



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2023

ORIGINAL

Nutritional aspects in the chronic critical patient, a Systematic Review

Aspectos nutricionales en el paciente crítico crónico, una Revisión Sistemática

Ana Carolina Cavalcanti de Freitas Ferreira¹ ✉, Fernando Lipovesky¹

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

Citar como: Cavalcanti de Freitas Ferreira AC, Lipovesky F. Nutritional aspects in the chronic critical patient, a Systematic Review. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2023;1:138. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2023138>

Recibido: 16-09-2023

Revisado: 24-09-2023

Aceptado: 01-10-2023

Publicado: 10-11-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

The term "chronically critically ill" is used to describe a group of patients who remain dependent on life-sustaining therapies after a severe acute illness requiring intensive care unit (ICU) admission. Malnutrition is a common finding among chronically critical patients and has been associated with negative effects. Nutritional support has gained recognition as a beneficial therapeutic strategy, not only to prevent loss of body mass, but also to attenuate metabolic alterations induced by prolonged stay in the ICU. Therefore, the objective of this study was to determine the relationship between malnutrition and poor outcomes in chronically critical patients. For this study, a systematic review was carried out in the PubMed, Scielo, Google Scholar, Clinical Trials and Bookshelf databases. Articles published in the period from 2017 to 2022, in English, were selected. A total of 2,836 articles were found. Subsequently, it was selected from the reading of titles and abstracts, resulting in the exclusion of 2,543 articles. Afterwards, 246 were read in their entirety and the inclusion and exclusion criteria were applied. And so, only 10 were eligible for analysis in the present study. The current literature unifies supportive care for ECC patients through two crucial strategies: early mobilization, and anabolic nutrition. In addition, it shows the role of protein and anabolic supplements, immunonutrition and among others. In ECC, the malnourished patient can increase the length of stay in the ICU, the incidence of infections and hospital mortality. Thus, as the authors state, to solve these problems there is nutritional support, which can mitigate the negative effects of macronutrient or micronutrient deficiencies, as well as several other nutritional interventions that have already been studied.

Keywords: Chronic Critical Illness, Nutritional Support, Persistent Inflammation immunosuppression catabolism syndrome, Critical Illness, Intensive Care Unit.

RESUMEN

La enfermedad crónica del paciente crítico es un síndrome que afecta a los pacientes ingresados en las unidades de terapia intensiva por un largo periodo, habiendo sobrevivido a un episodio crítico agudo, pero sin lograr la recuperación clínica. El término "enfermo crítico crónico" se utiliza para describir un

grupo de pacientes que siguen dependiendo de terapias de apoyo vital después de una enfermedad aguda grave que requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La desnutrición es un hallazgo común entre los pacientes críticos crónicos y se ha asociado con efectos negativos. El soporte nutricional ha ganado reconocimiento como una estrategia terapéutica beneficiosa, no solo para prevenir la pérdida de masa corporal, sino también para atenuar las alteraciones metabólicas inducidas por la estancia prolongada en la UCI. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue conocer la relación entre la desnutrición y los malos resultados en pacientes crónicamente críticos. La literatura actual unifica la atención de apoyo para los pacientes con ECC a través de dos estrategias cruciales: la movilización temprana, y la nutrición anabólica. Además, muestra el papel de los suplementos proteicos y anabólicos, la inmunonutrición y entre otros. En la ECC, el paciente desnutrido puede aumentar el tiempo de estancia en la UCI, la incidencia de infecciones y la mortalidad hospitalaria. Así, como plantean los autores, para solucionar estos problemas existe el soporte nutricional, que puede mitigar los efectos negativos de las deficiencias de macronutrientes o micronutrientes, así como existen varias otras intervenciones nutricionales ya estudiadas.

Palabras clave: Enfermedad crítica crónica, Soporte nutricional, Síndrome de Inflamación persistente inmunosupresión y catabolismo, Enfermedad crítica, Unidad de Cuidados Intensivos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad crítica crónica (ECC) es una entidad clínica distinta que consta de un plan de manejo clínico independiente del evento desencadenante (trauma, sepsis o cirugía). La enfermedad es una condición devastadora en la que su mortalidad excede la de la mayoría de los tumores malignos y la dependencia funcional persiste para la mayoría de los sobrevivientes, que consiste en discapacidades físicas, dolor y trastornos psicosociales significativos (1) (2). El tratamiento de estos pacientes tradicionalmente se ha centrado en la ventilación mecánica, pero también se ha reconocido la importancia del soporte metabólico.

Los avances en la medicina de cuidados intensivos permiten que los pacientes sobrevivan a lesiones graves de salud. Sin embargo, su supervivencia implica un costo para el paciente, su familia y la sociedad (1). El sello nutricional de la insuficiencia cardíaca congestiva después de la sepsis es el síndrome de inflamación persistente, inmunosupresión y catabolismo (PICS), que da como resultado una resistencia general al efecto anabólico de los suplementos nutricionales (3).

La enfermedad nutricional que se observa típicamente en pacientes con complicaciones metabólicas en ECC es la enfermedad de kwashiorkor (un estado de desnutrición con catabolismo proteico asociado con hipoalbuminemia y anasarca); hiperglucemia inducida por estrés, hiperresorción ósea y deficiencia de vitamina D, disfunción inmunológica con mayor susceptibilidad a infecciones y alteración en la función de los ejes neuroendocrinos (4).

La desnutrición se ha relacionado con tasas más altas de complicaciones y susceptibilidad a las infecciones, lo que dificulta la desconexión del soporte ventilatorio y sigue siendo un problema persistente en pacientes en estado crítico y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. Además, se relaciona negativamente con la cicatrización de heridas, las tasas de infección, la debilidad muscular y el aumento de la estancia en la UTI (4). Por lo tanto, es necesario realizar más investigaciones dirigidas a esta población específica.

La sobrealimentación también se asocia con malos resultados, incluidas tasas más altas de complicaciones infecciosas, disfunción hepática y aumento de la mortalidad (3). El síndrome de realimentación (SR) puede desarrollarse cuando se inicia soporte nutricional en pacientes con desnutrición crónica o severa (1). Existe una gran dificultad para calcular las necesidades nutricionales y metabólicas en la población

con ECC. Por lo tanto, cuando se habla de desnutrición y sus malos resultados en ECC, es importante identificar suplementos nutricionales para mejorar los resultados funcionales de los pacientes (3).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática basada en la siguiente pregunta orientadora: “¿Cuáles son los nutrientes recomendados en pacientes crónicamente críticos?”. Es un estudio descriptivo y análisis crítico de los trabajos recuperados, mediante una técnica sistemática, en las siguientes bases de datos: PubMed, utilizando la herramienta MeSH, además de bibliotecas científicas virtuales como Scielo, Google Scholar. Esto también incluirá información de Clinical Trials para estudios ya completados y Bookshelf, del 15 de noviembre al 2 de diciembre de 2022. Los términos de búsqueda fueron: "Apoyo nutricional en el síndrome de enfermedad crítica crónica", "Base de evidencia para el apoyo nutricional en ECC", "Enfermedad crítica", "Apoyo nutricional", "Síndrome de enfermedad crítica crónica", los términos fueron utilizados de forma aislada y combinada durante la búsqueda en las bases de datos consultadas.

Los siguientes fueron incluidos en el estudio: pacientes con enfermedad crítica aguda prolongada o enfermedad crítica crónica, pacientes en recuperación de una enfermedad crítica, siendo pacientes críticos los tratados en la Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), o sea, ventilación mecánica; artículos publicados desde 2017 hasta 2022, período que se centra en las publicaciones más recientes; Idioma en Inglés; y acceso abierto. Se excluyeron: estudios experimentales, discordantes que no se enfocaran específicamente en la nutrición de pacientes críticos, artículos duplicados y pacientes de edad avanzada (> de 80 años).

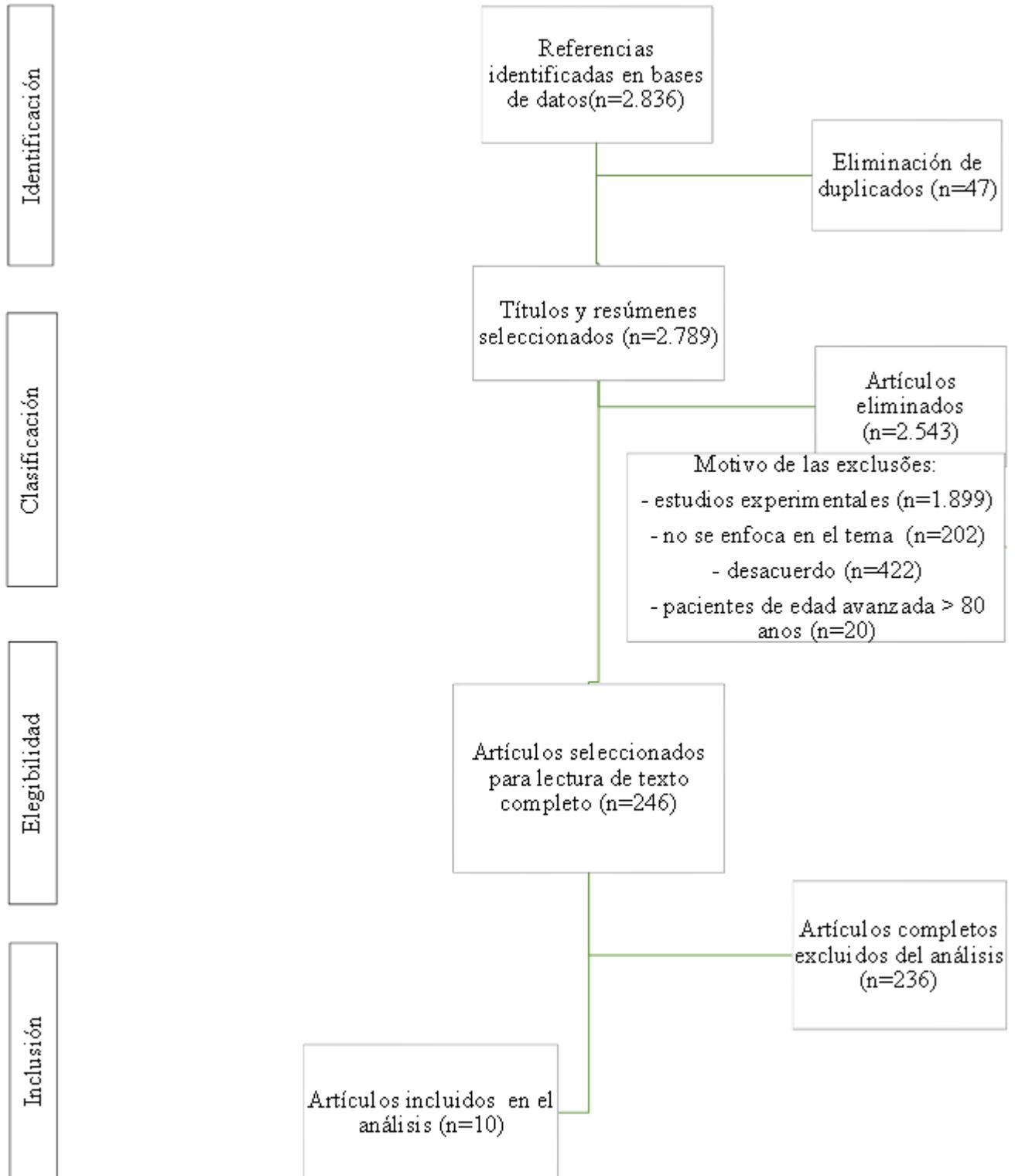
Los datos buscados fueron exportado a la versión 6 de Zotero para clasificarlos y eliminar los duplicados. Después de eso, estos son datos que fueron transferido a Microsoft Word o computadora.

Para extraer los artículos elegidos, se creó una tabla simple para representar los datos.

RESULTADOS

Para la encuesta realizada en la base de datos PUBMED se utilizaron las estrategias de búsqueda ("síndrome de enfermedad crítica crónica") OR ("soporte nutricional") [Mesh]. Las búsquedas también incluyeron Scielo, Scholar, Clinical Trials y Bookshelf. Solo 10 artículos fueron elegibles para el análisis en el presente estudio (figura 1)

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios seleccionados para la investigación



En cuanto al tipo de estudio, tuvimos ocho revisiones, dos estudios observacionales. Los sitios de estudio fueron Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), hospitales universitarios. Con respecto a la población

estudiada, la mayoría de los estudios tenían pacientes con PICS y ECC con foco en el soporte nutricional indicado para esta población. Los apoyos nutricionales, generalmente, incluían suplementos proteicos entre (1,2 - 2,0 g/kg/día); leucina, arginina, glutamina; insulina, oxandrolona, propranolol, ejercicios de resistencia o movilización; Ácidos grasos Omega 3, Mediadores Expertos Pro-resolución (MPR's); probióticos; glucosa; así como combinar el ejercicio con el apoyo nutricional.

DISCUSIÓN

El concepto de hospitalización prolongada no tiene una definición, pero puede entenderse como una duración superior a 21 días. Dado que la inflamación es un componente importante del gasto de energía en el cuerpo, la activación continua de esta respuesta conduce a un catabolismo prolongado. Este catabolismo persistente hace que los pacientes sean vulnerables a pérdidas sustanciales de masa corporal magra a pesar de una nutrición óptima, lo que lleva a una profunda debilidad y déficits funcionales (8). La desnutrición es común con una prevalencia del 38% al 78% y puede estar asociada con una mayor estancia en la UCI y reingreso, incidencia de infecciones y mortalidad hospitalaria, mayor morbilidad, retraso en la movilización después del tratamiento conservador y quirúrgico, disminución de la cicatrización de heridas y pérdida de masa muscular. El apoyo nutricional puede mitigar los efectos negativos de las deficiencias de macronutrientes o micronutrientes que prevalecen en muchos pacientes de la UCI. El suministro de nutrientes exógenos también puede mitigar el estado catabólico y la desnutrición. La literatura actual unifica la atención de apoyo para los pacientes con ECC a través de dos estrategias cruciales: la movilización temprana, ya que el ejercicio activo puede disminuir el impacto de las secuelas de enfermedades críticas, y la nutrición anabólica que preserva la masa muscular (9). Además, muestra el papel de la proteína y los suplementos anabólicos, la inmunonutrición y la terapia especializada con mediadores pro-resolución (MPR's) en la cardiopatía coronaria, entre otros (10) (11) (7) (12).

En nuestros resultados pudimos observar que, en general, el soporte nutricional para pacientes ECC/PICS fueron: suplementos de proteínas entre (1,2 - 2,0 g/kg/día); Aminoácidos como, leucina, arginina, glutamina; Anabólicos como, terapia con insulina, oxandrolona, propranolol, ejercicios de resistencia o movilización; Ácidos grasos omega 3, Mediadores Expertos Pro-resolución (MPR's); probióticos; glucosa; así como combinar ejercicio con apoyo nutricional (19) (7) (16) (14) (20) (8) (21) (22) (23) (24) . En la literatura no existe un soporte nutricional específico para ECC-PICS, solo existen poblaciones que experimentan inflamación persistente, pérdida de masa muscular y resistencia anabólica, incluyendo quemaduras mayores, caquexia por cáncer y sarcopenia, es decir, el soporte nutricional para ECC/PICS se basa en estas poblaciones (16).

De acuerdo con las recomendaciones de la guía, indican que (para la mayoría de los pacientes de la UCI, la ingesta diaria de proteínas debe ser de acerca de (1,3 - 2,0 g/kg) de peso corporal, que se acerca a los resultados de este estudio. También se pueden recomendar dosis de proteínas (≥ 2 g/kg/d) porque contribuyen a la reducción del catabolismo y, en combinación con una nutrición hipocalórica (10-20 kcal/kg/d), parecen ser las más beneficiosas. Otra recomendación es proporcionar nutrición por vía oral; sin embargo, aquellos pacientes que no reciben sus ingestas nutricionales por vía oral o vía nutrición enteral (NE) (que se prefiere a la nutrición parenteral (NP) deben recibir nutrición parenteral suplementaria (SNP) o nutrición parenteral total (NPT), (es decir, oral > NE > NP) (25) (13). Además, una mayor ingesta media de proteínas puede disminuir el balance proteico negativo agudo y la atrofia muscular, mejorando la recuperación funcional del paciente (26).

La suplementación con arginina es quizás mejor conocida por su efecto beneficioso sobre la cicatrización de heridas en la piel, pero también mejora la cicatrización de fracturas y heridas comprometidas en una variedad de circunstancias como la diabetes y después de una hemorragia/traumatismo. El efecto de la

suplementación con arginina en la cicatrización de heridas depende parcialmente de la hormona del crecimiento. La suplementación con (6-9 g/d) de arginina puede facilitar la cicatrización de heridas cuando la terapia convencional no es efectiva (14) (27).

En cuanto al efecto de la suplementación con glutamina libre sobre la lesión muscular y la inflamación (9), un estudio señaló que el reemplazo con una dosis de glutamina de (0,3 a 0,4 g/kg/día) se puede realizar comúnmente después de una gran quemadura. En general, está claro que la glutamina ayuda a restaurar y mantener la pérdida de masa corporal magra. (28).

Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), especialmente la leucina, están involucrados en la regulación de la vía diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), que tiene una participación clave en el metabolismo energético mitocondrial. Se asocian a procesos fisiopatológicos que intervienen en la génesis del envejecimiento del músculo esquelético, como la inflamación y la resistencia a la insulina (29). La literatura muestra que la cantidad de leucina capaz de provocar una respuesta anabólica proteica máxima es de alrededor de (~ 1,8 g) en una mezcla de aminoácidos (30).

Para la glucosa, se debe mantener la variabilidad glucémica (< 4 mmol/L) y se debe evitar un límite inferior de glucemia (<4,4 mmol/L). Las Directrices internacionales para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico (2016) recomiendan evitar la glucosa (<10 mmol/l) en caso de sepsis e hipoglucemia. Los objetivos más bajos pueden ser apropiados para pacientes seleccionados si se pueden lograr sin hipoglucemia significativa (11). Los factores importantes para reducir la morbilidad también incluyen mantener concentraciones de glucosa en sangre de (120-150 mg/dL) con insulina y administrar dosis de glucosa más bajas (1-2 g/kg/d) ya que evita el riesgo de hipoglucemia y resulta en una mejor pronóstico (13).

La terapia intensiva con insulina ejerce un efecto antiinflamatorio en los pacientes. Para un objetivo de (100-140 mg/dL) puede reducir las complicaciones infecciosas en pacientes quemados (31). Se sabe que la insulina disminuye la proteólisis. Esto hace que la insulina sea particularmente atractiva para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con quemaduras graves porque se ha demostrado que la insulina administrada mejora la síntesis de proteínas musculares, acelera el tiempo de curación y atenúa la pérdida de masa corporal magra y la respuesta de fase aguda (12).

El propranolol es un betabloqueante no selectivo que se utiliza para atenuar el sistema simpático hiperactivo observado en pacientes quemados. Se ha demostrado que aumenta la síntesis del músculo esquelético al oponerse al entorno hormonal catabólico (32). En un estudio de adultos severamente quemados que recibieron una dosis promedio de propranolol (3.3 ± 3.0 mg/kg/día) fue posible observar una aceleración en la cicatrización de heridas (33).

La oxandrolona es un derivado sintético 17-alfa-metilo de la testosterona. Tiene 10 veces más actividad anabólica que la testosterona (34). Se demostró en un estudio que la combinación de oxandrolona y ejercicio podría aumentar la masa corporal magra y la fuerza muscular en niños con quemaduras graves más que la oxandrolona sola o el ejercicio solo, con una administración de oxandrolona de (0,1 mg/kg) de peso corporal por día por vía oral en niños severamente quemados (35).

El entrenamiento con ejercicios de rehabilitación es efectivo para restaurar la masa corporal magra, el metabolismo de la glucosa y las proteínas, la aptitud cardiorrespiratoria y la fuerza muscular en los sobrevivientes de quemaduras, particularmente cuando se combina con apoyo nutricional. En un estudio, se demostró que para niños y adultos, hacer ejercicio a una intensidad de ejercicio aeróbico entre (70-85 %) de frecuencia cardíaca, frecuencia de (3-5 sesiones/semana), duración de (20-40 min) cada se podría recomendar la sesión. Los de alta intensidad podrán prescribirse en (>90%) de Volumen de Consumo de Oxígeno (VO₂) con una duración de 1 a 2 minutos con recuperación de 3 a 4 minutos y con 4 a 5 repeticiones (36).

La administración intramuscular diaria de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en dosis de (0,2 mg/kg) como inyección diaria durante el tratamiento de quemaduras agudas influyó favorablemente en la respuesta de fase aguda hepática, aumentó las concentraciones séricas de su

mediador IGF-1 secundario, mejoró cinética de proteínas, mantenimiento del crecimiento muscular, disminución del tiempo de cicatrización del sitio, mejora del gasto energético en reposo y disminución del gasto cardíaco (15). Teniendo en cuenta que los efectos de la hormona del crecimiento están mediados por IGF-1, la infusión de dosis equimolares de IGF-1, así como la IGFBP-3 humana recombinante, mejoraron de manera efectiva el metabolismo de las proteínas sin inducir hipoglucemia. Además, la combinación de IGF-1 humano recombinante (rhIGF-1) e IGFBP-3 podría disminuir el catabolismo muscular y, al mismo tiempo, mejorar la integridad de la mucosa intestinal en niños con quemaduras graves. (37). En condiciones basales, la microbiota promotora de la salud desempeña una gran variedad de funciones esenciales en el mantenimiento del metabolismo del huésped. (18). Se observó en un estudio que la combinación de cápsulas con cubierta entérica de bacterias *Bifidobacterium*, un probiótico, triplemente vivas combinada con nutrición enteral tiene una tasa de curación más alta para la ECC, no solo mejora la salud física y la disfunción orgánica del paciente, también mejora de manera efectiva la función inmunitaria y de coagulación del paciente (38).

Los ácidos grasos omega-3 (administrados como aceite de pescado) también son seguros cuando se administran por vía oral en dosis de aproximadamente (3,5 %) de energía (~1,5-2 % de energía como ácido docosahexaenoico (DHA) + ácido eicosapentaenoico (EPA)). Estas dosis de ácidos grasos omega-3 parecen tener un efecto relativamente fuerte en la reducción de infecciones de heridas y también en la recuperación de infecciones generalizadas graves. (27). Además, debido a la alteración de la respuesta de la glucosa, las emulsiones de lípidos deben utilizarse como fuente de requerimientos calóricos (13). Por otro lado, los Mediadores Pro-Resolución Especializados (MPR) resuelven la inflamación por varios mecanismos endógenos y permiten la restauración de la homeostasis (17). Los MPR hipotéticamente pueden tener un impacto en la atenuación de la respuesta inflamatoria disfuncional y la inmunosupresión y en la disminución del catabolismo al preservar la energía endógena que ya no se desvía al estado hiperinflamado sistémico crónico observado en PICS-CCI. Como los MPR son derivados del ácido docosahexaenoico (DHA) + ácido eicosapentaenoico (EPA), parece que (2 g/día) de EPA y DHA por vía oral o (0,2 g/kg/día) por vía parenteral podría ser eficaz para provocar las acciones antiinflamatorias deseadas (7).

En este estudio, solo diez artículos fueron elegibles para este estudio y esto llevó a que el número limitado de estudios incluidos, así como los tamaños generales de la muestra para ciertos resultados, fueran demasiado pequeños para establecer conclusiones sólidas. Además, nuestro estudio se limitó a artículos en inglés únicamente.

Estudios más recientes publicaron un análisis de pacientes con ECC de la base de datos de sepsis en el que se encontró que, a pesar de recibir macronutrientes adecuados desde el inicio temprano de la UCI, los pacientes con ECC no respondieron de la misma manera que los pacientes con recuperación rápida con estancia en la UCI (< 14 días). En cambio, experimentaron una respuesta de fase aguda persistente (con proteína C alta y reactivos de fase aguda negativos, como se describe por niveles bajos de albúmina) y no lograron volverse anabólicos. Estos datos proporcionan la justificación para complementos nutricionales adicionales en pacientes con Síndrome de Inflamación Persistente, Inmunosupresión y Catabolismo en Enfermedades Crónicas Crónicas (PICS-ECC) (7). Se necesitan más estudios que exploren nuevos nutrientes para los pacientes con ECC y tener en cuenta los factores individuales del paciente, como la composición corporal, puede ser importante al considerar cómo los individuos pueden responder a las intervenciones nutricionales. Las investigaciones futuras también deberán centrarse en los mecanismos que subyacen al desarrollo y la persistencia de ECC.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con ECC a menudo muestran signos de una respuesta inflamatoria persistente llamada PICS, que conduce al catabolismo persistente hace que los pacientes sean vulnerables a pérdidas sustanciales de masa corporal magra a pesar de una nutrición óptima, lo que lleva a una profunda debilidad y déficits

funcionales. Y debido a que el paciente está desnutrido, puede aumentar la estancia en la UCI, la incidencia de infecciones y la mortalidad hospitalaria. Así, como plantean los autores, para solucionar estos problemas existe el apoyo nutricional, que puede mitigar los efectos negativos de las deficiencias de macronutrientes o micronutrientes. Además, se ha hablado del uso de inmunonutrientes, probióticos, emulsiones lipídicas, agentes anabólicos y varios otros que se pueden utilizar, siempre que se utilicen de acuerdo a las características de cada paciente. También se necesitarán más estudios centrados en el mecanismo que conduce a la persistencia de ECC.

REFERENCIAS

1. Swiss Medical Weekly - The chronic critical illness: a new disease in intensive care [Internet]. [citado 17 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://smw.ch/article/doi/smw.2016.14336>.
2. An Emerging Population: The Chronically Critically Ill - Journal of Pediatric Health Care [Internet]. [citado 17 de octubre de 2022].
3. Estrategias para combatir la enfermedad crítica crónica - PMC [Internet]. [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5018229>
4. Schulman RC, Mechanick JL. Metabolic and Nutrition Support in the Chronic Critical Illness Syndrome. *Respir Care*. 1 de junio de 2012;57(6):958-78
5. Nutrition support for the mechanically ventilated patient - PubMed [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12640963/>.
6. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients - PubMed [Internet]. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1621>
7. Rosenthal, M.D., Rosenthal, C.M., Moore, F.A. et al. Persistent, Immunosuppression, Inflammation, Catabolism Syndrome and Diaphragmatic Dysfunction. *Curr Pulmonol Rep* 6, 54-57 (2017).
8. Rosenthal, M.D., Rosenthal, C.M., Moore, F.A. et al. Persistent, Immunosuppression, Inflammation, Catabolism Syndrome and Diaphragmatic Dysfunction. *Curr Pulmonol Rep* 6, 54-57 (2017).
9. Raizel, R., Tirapegui, J. Role of glutamine, as free or dipeptide form, on muscle recovery from resistance training: a review study. *Nutrire* 43, 28 (2018).
10. Hill A, Elke G, Weimann A. Nutrition in the Intensive Care Unit-A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Aug 19;13(8):2851. doi: 10.3390/nu13082851.
11. See KC. Glycemic targets in critically ill adults: A mini-review. *World J Diabetes*. 2021 Oct 15;12(10):1719-1730. doi: 10.4239/wjd.v12.i10.1719.
12. Gauglitz GG, Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. Burns: where are we standing with propranolol, oxandrolone, recombinant human growth hormone, and the new incretin analogs? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Mar;14(2):176-81. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283428df1.
13. Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Kucharova M, Zadak Z, Hronek M. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2017 Jul 14;8(4):624-634. doi: 10.3945/an.117.015172.
14. Zhang J, Luo W, Miao C, Zhong J. Hypercatabolism and Anti-catabolic Therapies in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Nutr*. 2022 Jul 13;9:941097. doi: 10.3389/fnut.2022.941097.
15. Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, Suman OE, Branski LK, Herndon DN. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition, and drugs. *J Am Coll Surg*. 2009 Apr;208(4):489-502. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.022.

16. Rosenthal MD, Bala T, Wang Z, Loftus T, Moore F. Chronic Critical Illness Patients Fail to Respond to Current Evidence-Based Intensive Care Nutrition Secondly to Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolic Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Sep;44(7):1237-1249. doi: 10.1002/jpen.1794.
17. Rosenthal, MD, Patel, J., Staton, K. et al. Os mediadores especializados em resolução pró-profissional podem oferecer benefícios originalmente esperados do óleo de peixe? *Curr Gastroenterol Rep* 20 , 40 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0647-4>
18. Oami T, Chihade DB, Coopersmith CM. The microbiome and nutrition in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Apr;25(2):145-149. doi: 10.1097/MCC.0000000000000582.
19. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, Patel JJ, Martindale RG. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Nutr Clin Pract.*, Apr;32(1_suppl), 2017.
20. Nomellini, Vanessa*,†; Kaplan, Lewis J.‡,§; Sims, Carrie A.‡; Caldwell, Charles C.†. Chronic Critical Illness and Persistent Inflammation: What can we Learn from the Elderly, Injured, Septic, and Malnourished?. *Shock* 49(1):p 4-14, January 2018. | doi: 10.1097/SHK.0000000000000939
21. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin.* 2017 Apr;33(2):245-258. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001. PMID: 28284293; PMCID: PMC5351769.
22. Hesselink L, Hoepelman RJ, Spijkerman R, de Groot MCH, van Wessem KJP, Koenderman L, Leenen LPH, Hietbrink F. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) after Polytrauma: A Rare Syndrome with Major Consequences. *J Clin Med.* 2020 Jan 10;9(1):191. doi: 10.3390/jcm9010191
23. Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Hollen MK, Weiss BP, Miller ES, Bihorac A, Larson SD, Mohr AM, Brakenridge SC, Tsujimoto H, Ueno H, Moore FA, Moldawer LL, Efron PA; Sepsis and Critical Illness Research Center Investigators. Innate Immunity in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome and Its Implications for Therapy. *Front Immunol.* 2018 Apr 4;9:595. doi: 10.3389/fimmu.2018.00595.
24. Kamel AY, Rosenthal CM, Brakenridge S, Croft CA, Moore FA, Rosenthal MD. Chronic Critical Illness: Application of What We Know. *Nutr Clin Pract.* 2018 Feb;33(1):39-45. doi: 10.1002/ncp.10024. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29323761; PMCID: PMC5783776.
25. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients.* 2020 Feb 2;12(2):395.
26. Servia-Goixart, L, Lopez-Delgado, JC, Grau-Carmona, T. Evaluation of Nutritional Practices in the Critical Care patient (The ENPIC study): Does nutrition really affect ICU mortality? *Clinical Nutrition, ESPEN, 2022; (47): 325 - 332.*
27. Alexander JW, Supp DM. Role of Arginine and Omega-3 Fatty Acids in Wound Healing and Infection. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014 Nov 1;3(11):682-690. doi: 10.1089/wound.2013.0469.
28. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty.* 2009;9:e9. Epub 2009 Feb 3.
29. Gu X, Wang W, Yang Y, Lei Y, Liu D, Wang X, Wu T. The Effect of Metabolites on Mitochondrial Functions in the Pathogenesis of Skeletal Muscle Aging. *Clin Interv Aging.* 2022 Aug 22;17:1275-1295. doi: 10.2147/CIA.S376668.
30. Glynn EL, Fry CS, Drummond MJ, Timmerman KL, Dhanani S, Volpi E, Rasmussen BB. Excess leucine intake enhances muscle anabolic signaling but not net protein anabolism in young men and women. *J Nutr.* 2010 Nov;140(11):1970-6. doi: 10.3945/jn.110.127647.

31. Hemmila MR, Taddonio MA, Arbabi S, Maggio PM, Wahl WL. Intensive insulin therapy is associated with reduced infectious complications in burn patients. *Surgery*. 2008 Oct;144(4):629-35; discussion 635-7. doi: 10.1016/j.surg.2008.07.001.
32. Gus EI, Shahrokhi S, Jeschke MG. Anabolic and anticatabolic agents used in burn care: What is known and what is yet to be learned. *Burns*. 2020 Feb;46(1):19-32. doi: 10.1016/j.burns.2018.03.009
33. Ali A, Herndon DN, Mamachen A, Hasan S, Andersen CR, Grogans RJ, Brewer JL, Lee JO, Heffernan J, Suman OE, Finnerty CC. Propranolol attenuates hemorrhage and accelerates wound healing in severely burned adults. *Crit Care*. 2015 May 4;19(1):217. doi: 10.1186/s13054-015-0913-x.
34. Jalkh APC, Eastmond AK, Shetty C, Rizvi SMHA, Sharaf J, Williams KD, Tariq M, Acharekar MV, Guerrero Saldivia SE, Unnikrishnan SN, Chavarria YY, Akindele AO, Hamid P. Oxandrolone Efficacy in Wound Healing in Burned and Decubitus Ulcer Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Aug 16;14(8):e28079. doi: 10.7759/cureus.28079.
35. Przkora R, Herndon DN, Suman OE. The effects of oxandrolone and exercise on muscle mass and function in children with severe burns. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e109-16. doi: 10.1542/peds.2006-1548.
36. Palackic A, Suman OE, Porter C, Murton AJ, Crandall CG, Rivas E. Rehabilitative Exercise Training for Burn Injury. *Sports Med*. 2021 Dec;51(12):2469-2482. doi: 10.1007/s40279-021-01528-4.
37. Stanojcic M, Finnerty CC, Jeschke MG. Anabolic and anticatabolic agents in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Aug;22(4):325-31. doi: 10.1097/MCC.0000000000000330.
38. Wang W, Zhang H, Huang W. Efficacy of Bifidobacterium Triple Viable Enteric-Coated Capsules Combined with Enteral Nutrition on Patients with Chronic Critical Illness and Influence on Immune and Coagulation Function. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Oct 15;2021:3718255. doi: 10.1155/2021/3718255.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.