequent in intervention group, where 16 children received antibiotics compared to 24 children in control group (p = 0.047). The reasons for antibiotic use were the following; sepsis (8 patients in intervention group, 14 patients in control group), positive culture of tracheal secretion (2 patients in intervention group, 5 in control group), urinary tract infection (2 patients in intervention group, 1 in control group), bronchopneumonia

(3 patients in intervention group, 2 in control group), mediastinitis (1 patient in each group) and surgical site infection (1 patient in control group).

By the end of intervention a statically significant difference in weight for age ZS was observed between groups, as demonstrated in table 2, which was not observed before randomization. The weight gain variation rate was also higher in intervention group (p=0.03) as demonstrated in figure 2. Although the mean daily weight gain was higher in intervention group, with a mean of 16 grams/day compared to 10 grams/day in control group, this difference was not statically significant (p=0.32).

Discussion

The present study aimed to evaluate the use of PE-formula after congenital heart disease surgery. We observed that children tolerated PE-formula since diet was initiated after surgery with limited and transitory side effects. Also a positive correlation of its use and weight gain, reduction in hospital length of stay and in antibiotic use during the first 30 days following the procedure was observed.

Although previous studies have demonstrated that infants tolerate well higher amounts of macronutrients after surgery^{8,11,12}, there is still insecurity in feeding these patients due to their clinical severity. This study may contribute to demonstrate that patients tolerate well PEformula after surgery and the benefits may be seen early after intervention.

The greater supply of energy following feeding interventions have also led to better outcomes in other studies. A randomized controlled trial published by Pillo-Blocka *et al.*¹¹ described that the rapid advancement to more concentrated formula promoted a daily weight gain of 20 grams/day compared to a loss of 35 grams/day in control group, who did not receive concentrated formula. The mentioned study has also observed a reduction in HLOS, as was observed in this study. Similarly, another randomized study¹² evaluated the use of human milk

fortifier and described a trend in reduction in length of MV, ICULOS and HLOS. A case control study¹³ evaluated the implementation of a feeding protocol for initiation and advancement of enteral feeding in children with CHD and observed a reduction in HLOS after the implementation.

The present study found a statically significant reduce in antibiotic use in intervention group. A randomized controlled trial¹⁴ evaluated the use of PE-formula in patients with bronchiolitis and found out that PE-formula promotes anabolism in that group of patients. Since the activation of the immune system increases catabolic response, a positive protein balance may contribute to a better immune response and, therefore, decrease infections, as seen in our study.

Regarding SE, diarrhea was observed in 6 patients (20.6%) in intervention group and was not observed in control group (p=0.01). Due to its higher osmolarity, the use of PE-formula may require some time for intestinal adaptation. However, as described above, in this study, this time of intestinal adaptation was short and children were able to tolerate the PE-formula after one day of its use. For those patients who were being fed with gastric tube the adjustment of feeding rate was required and may be advisable that patients who are tube fed have their diet initiated in slower feeding rates when using a formula with higher osmolarity.

By the end of the study, the mean percentage of calories received by formula was higher in intervention group, although not statically significant. It is important to highlight that in both groups the caloric target was 120 kcal/kg if normal weight for height and 150 kcal/kg if low weight for height and we assume that due to PE-formula's characteristics, children in intervention group were closer to achieve their daily caloric needs than control group. Although the difference between groups was not statically significant, the final ZS of weight for age and higher weight variation rate observed in intervention group represent that this difference had a clinical significance. Since the mean percentage of calories received by complementary feeding

among the 15 patients who were receiving it was very similar between groups, we correlate this better nutritional outcome to the protein and energy supplementation provided by PE-formula.

The limitations in this study were the reduced sample size and the losses of follow up and deaths along the study. Although the statistical power is reduced with this sample, the results obtained reflect the potential benefit in using PE-formula in patients with CHD. More studies, with larger sample sizes, are required to support the results found in this study.

Conclusion

The use of PE-formula after CHD surgery was associated with a better nutritional outcome, reduction in HLOS and in antibiotic use. Gastrointestinal SE were limited and had spontaneous resolution in most cases. These results indicate that the use of PE-formula is safe and potentially beneficial and may be thought as option of feeding in children younger than two years old undergoing CHD surgery.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - "Avaliacao do uso de fórmula hipercalórica no pós operatório de pacientes com cardiopatia congênita" - VERSÃO 1.1 DE 10/05/2017

Pesquisador responsável: Vanessa Adriana Scheeffer

Equipe: Themis Reverbel da Silveira, Cláudia Pires Ricachinevsky

Grande parte dos pacientes com doenças do coração são desnutridos, ou seja, se encontram com baixo peso ou baixa estatura para a idade. Sabemos que a desnutrição pode piorar o desenvolvimento cerebral das crianças e, também, atrapalhar o pós operatório da cirurgia cardíaca. Acreditamos que um estudo que avalie as diferentes opções de alimentação após a cirurgia possa contribuir para melhorarmos a nutrição de pacientes no futuro, diminuindo, assim, tempo de internação e, até, risco de morte.

Sendo assim, seu filho está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada "Avaliação do uso de fórmula hipercalórica no pós operário de pacientes com cardiopatia congênita".

Os objetivos desse estudo são: 1) comparar a diferença de ganho de peso entre crianças submetidas à cirurgia cardíaca que utilizam a fórmula infantil de uso padrão no hospital, comparado com crianças que utilizam fórmula com mais calorias (hipercalórica) até seis meses após a cirurgia; 2) comparar tempo de internação em UTI pediátrica; 3) comparar exames sanguíneos que podem indicar presença de inflamação no corpo; 4) comparar reinternações e mortalidade, entre os dois grupos, durante os primeiros seis meses após a cirurgia.

Procedimentos a serem realizados:

- 1 Entrevista com equipe para responder a questionário com perguntas gerais, incluindo:
 1.1 informações relacionadas ao paciente: sexo, idade, diagnóstico, doenças associadas, presença de doenças genéticas
- 1.2 informações relacionadas aos pais: idade, uso de mediações, drogas ou tabagismo durante a gestação, parentesco entre os pais, doenças crônicas
- 1.3 informações do nascimento: idade gestacional, peso, comprimento, perímetro cefálico e Apgar ("nota" do nascimento)
- 1.4 informações do período neonatal: internação em UTI neonatal, ventilação mecânica, uso de medicações
 - 1.5 informações atuais: medicações, uso de oxigênio

2 - Avaliação nutricional e clínica no dia anterior à cirurgia cardíaca, incluindo atualização das informações acima citadas e avaliação de peso, estatura, perímetro cefálico e pregas cutâneas.

3 - Exames laboratoriais:

- 3.a A equipe médica de seu filho ou filha poderá coletar quatro tubos de sangue, contendo 2 mililitros em cada (equivalente a menos de duas colheres de chá), para a realização dos seguintes exames: proteína C reativa, lactato, hemograma, gasometria arterial, sódio, potássio, magnésio, fósforo, cálcio iônico, ureia, creatinina, alanina aminotransferase, e glicemia. Esses exames servirão para acompanhar a evolução dele ou dela. Nossa equipe apenas registrará esses exames, quando realizados, no dia anterior à cirurgia e nas horas e dias após a cirurgia: 6 horas, 24 horas, 48 horas, 7 dias, 30 dias, 90 dias e 180 dias. A equipe médica de seu filho ou filha pode solicitar exames de imagem (por exemplo, raio X), ou novas coletas de sangue para que se tenha uma melhor avaliação do estado geral do seu filho/filha, caso seja necessário, e, também, pode não solicitar alguns desses exames previstos, caso não haja necessidade.
- 3.b Nossa equipe coletará sangue do seu filho ou filha em 2 momentos (no dia anterior à cirurgia e 30 dias após a cirurgia), na quantidade de 4 mililitros cada vez, o que equivale a duas colheres de chá por coleta. O sangue será levado ao laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia do Hospital de Clíncias de Porto Alegre, onde ficará armazenado até que o estudo esteja terminado. Após o término do estudo, serão realizados os seguintes exames: ácido tiobarbitúrico, catalase e superóxido dismutase, interleucinas 6, 8, 10 e fator de necrose tumoral alfa. Cabe ressaltar que esses exames não têm utilidade para o quadro clínico atual do seu filho, mas são importantes para que possamos entender melhor o que acontece com crianças com a mesma doença que ele e qual é a melhor maneira de tratar essas crianças. Após a realização desses exames descritos, o restante do sangue será devidamente desprezado, não sendo realizados outros exames que não os aqui mencionados.
- 4 Após a cirurgia, seu filho ou filha será sorteado para receber ou a fórmula de uso de rotina da instituição ou a fórmula infantil hipercalórica. Se seu filho for sorteado para receber a fórmula hipercalórica, a mesma será fornecida gratuitamente até 30 dias após a cirurgia.
- 5 Retorno para consulta ambulatorial nos dias após a cirurgia: 30 dias, 90 dias, 180 dias para avaliação nutricional e avaliação clínica do paciente.

Riscos e Benefícios

O paciente participante estará exposto ao desconforto da coleta de amostra de sangue, porém tal procedimento já faz parte da rotina de exames do pós operatório de cirurgia cardíaca.

62

Os benefícios prováveis incluem avaliação nutricional completa e acompanhamento após a

alta hospitalar, procedimento estes que não são padrão a todos os pacientes submetidos a

cirurgia cardíaca.

Custos

Os custos com transporte e alimentação nos três dias de consulta após a alta são de

responsabilidade da família do paciente.

Participação Voluntária

A participação nesse estudo é voluntária. A decisão de não participar, de maneira alguma

afetará seu atendimento no hospital. Você é livre para retirar seu filho da pesquisa a qualquer

momento.

Privacidade e Confidencialidade

A identidade do seu filho será preservada e os dados coletados serão utilizados apenas para

caráter científico e não será possível a identificação do seu filho através de tais dados. As

informações coletadas serão utilizadas apenas pelos autores desse trabalho e por autoridades

regulatórias da área da saúde.

Contatos:

Eventos adversos ou dúvidas:

- Investigadora principal: Vanessa Adriana Scheeffer

- Telefone: 981147524

Questões sobre a pesquisa ou direitos do paciente:

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio

Telefone 32148997

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu

consentimento em meu filho participar da presente pesquisa. Declaro que os procedimentos do

estudo foram explicados, que as minhas dúvidas foram respondidas e sanadas e que dou meu

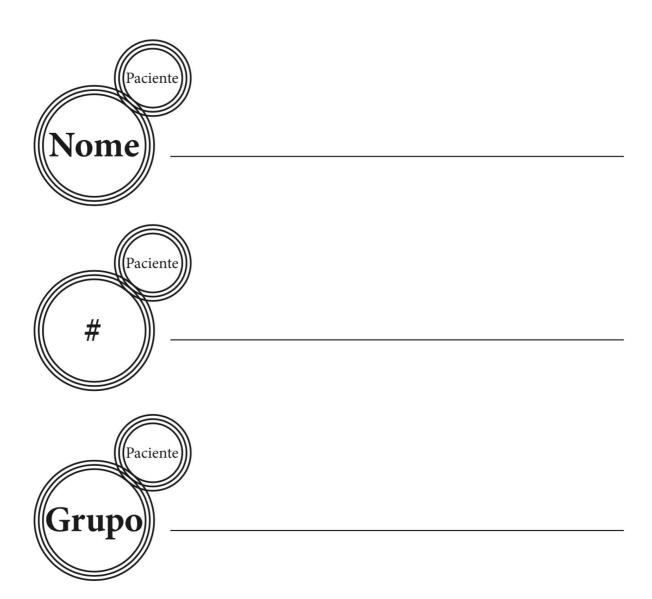
consentimento de forma voluntária.

Nome do paciente menor de idade:	
Nome do Resposável legal:	
CPF/RG:	
Assinatura do Responsável legal	
Nome do pesquisador responsável pelo consentimento:	
CPF/RG:	
Assinatura do Pesquisador	

APÊNDICE B - Questionários de aspectos clínicos

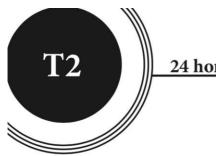
AVALIAÇÃO DO USO DE FÓRMULA HIPERCALÓRICA EM PÓS OPERATÓRIO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

Ficha de acompanhamento clínico



Dia anterior ao procedimento cirúrgico
☐ Masculino ☐ Feminino
Idade: meses
Diagnóstico
Comorbidades
Cromossomopatia 🔲 Sim 🔲 Não
Se sim, especificar:
Dados do nascimento:
Idade gestacional
Peso
Comprimento
Perímetro cefálico
Apgar/
Dados do período neonatal:
Internação em UTI neonatal 🔲 Sim 🔲 Não
Ventilação mecânica ☐ Sim ☐ Não
Medicações:
·
Informações atuais:
Medicações:
Oxigenoterapia 🔲 Sim 🔲 Não Especificar:

Informações dos pais		
Idade da mãe:	Idade do pai:	
Uso durante a gestação		
Medicações:		
Drogas:		
Tabagismo ☐ Sim ☐ Não)	
Consanguinidade	☐ Não	
Doenças crônicas dos pais:		



24 horas após cirurgia

Idade: meses	
Medicações:	
Oxigenoterapia	
Complicações após cirurgia:	•
Complicações apos en urgia.	
Vômito ☐ Sim ☐ Não	
Diarreia 🔲 Sim 🔲 Não	
Uso de antibiótico desde a última avaliação 🔲 Si	m 🔲 Não
Novas Comorbidades:	



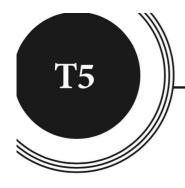
48 horas após cirurgia

Idade: meses
Medicações:
Oxigenoterapia
Complicações após cirurgia:
complication up of the argum
Vômito Sim Não
Diarreia Sim Não
Uso de antibiótico desde a última avaliação 🔲 Sim 🔲 Não
Novas Comorbidades:



7 dias após cirurgia

Idade: meses	
Medicações:	
Oxigenoterapia	Especificar:
Complicações após cirurgia:	
, 1	
Vâmita D.C. D.Y.	
Vômito ☐ Sim ☐ Não	
Diarreia Sim Não	
Reinternação 🔲 Sim 🔲 Não	
Uso de antibiótico desde a última avaliação	☐ Sim ☐ Não
Novas Comorbidades:	



30 dias após cirurgia

Idade: meses
Proveniente de:
Medicações:
Oxigenoterapia
Complicações após cirurgia:
Vômito ☐ Sim ☐ Não
Diarreia Sim Não
Reinternação 🔲 Sim 🔲 Não
Uso de antibiótico desde a última avaliação 🔲 Sim 🔲 Não
Novas Comorbidades:



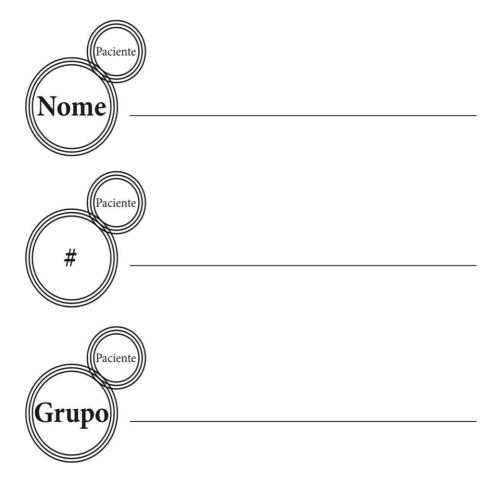
Alta Hospitalar

Idade: meses
Medicações:
Oxigenoterapia
Complicações após cirurgia:
Vômito Sim Não
Diarreia 🔲 Sim 🔲 Não
Tempo total de internação na UTI
Tempo total de internação hospitalar
Novas Comorbidades:

APÊNDICE C - Questionários alimentares

AVALIAÇÃO DO USO DE FÓRMULA HIPERCALÓRICA EM PÓS OPERATÓRIO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

Ficha de acompanhamento alimentar



	Paciente em uso de fórmula infantil? Sim Não
	Volume por mamada de fórmula infantil:
	mamadas ao dia de fórmula infantil:
Percentual d	le necessidade calórica recebida por fórmula infantil:
Via alimenta	ação
☐ Oral	☐ Sonda ☐ Mista
Aleitamento	Materno?
	Recordatório Alimentar
Número de j	porções de fruta consumidas por dia:
Número mé	dio de refeições principais consumidas por dia:
Consumo de	e outros alimentos 🔲 Sim 🔲 Não
Especificar	porções e frequência da alimentação complementar:
Percentual d	las necessidades calóricas ingeridas por alimentação complementar

24 horas após procedimento cirúrgico
Paciente recebendo dieta enteral? ☐ Sim ☐ Não
Percentual das necessidades calórica diárias recebidas por dieta enteral:
Via alimentação
☐ Oral ☐ Sonda ☐ Mista
Paciente recebendo dieta parenteral?
☐ Sim ☐ Não
Percentual das necessidades calóricas recebidas por dieta parenteral:
Aleitamento Materno?
Recordatório Alimentar
Número de porções de fruta consumidas por dia:
Número médio de refeições principais consumidas por dia:
Consumo de outros alimentos 🔲 Sim 🔲 Não
Especificar porções e frequência da alimentação complementar:
<u>-</u>
Percentual das necessidades calóricas ingeridas por alimentação complementa
Percentual das necessidades calóricas totais(fórmula + alimentação comp mentar)
Kcal / kg (fórmula + alimentação complementar)



48 horas após procedimento cirúrgico Paciente recebendo dieta enteral? Sim Não	75
Percentual das necessidades calórica diárias recebidas por dieta enteral:	
Via alimentação	
☐ Oral ☐ Sonda ☐ Mista	
Paciente recebendo dieta parenteral?	
☐ Sim ☐ Não	
Percentual das necessidades calóricas recebidas por dieta parenteral:	
Aleitamento Materno? 🔲 Sim 🔲 Não	
Recordatório Alimentar	
Número de porções de fruta consumidas por dia:	
Número médio de refeições principais consumidas por dia:	
Consumo de outros alimentos 🔲 Sim 🔲 Não	
Especificar porções e frequência da alimentação complementar:	
Percentual das necessidades calóricas ingeridas por alimentação compleme	entar:
Percentual das necessidades calóricas totais(fórmula + alimentação cormentar)	nple-
Kcal / kg (fórmula + alimentação complementar)	



T 4	7 dias após procedimento cirúrgic	<u>o</u>
	Paciente recebendo dieta enteral?	□ Não
Percentua	das necessidades calórica diárias recebidas por diet	a enteral:
Via alimei	•	
☐ Oral	☐ Sonda ☐ Mista	
Paciente r	cebendo dieta parenteral?	
☐ Sim	□ Não	
Percentua	das necessidades calóricas recebidas por dieta pare	nteral:
	o Materno?	
	Recordatório Alimentar	
Número d	porções de fruta consumidas por dia:	
Número n	édio de refeições principais consumidas por dia:	
Consumo	le outros alimentos 🔲 Sim 🔲 Não	
Especifica	porções e frequência da alimentação complemen	ntar:
<u>G</u>		
-		
Percentua	das necessidades calóricas ingeridas por alime	ntação complemen
Percentu		limantação com
mentar)	l das necessidades calóricas totais(fórmula + a	iiiiientação com

Paciente em uso de fórmula infantil? Sim Não	
Volume por mamada de fórmula infantil:	
Número de mamadas ao dia de fórmula infantil: Descentual de necessidade calérica recebida por fórmula infantil.	
Percentual de necessidade calórica recebida por fórmula infantil:	
Via alimentação □ Oral □ Sonda □ Mista	
Aleitamento Materno?	
Recordatório Alimentar	
Número de porções de fruta consumidas por dia:	
Número médio de refeições principais consumidas por dia:	
Consumo de outros alimentos 🔲 Sim 🔲 Não	
Especificar porções e frequência da alimentação complementar:	
Percentual das necessidades calóricas ingeridas por alimentação complement	ır:
Percentual das necessidades calóricas totais(fórmula + alimentação comp mentar)	le-
Kcal / kg (fórmula + alimentação complementar)	

TE	

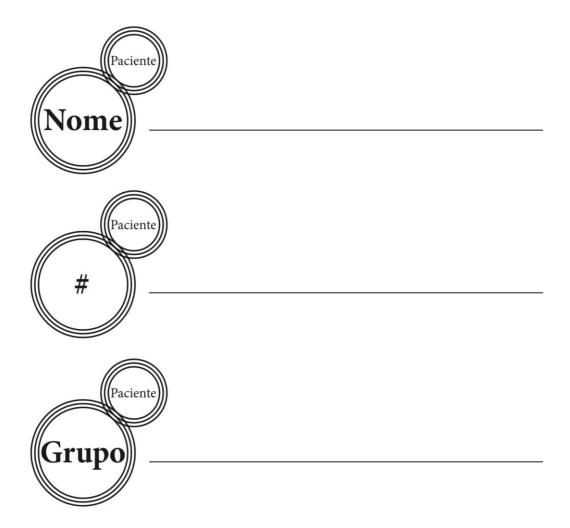
Dia da alta ou paciente internado em T5, T6 e T7

Paciente recebendo dieta enteral?
Percentual das necessidades calórica diárias recebidas por dieta enteral:
Via alimentação
□ Oral □ Sonda □ Mista
Aleitamento Materno?
Percentual das necessidades calóricas recebidas por dieta parenteral:
Dia de início da dieta enteral:
Dia de dieta enteral plena:
Recordatório Alimentar
Número de porções de fruta consumidas por dia:
Número médio de refeições principais consumidas por dia:
Consumo de outros alimentos 🔲 Sim 🔲 Não
Especificar porções e frequência da alimentação complementar:
Percentual das necessidades calóricas ingeridas por alimentação complementar:
Percentual das necessidades calóricas totais(fórmula + alimentação complementar)
Kcal / kg (fórmula + alimentação complementar)

APÊNDICE D - Ficha de registro antropométrico

AVALIAÇÃO DO USO DE FÓRMULA HIPERCALÓRICA EM PÓS OPERATÓRIO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

Ficha de acompanhamento antropométrico



Dia anterior ao procedimento cirúrgico

Peso: g	
EZ peso:	
Comprimento: cm	
EZ comprimento: cm	
Peso adequado para a estatura?	☐ Não
Perímetro cefálico: cm	
EZ Perímetro cefálico:	
Circunferência braquial: cm	
Pregas cutâneas Tricipital:	Escapular:

7 dias após o procedimento cirúrgico

Peso: g
EZ peso:
Comprimento: cm
EZ comprimento: cm
Peso adequado para a estatura? 🔲 Sim 🔲 Não
Perímetro cefálico: cm
EZ Perímetro cefálico:
Circunferência braquial: cm
Pregas cutâneas Tricipital: Escapular:



30 dias após o procedimento cirúrgico

Peso: g	
EZ peso:	
Comprimento: cm	
EZ comprimento: cm	
Peso adequado para a estatura? ☐ Sim	☐ Não
Perímetro cefálico: cm	
EZ Perímetro cefálico:	
Circunferência braquial: cm	
Pregas cutâneas Tricipital:	Escapular:

TE Alta Hospitalar

Peso: g	
EZ peso:	
Comprimento: cm	
EZ comprimento: cm	
Peso adequado para a estatura? ☐ Sim	□ Não
Perímetro cefálico: cm	
EZ Perímetro cefálico:	
Circunferência braquial: cm	
Pregas cutâneas Tricipital:	Escapular:

ANEXO A - Quadro comparativo entre fórmulas infantis

Características	Fórmula hipercalórica	Fórmula normocalórica semi-elementar	Fórmula normocalórica polimérica 1º semestre	Fórmula normocalórica polimérica 2º semestre
Energia (kcal)	100	66	67	67
Carboidratos (gramas)	10	6,8	7,6	8
Proteínas (gramas)	2,6	1,8	1,4	2
Gorduras totais (gramas)	5,4	3,5	3,4	3
Ácido linoleico (mg)	0,52	0,48	0,5	0,5
Ácido alfa- linolênico (mg)	70	0,09	70	56
Ácido docosaexaenoico - DHA (mg)	6,2	6,7	0	0
Ácido araquidônico - ARA (mg)	18	6,7	0	0
Fibra alimentar (g)	0,8	0	0	0
Cálcio (mg)	101	50	47	79
Ferro (mg)	1	0,8	0,67	1,1
Sódio (mg)	37	18	19	29
Potássio (mg)	94	65	62	95
Cloro (mg)	56	42	45	67
Fósforo (mg)	57	28	44	51
Magnésio (mg)	8,1	5	8,5	7,5
Zinco (mg)	0,91	0,5	0,8	0,82
Cobre (mcg)	61	40	51	50
Selênio (mcg)	2	1,3	1,6	1,3
Osmolaridade (mOsmol/L)	305	190	260	263

Comparação de composição energética, de macroelementos e microelementos entre fórmula hipercalórica e fórmulas normocaloricas semi-elementar, polimérica de primeiro semestre e polimérica de segundo semestre. Quantidades descritas por cada 100 ml do produto em sua diluição padrão. Fonte: Dados fornecidos pelos fabricantes. As fórmulas normocalóricas descritas referem-se às fornecidas na rotina do hospital de realização do estudo.