

Benefícios do uso de fórmulas enterais oligoméricas

Benefits of using oligomeric enteral formulas

DOI: 10.37111/braspenj.2024.39.1.16

Aline Cattani¹
Sérgio Henrique Loss²

Unitermos:

Terapia nutricional. Nutrição enteral. Fórmulas oligoméricas.

Keywords:

Nutritional therapy. Enteral nutrition. Oligomeric formulas.

Endereço para correspondência:

Aline Cattani
Avenida Júlio de Castilhos, nº 2163, Centro
- Caxias do Sul, RS, Brasil – CEP: 95010-000
Email: aline.cattani@hotmail.com

Submissão:

3 de setembro de 2024

Aceito para publicação:

24 de outubro de 2024

Data da publicação:

1 de novembro de 2024

RESUMO

Introdução: A alta prevalência de utilização de nutrição enteral (NE) no ambiente hospitalar é uma realidade. Porém, uma complicação comum é a disfunção do trato-gastrointestinal e/ou intolerância à NE. Dessa forma, as fórmulas oligoméricas surgem como alternativa para o gerenciamento destas condições. O objetivo da presente revisão integrativa é sintetizar a literatura acerca da composição das fórmulas oligoméricas, seu papel no cuidado do paciente adulto/idoso e as possíveis implicações de custo e eficácia do seu uso na prática clínica. **Método:** Foi feita uma revisão de escopo dos potenciais benefícios das fórmulas enterais oligoméricas em pacientes que necessitam de terapia nutricional. Foram realizadas buscas no Google Scholar, MEDLINE e PubMed, utilizando as palavras-chave: “suporte nutricional”, “nutrição enteral” e “fórmulas oligoméricas”. Os artigos identificados foram avaliados e utilizados de acordo com sua qualidade e metodologia. **Resultados:** A base da composição de fórmulas oligoméricas com di e tri-peptídeos (principalmente proteína do soro do leite hidrolisada), bem como triglicerídeos de cadeia média, facilita sua digestibilidade e absorção, com menor consumo de O₂ intestinal. Intervenções nutricionais em pacientes críticos com fórmulas oligoméricas têm potencial para manejo dos sinais e sintomas de intolerância gastrointestinal, redução dos episódios de hiperglicemia, menor perda muscular e fraqueza adquirida, melhor oferta calórica e proteica, bem como redução de mortalidade e tempo de internação. Resultados promissores em outras condições clínicas e em pacientes em NE domiciliar também foram observados. Evidências de redução de custo com a eficácia das fórmulas oligoméricas são identificadas, principalmente por conta da menor utilização de recursos do sistema de saúde com o controle da intolerância à NE. **Conclusões:** Considerado que a intolerância à NE é uma realidade nos serviços de saúde, uma opção para manejo precoce dos sinais e sintomas do paciente é a utilização de fórmula oligomérica, devido a seus potenciais impactos positivos nos desfechos clínicos e econômicos relacionados ao paciente.

ABSTRACT

Introduction: The high prevalence of enteral nutrition (EN) in hospital environments is a reality. However, common complications include gastrointestinal tract dysfunction and/or intolerance to EN. Thus, oligomeric formulas emerge as alternatives for the management of these conditions. The objective of this integrative review was to synthesize the literature on the composition of oligomeric formulas, their role in the care of adults and elderly patients, and the possible cost and efficacy implications of their use in clinical practice. **Methods:** A scoping review was performed on the potential benefits of oligomeric enteral formulas in patients requiring nutritional therapy. Google Scholar, MEDLINE, and PubMed were used to search for papers using “nutritional support”, “enteral nutrition”, and “oligomeric formulas” as keywords. The retrieved papers were assessed and used in the review according to their quality and methodology. **Results:** The composition of oligomeric formulas based on di- and tripeptides (mainly hydrolyzed whey protein) and medium-chain triglycerides facilitates their digestibility and absorption with lower intestinal O₂ consumption. Nutritional interventions in critically ill patients with oligomeric formulas can manage the signs and symptoms of gastrointestinal intolerance, reduce episodes of hyperglycemia, reduce muscle loss and acquired weakness, improve caloric and protein supply, and reduce mortality and length of hospital stay. Promising results in other clinical conditions and in patients receiving home EN were also observed. Evidence of cost reduction with the effectiveness of oligomeric formulas has been identified, mainly because of the reduced use of health system resources with the control of EN intolerance. **Conclusions:** Considering that intolerance to EN is a reality in health services, an option for the early management of the patient’s signs and symptoms is the use of an oligomeric formula because of its potential positive impact on clinical and economic outcomes related to the patient.

1. Coordenadora do Serviço de Nutrição, Fonoaudiologia e EMTN do Pompéia Ecossistema de Saúde, Caxias do Sul, RS, Brasil.
2. Intensivista especialista pela AMIB, especialista em Terapia Nutricional pela BRASPEN, nutrólogo pela ABRAN e Coordenador da EMTN do Hospital de Clínicas e Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A desnutrição relacionada à doença no ambiente hospitalar é altamente prevalente em países da América Latina, podendo variar de 40 a 60% na admissão. Há uma tendência de elevação destas taxas ao longo da hospitalização do indivíduo, negativamente afetando impactos assistenciais e econômicos¹. Considerando o estado nutricional dos pacientes na admissão hospitalar, unidade de terapia intensiva (UTI), unidade de internação e alta hospitalar, a terapia nutricional (TN) é um componente crucial no cuidado centralizado do paciente. Além do impacto no estado nutricional, a TN contribui para a cicatrização de feridas, redução da resposta catabólica à doença, preservação da estrutura e função gastrointestinal, e, conseqüentemente, melhora desfechos clínicos dos pacientes^{2,3}. Dessa forma, a recomendação do uso de TN precoce é um consenso entre diversas sociedades de nutrição e cuidados intensivos em diversos países. A TN deve ser iniciada nas primeiras 24-48 horas de internação para pacientes incapazes de manter uma ingestão oral adequada (desde que hemodinamicamente estáveis e com funcionamento gastrointestinal adequado), onde a via enteral deve ser a primeira opção para oferta de TN³. De acordo com a meta-análise de Lewis et al.⁴, que comparou o uso de nutrição enteral (NE) e nutrição parenteral (NP), não há diferença nos desfechos de mortalidade, aspiração e pneumonia entre os dois métodos de TN. Porém, os autores observaram que a NE pode reduzir a incidência de sepse.

O uso de NE no ambiente hospitalar é comum devido às condições clínicas dos pacientes, bem como a dificuldade de atender as necessidades nutricionais com a nutrição por via oral exclusiva⁵. Ademais, com os avanços nas terapias de suporte de vida, o uso da NE domiciliar como parte dos cuidados médicos após a alta hospitalar teve um aumento exponencial⁶. De acordo com uma revisão sistemática, o uso de NE é efetivo na melhora da qualidade de vida reportada pelos pacientes⁷. A NE também contribui para a manutenção da integridade intestinal, bem como modulação da resposta fisiológica ao estresse por conta da interação entre intestino e sistema imunológico do paciente⁸. Porém, também é importante considerar que aproximadamente um terço dos pacientes que recebem NE em instituições hospitalares apresentam intolerância gastrointestinal⁹.

Nesta perspectiva, pacientes críticos em uso de NE apresentam uma frequência ainda superior de intolerância gastrointestinal, que ocorre principalmente entre o terceiro e quinto dia de TN. Os sinais de intolerância estão associados com a redução do aporte nutricional (calórico e proteico), bem como piores desfechos clínicos, como menor número de dias livres de ventilação mecânica e internação na UTI prolongada¹⁰. Do mesmo modo, o aumento do número de

sintomas de intolerância à NE é um preditor independente de mortalidade em 28 dias¹¹. Considerando que a avaliação da função do trato gastrointestinal ainda é subjetiva, devido a divergências nas definições acerca dos sinais, sintomas e biomarcadores associados¹², recentemente foi proposta uma nova ferramenta denominada Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) para avaliação do grau de disfunção do trato gastrointestinal. A ferramenta leva em consideração a ausência de peristalse, vômitos, volume residual gástrico (VRG), parestesia gastrointestinal (íleo), distensão abdominal, diarreia, sangramento gastrointestinal, pressão intra-abdominal, ausência de dieta oral, uso de pró-cinéticos, isquemia mesentérica e/ou síndrome compartimental abdominal. Os autores observaram que o GIDS é um preditor independente de mortalidade em 28 e 90 dias quando avaliado em conjunto com o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) em pacientes críticos¹³.

Nos pacientes críticos, atenção especial deve ser direcionada para as condições de disfunção do trato gastrointestinal. O esvaziamento gástrico lento pode retardar a entrega de nutrientes ao intestino delgado, que, associado a hipoperfusão intestinal, potencialmente desencadeia uma série de eventos deletérios ao paciente ligados a alterações na digestão e absorção dos nutrientes e função da barreira intestinal. loss é particularmente debilitante em cenários de hipercatabolismo^{14,15}. A identificação, prevenção e gerenciamento da intolerância à NE pode melhorar a oferta nutricional ao paciente e seu desfecho clínico. Além disso, a escolha da fórmula enteral e sua composição nutricional pode impactar diretamente a tolerância e absorção dos nutrientes ofertados.

Dessa forma o objetivo da presente revisão integrativa foi sintetizar a literatura acerca da composição das fórmulas oligoméricas, seu papel no cuidado do paciente adulto/idoso e verificar as possíveis implicações de custo e eficácia com seu uso na prática clínica.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de escopo dos potenciais benefícios das fórmulas enterais oligoméricas em pacientes que necessitam de terapia nutricional. Foram realizadas buscas entre maio e agosto de 2024. No *Google Scholar*, *MEDLINE* e *PubMed*, foram utilizadas as palavras-chave “suporte nutricional”, “nutrição enteral” e “fórmulas oligoméricas” para buscar artigos. Também foi realizada uma busca manual, revisando a lista de referências dos artigos incluídos. Os estudos foram considerados elegíveis se reportassem relação do uso de fórmula oligomérica com desfechos clínicos de pacientes com idade >18 anos. Os artigos identificados foram avaliados de acordo com sua qualidade e metodologia.

RESULTADOS

Composição e digestibilidade de fórmulas oligoméricas

Diversos componentes das fórmulas enterais podem afetar a tolerância gastrointestinal dos pacientes¹⁶. Neste sentido, as fórmulas oligoméricas são opções tão nutricionalmente completas quanto fórmulas poliméricas, porém, sua composição à base de peptídeos e nutrientes hidrolisados facilita sua digestão e absorção¹⁷. A principal diferença entre ambas as fórmulas em relação à absorção deve-se à sua composição. Fórmulas poliméricas, à base de polipeptídeos, necessitam de proteólise gástrica e consequente proteólise intestinal, ou seja, quebra da proteína em aminoácidos ou peptídeos menores. Já fórmulas oligoméricas, à base de di e tri-peptídeos, têm sua absorção prontamente realizada no enterócito pelo transportador de peptídeos (PepT 1), que está presente na membrana intestinal e é responsável pelo seu mecanismo de absorção^{18,19}. O PepT 1 desempenha papel facilitador na TN, uma vez que permite o uso de oligopeptídeos como fonte de nitrogênio na NE. Além disso, a absorção proteica das fórmulas enterais contendo di ou tri-peptídeos é significativamente melhor do que aquelas com aminoácidos livres. Um padrão de absorção altamente seletivo é observado em misturas com aminoácidos livres. Essa diferença pode ser atribuída à melhor capacidade de transporte de oligopeptídeos (quando comparados a aminoácidos livres), bem como redução da osmolaridade da fórmula¹⁸.

Outro ponto importante é que a principal fonte proteica da composição das fórmulas enterais oligoméricas disponíveis no mercado é a proteína do soro do leite hidrolisada²⁰. O destaque dessa proteína é sua composição nitrogenada, pois contém todos os aminoácidos essenciais quando comparadas à outras fontes proteicas, bem como aproximadamente 26% de aminoácidos de cadeia ramificada e destes 14% de leucina²¹.

Durante a fase aguda da doença aguda, ocorre proteólise e aumento da resistência insulínica. Estes fatores, junto à imobilização do paciente e resistência anabólica, resultam em resistência do metabolismo do doente crítico a qualquer administração de proteína²¹. Esses eventos resultam no estabelecimento de um balanço nitrogenado negativo e depleção de massa muscular. A proteína do soro do leite parece ser uma boa opção para a reposição proteica de doentes graves, melhorando a digestibilidade por conta de seu menor tempo de esvaziamento gástrico. Considerada uma proteína rápida, chega ao intestino delgado com intervalo mais curto de tempo, e consequentemente, hidrolise mais lenta, permitindo maior absorção²². Ela também tem um pico mais rápido e efetivo na disponibilidade de proteína muscular pós-prandial. Isso ocorre porque a leucina tem a capacidade de ativar diretamente a via mTOR, estimulando a síntese proteica, reduzindo a quebra

de proteína e melhorando o balanço proteico do paciente. Além disso, o esqueleto de carbono da leucina é precursor do ácido beta-hidroxi-beta-metilbutírico (HMB), que também pode estimular a síntese de proteínas musculares ou possivelmente inibir a degradação de proteínas musculares^{21,23,24}.

Outra diferença importante entre fórmulas poliméricas e oligoméricas são suas composições lipídicas. Fórmulas poliméricas têm triglicerídeos de cadeia longa como base de sua composição. Sua absorção necessita a emulsificação com sais biliares, lecitina e éster de colesterol. Este processo visa obter a máxima superfície para digestão por meio da lipólise, com quebra de ligações dos ésteres de triglicerídeos e com liberação de monoglicerídeos, ácidos graxos livres e glicerol. Uma vez absorvidos pelos enterócitos, os ácidos graxos e monoglicerídeos sofrem ressíntese em triglicerídeos, na presença de ligase, coenzima A e trifosfato de adenosina (ATP). Com esse processo, os ácidos graxos são incorporados em quilomícrons, liberados no sistema linfático e transportados para o sangue e órgãos de destino. À medida que chegam aos hepatócitos, eles são transportados à mitocôndria pelo sistema carnitina^{19,25}. Fórmulas oligoméricas, por outro lado, têm maior porcentagem de lipídeos de cadeias mais curtas, como triglicerídeos de cadeia média (TCM). Esses lipídeos têm digestão facilitada, pois os TCM não necessitam de emulsificação por sais biliares e hidrólise pela lipase. Por isso, eles são absorvidos passivamente pelo enterócito, e na seqüência, direcionados à circulação portal para serem transportados ao fígado. Sem a necessidade do ciclo da carnitina para o transporte através na membrana mitocondrial, sua disponibilidade para a oxidação mitocondrial é melhor. Dessa forma, são fontes mais fáceis e rápidas de energia, e devido a essas características, fórmulas com essa composição são potencialmente importantes para manejo de pacientes com distúrbios de digestão e/ou absorção^{25,26}.

O estresse oxidativo associado a alterações de fluxo tecidual, com consequente disóxia, também contribui para alterações de permeabilidade intestinal e consequente prejuízo para os processos digestivos¹⁵. Entretanto, a TN enteral pode ser administrada a pacientes com instabilidade hemodinâmica, em uso de drogas vasoativas, incluindo uso de dispositivos hemodinâmicos invasivos²⁷. Conforme uma diretriz da BRASPEN sobre a TN em paciente graves, a oferta de NE trófica nesta condição pode ser considerada com cautela, avaliando continuamente os sinais e sintomas de intolerância²⁸. Nestes casos, a avaliação da dose de vasopressor (estabilidade, ascensão ou redução), sinais clínicos, como perfusão tecidual e moteamento, pressão arterial média e parâmetros bioquímicos, como lactato, são imprescindíveis para o sucesso da TN^{29,30}. Uma estratégia de manejo da TN nestas situações é o uso de fórmula enteral especializada, como a TN à base de peptídeos, com o intuito de minimizar o consumo de O₂ intestinal para absorção dos nutrientes^{28,31}.

O papel das fórmulas oligoméricas no cuidado ao paciente

Pacientes críticos

As principais evidências científicas disponíveis na literatura acerca do uso de fórmulas oligoméricas e seus impactos para o paciente são conduzidas em pacientes críticos, uma vez que a incidência de intolerância gastrointestinal pode afetar até um terço dos pacientes recebendo NE³². Cabe ressaltar que o manejo desta condição é um desafio no cenário da UTI, pois o amplo espectro dos mecanismos fisiopatológicos que afetam as diferentes partes do trato gastrointestinal resultam em uma variedade importante de sinais e sintomas. Somado a isso, os desfechos clínicos dos pacientes podem ser afetados de diversas formas pela própria intolerância, oferta inadequada de TN e impacto das intervenções³³. Dessa forma, a individualização e reavaliação contínua da dose e escolha da fórmula enteral de acordo com a fase da doença crítica são recomendadas.

Dados clínicos em larga escala comparando várias fórmulas enterais e intolerância alimentar em pacientes críticos são limitados³⁴. A Tabela 1 lista os principais estudos disponíveis na literatura, sendo que diversos se constituem em relatos de experiências do mundo real sobre a utilização de fórmulas oligoméricas e resultados no manejo nutricional nestes pacientes.

Segundo a diretriz da Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN) de 2016, fórmulas oligoméricas

devem ser consideradas para manejo de pacientes cursando com diarreia persistente³⁵. Porém, os estudos apontam que intervenções nutricionais com fórmulas à base de peptídeo e TCM tem potencial para manejo de outros sintomas de intolerância gastrointestinal e VRG^{34,36-39}, redução dos episódios de hiperglicemia^{34,40}, menor perda de massa muscular e redução da fraqueza adquirida^{36,41}, melhor oferta calórica e proteica^{16,39,41-43}, bem como redução de mortalidade^{41,43}. Pacientes críticos com intolerância gastrointestinal aguda que utilizaram fórmulas oligoméricas receberam maior aporte proteico e tiveram menor tempo de internação na UTI e hospitalar, embora nenhum benefício na mortalidade tenha sido observado³⁹.

Cinco estudos observaram melhor oferta proteica com o uso de fórmulas oligoméricas^{16,39,41-43}. Fórmulas a base de proteína do soro do leite hidrolisada, com maior conteúdo de leucina (quando comparados a proteínas de origem vegetal), tem sua absorção facilitada e apresentam tendência de melhor estímulo de síntese proteica^{22,44}. Além disso, a depleção muscular e desnutrição afetam não somente a sobrevivência, mas também a recuperação a longo prazo de pacientes críticos, ressaltando a importância das intervenções precoces bem como monitorização nutricional consistente⁴⁵. Um ponto de atenção é a comum utilização de módulos de proteína para auxiliar o alcance das metas proteicas no paciente crítico. Para isso, é necessário avaliar a adesão da equipe para administração correta dos módulos,

Tabela 1 – Estudos com potenciais benefícios do uso de fórmulas oligoméricas em pacientes críticos.

Autor, ano, localização	Objetivo	Tipo de estudo, população	Dados da TN	Principais resultados
Rice et al., 2019, EUA e Canadá ⁴⁰	Investigar se uma fórmula oligomérica hiperproteica e com teor reduzido de carboidratos pode facilitar o controle glicêmico e fornecer concentrações mais altas de proteína.	ECR, pacientes críticos com sobrepeso ou obesidade (IMC entre 26 e 45 kg/m ²).	Pacientes que necessitaram de NE por no mínimo 5 dias consecutivos. Dois grupos: - Fórmula oligomérica com 100% proteína do soro do leite hidrolisada e teor reduzido de carboidratos; - Fórmula polimérica hiperproteica.	N=105 pacientes, 52 deles receberam fórmula oligomérica e 53 a fórmula polimérica. Redução de eventos hiperglicêmicos >150 mg/dL (p<0,05) e melhor controle glicêmico 80-110 mg/dL (p<0,001), sem aumentar eventos hipoglicêmicos ≤80 mg/dL (p=0,23) e ≤60 mg/dL (p=0,94), no grupo com fórmula oligomérica em comparação com a fórmula polimérica. Diminuição da administração de insulina em 10,9% (p<0,05) para o grupo que recebeu fórmula oligomérica.
Nakamura et al., 2021, Japão ³⁶	Avaliar desfecho clínico da oferta de NE com alta e média dose de proteína sob a mesma oferta total de energia, em pacientes com e sem protocolo de reabilitação precoce ativa por ESM.	ECR, pacientes críticos ≥20 anos.	Dois grupos: - Fórmula oligomérica (100% proteína do soro do leite hidrolisada) 1,8 g/kg/dia e 20 kcal/kg/dia; - Fórmula polimérica 0,9 g/kg/dia e 20 kcal/kg/dia. Em ambos os grupos, houve períodos de 10 dias com e sem protocolo de ESM.	N=117 pacientes, 60 no grupo com alta proteína (aporte proteico médio atingido 1,5 g/kg/dia) e 57 no grupo com média proteína (aporte proteico médio atingido 0,8 g/kg/dia). Grupo com fórmula oligomérica apresentou menor VRG (p<0,05). Menor redução do volume do músculo femoral no grupo com fórmula oligomérica + ESM (p<0,005), assim como menor proporção da PICS (p<0,05).

Continuação Tabela 1 – Estudos com potenciais benefícios do uso de fórmulas oligoméricas em pacientes críticos.

Autor, ano, localização	Objetivo	Tipo de estudo, população	Dados da TN	Principais resultados
Azevedo et al., 2021, Brasil ⁴¹	Avaliar a eficácia da alta ingestão proteica com fórmula oligomérica e de exercício resistido, comparado ao cuidado nutricional e fisioterapia padrão no desempenho físico, fraqueza muscular adquirida na UTI e mortalidade hospitalar.	ECR, pacientes críticos ≥18 anos.	Dois grupos: - Alto valor proteico 2-2,5 g/kg/dia (fórmula oligomérica hiperproteica com 100% proteína do soro do leite hidrolisada) + duas sessões diárias de fisioterapia com cicloergômetro; - Moderado valor proteico 1,4-1,5 g/kg/dia (fórmula padrão) + fisioterapia de rotina.	N=181 pacientes. Maior proteína média infundida no grupo com fórmula oligomérica (1,48 g/kg/dia), em comparação ao grupo com fórmula padrão (1,19 g/kg/dia) (p<0,0001). Maior mortalidade na UTI (p<0,01), hospitalar (p<0,005) e em 6 meses (p<0,005) no grupo fórmula padrão. Fraqueza muscular adquirida na UTI foi identificada em 16 (28,5%) e 26 (46,4%) pacientes nos grupos com fórmula oligomérica e padrão (p<0,05), respectivamente.
Yamamoto et al., 2020, EUA ¹⁶	Avaliar a capacidade de atender às necessidades nutricionais com uma fórmula oligomérica hipercalórica.	Prospectivo observacional, pacientes críticos ≥18 anos.	Pacientes receberam fórmula oligomérica hipercalórica com 100% proteína do soro do leite hidrolisada por até 5 dias para avaliar a capacidade de atingir 50% das metas calóricas e proteicas nos primeiros 3 dias (aumento gradual).	N=25 pacientes. Frequência de pacientes que atingiram pelo menos 50% da meta calórica nos dias 1, 2 e 3 foram de 84%, 88% e 79%, respectivamente; e aqueles que receberam pelo menos 50% da meta proteica, foram de 76%, 79% e 74%, respectivamente.
Seres et al., 2017, EUA ³⁸	Comparar a incidência de intolerância gastrointestinal entre NE om fórmula polimérica e oligomérica.	Estudo piloto prospectivo e randomizado, pacientes críticos ≥18 anos.	Dois grupos: - Fórmula oligomérica hiperproteica contendo proteína do soro do leite e caseinato hidrolisados - Fórmula polimérica hiperproteica. Tolerância à NE foi avaliada até a sua descontinuação ou por um período máximo de 21 dias.	N=49 pacientes, 25 receberam fórmula oligomérica e 24 receberam fórmula polimérica. Menor nº de dias com eventos adversos (4,33 vs 9,92, p<0,05, OR=3,02), eventos gastrointestinais indesejados (4,29 vs. 7,13, p<0,05, OR=2,79) e menor nº de dias com distensão (0,88 vs 2,92, p<0,05, OR=3,75) observados no grupo com fórmula oligomérica, quando comparado ao grupo com polimérica.
Liu et al., 2016, Taiwan ³⁷	Comparar fórmula oligomérica (contendo di e tri-peptídeos) e fórmula padrão em termos de tolerância e resultados nutricionais pacientes críticos cirúrgicos.	Restrospectivo corte, pacientes críticos com albumina sérica ≤3,0 g/dL submetidos a cirurgia abdominal.	NE por no mínimo 7 dias. Dois grupos: - Fórmula oligomérica com 78% proteína do soro do leite hidrolisada; - Fórmula polimérica.	N=72 pacientes, 32 receberam fórmula oligomérica e 32 receberam fórmula polimérica. Menor VRG máximo médio para o grupo com fórmula oligomérica, quando comparado ao grupo com polimérica (p<0,05). Não houve diferença entre ambos os grupos na prevalência de diarreia e pneumonia.
Ochoa Gautier et al., 2022, EUA ⁴³	Determinar a segurança e os desfechos clínicos associados ao uso precoce de uma fórmula oligomérica com alto teor de proteína e baixo teor de carboidrato na UTI.	Restrospectivo coorte, pacientes críticos ≥18 anos.	Análise dos prontuários eletrônicos das UTIs do sistema de saúde dos EUA. Três grupos: - Fórmula oligomérica hiperproteica (100% proteína do soro do leite hidrolisada >25% do VET); - Fórmula hiperproteica (proteína na 21-25% do VET); - Fórmula padrão (proteína entre ≤20% do VET).	N=2.000 prontuários À medida que a composição proteica aumentava por tipo de fórmula, houve redução na mortalidade em 30 dias pós-alta (p<0,005). Pacientes que receberam fórmula padrão ou oligomérica hiperproteica 21-25% VET, apresentaram 2,5 (p<0,05) e 2,1 (p<0,05) vezes mais chance de mortalidade em 30 dias, respectivamente, quando comparada aos pacientes que receberam fórmula oligomérica hiperproteica >25% VET. O grupo da fórmula oligomérica hiperproteica >25% VET recebeu mais proteína, em comparação aos outros grupos (p<0,0001).

Continuação Tabela 1 – Estudos com potenciais benefícios do uso de fórmulas oligoméricas em pacientes críticos.

Autor, ano, localização	Objetivo	Tipo de estudo, população	Dados da TN	Principais resultados
Wang et al., 2022, China ³⁹	Investigar a influência das fórmulas oligoméricas e polimérica no prognóstico de pacientes críticos com injúria gastrointestinal aguda.	Retrospectivo coorte, pacientes críticos ≥ 18 anos com internação na UTI por no mínimo 7 dias.	Dois grupos: - Fórmula oligomérica hipercalórica e hiperproteica; - Fórmula polimérica normocalórica e normoproteica.	N=192 pacientes, 71 recebendo fórmula oligomérica e 121 fórmula polimérica. Mais calorias e proteínas foram ofertadas aos pacientes do grupo com fórmula oligomérica. O uso de fórmula oligomérica foi a única variável independente de redução na retenção gástrica e diarreia (HR=0,469, $p < 0,05$; e HR=0,394, $p < 0,05$, respectivamente).
ApSimon et al., 2020, Canadá ⁴²	Avaliar aporte proteico antes e após a disponibilidade de uma fórmula oligomérica hiperproteica.	Restrospectivo transversal, pacientes críticos ≥ 18 anos.	Pacientes em NE exclusiva por um período ≥ 5 dias. Dois grupos: - Fórmula oligomérica hiperproteica com 100% proteína do soro do leite hidrolisada; - Fórmula polimérica.	N=40 pacientes. A proteína infundida foi significativamente maior no grupo com fórmula oligomérica (1,46 g/kg/d), em comparação ao grupo da fórmula padrão (1,1 g/kg/d) ($p < 0,005$). A quantidade de calorias infundida não foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0,901$).
Nguyen et al., 2024, EUA ³⁴	Verificar as características dos pacientes, a gravidade da doença e o uso de fórmulas de NE em relação à intolerância alimentar.	Retrospectivo transversal, pacientes críticos ≥ 18 anos.	Base de dados: PINC AI™ <i>Healthcare Database</i> de 2015 a 2019. Pacientes que necessitaram de NE por no mínimo 3 dias. Três grupos: - Fórmula oligomérica 100% proteína do soro do leite hidrolisada; - Fórmulas oligoméricas; - Fórmula polimérica.	N=19.679 pacientes de 67 hospitais. Grupo que recebeu outras fórmulas oligoméricas (n=3.121) e poliméricas (n=13.316) apresentou chance 18% e 15% maior de intolerância gastrointestinal, respectivamente, em comparação com o que recebeu fórmula oligomérica 100% proteína do soro do leite hidrolisada (n=3.242) ($p < 0,05$). Em análise secundária, a chance de hiperglicemia foi 81% maior para o grupo que recebeu outras fórmulas oligoméricas, em comparação com o subgrupo que recebeu fórmula oligomérica hiperproteica com 100% proteína do soro do leite hidrolisada ($p < 0,001$).

N = tamanho amostral; ESM = eletrostimulação; ECR = ensaio clínico randomizado; EUA = Estados Unidos da América; IMC = índice de massa corporal; NE = nutrição enteral; PICS = síndrome pós cuidados intensivos; UTI = unidade de terapia intensiva; VET = valor energético total; VRG = volume residual gástrico.

bem como cuidados com lavagem da sonda para evitar obstrução. Apesar da ampla disponibilidade de módulos nas instituições hospitalares, Heyland et al.⁴⁶ observaram que os módulos de proteína são utilizados com pouca frequência, contribuindo pouco para o aporte total de proteNo estudo brasileiro de Azevedo et al.⁴¹, foi observado fraqueza muscular adquirida na UTI em 16 (28,5%) e 26 (46,4%) pacientes nos grupos com fórmula oligomérica e polimérica ($p < 0,05$), respectivamente. Embora a significância seja limítrofe, estes dados demonstram uma tendência de que a fraqueza adquirida na UTI foi maior no grupo controle. Com o uso da fórmula oligomérica, os autores atingiram um aporte proteico de 1,48 g/kg/dia, em comparação a 1,19 g/kg/dia no grupo com fórmula polimérica. No cotidiano das equipes de terapia intensiva, todos esses fatores devem

ser considerados como boas práticas na avaliação da oferta de NE, uma vez que há impacto direto na real oferta de TN conforme prescrito pelo profissional de saúde⁴².

Nguyen et al.³⁴ e Rice et al.⁴⁰ observaram, de forma semelhante, uma correlação entre utilização de fórmula oligomérica com melhor controle glicêmico no paciente crítico. A hiperglicemia, frequentemente observada neste perfil de paciente, contribui para desfechos negativos. Neste cenário, buscar fórmulas enterais que auxiliem neste controle faz parte dos esforços para melhores desfechos deste paciente⁴⁷. Rice et al.⁴⁰ ainda exploraram a estratégia de aumentar a proporção de proteína (100% proteína do soro do leite hidrolisada) enquanto reduzem a carga de carboidratos em pacientes com sobrepeso e obesidade. Os autores observaram redução de eventos hiperglicêmicos,

aumento de eventos normoglicêmicos, redução da glicose sérica média e menor necessidade de insulina. Dessa forma, há a possibilidade de melhorias no manejo nutricional dos pacientes, bem como novos métodos para um controle glicêmico adequado.

Em resumo, as vantagens de usar fórmulas oligoméricas em pacientes de tratamento crítico incluem melhor absorção de proteína e estado nutricional, complicações gastrointestinais reduzidas e internações potencialmente mais curtas em UTI e hospital. Esses benefícios tornam as fórmulas oligoméricas uma opção valiosa no tratamento nutricional de pacientes gravemente enfermos.

Pacientes hospitalizados com outras condições clínicas

Dados clínicos avaliando o efeito de fórmulas oligoméricas e tolerância à NE são ainda mais escassos quando se trata de pacientes hospitalizados com outras condições clínicas, conforme demonstrado na Tabela 2. Um estudo que investigou pacientes idosos que sofreram de acidentes

vasculares cerebrais (AVC) mostrou associação entre a utilização de fórmula oligomérica contendo exclusivamente proteína do soro do leite hidrolisada com redução da inflamação e aumento das defesas antioxidantes, em comparação com a fórmula contendo caseína hidrolisada⁴⁸. Hamaoui et al⁴⁹ e Tiengou et al.⁵⁰ observaram tolerância adequada dos pacientes à fórmula oligomérica, permitindo progressão do aporte nutricional estimado conforme planejado no início do estudo. Em pacientes acometidos por pancreatite aguda, os dados sugerem que a utilização de fórmula oligomérica pode estar associada a desfechos clínicos favoráveis, como menor perda de peso e menos tempo de internação hospitalar (quando comparada à fórmula polimérica)⁵⁰.

A utilização por algum período de fórmulas oligoméricas possivelmente será vantajosa em termos de melhor assimilação nutricional em pacientes com intestino curto, doença inflamatória intestinal descompensada, pancreatite aguda grave associada a má absorção intestinal de nutrientes e fístula enteral de moderado-alto débito refratária⁵¹.

Tabela 2 – Estudos com potenciais benefícios do uso de fórmulas oligoméricas em pacientes hospitalizados com outras condições clínicas.

Autor, ano, localização	Objetivo	Tipo de estudo, população	Dados da TN	Principais resultados
Aguilar-Nascimento et al, 2011, Brasil ⁴⁸	Investigar o efeito de uma fórmula oligomérica hiperproteica nos níveis de glutatona e marcadores inflamatórios em pacientes idosos com AVC isquêmico agudo.	ECR, pacientes idosos \geq 65 anos com AVC	Dois grupos de NE precoce 35 kcal/kg/dia e 1,2 g/kg/dia de proteína por no mínimo 5 dias: - Fórmula oligomérica com 100% proteína do soro do leite hidrolisada; - Fórmula contendo caseína hidrolisada.	Níveis de albumina reduziram do primeiro para o quinto dia de NE apenas no grupo caseína ($p<0,01$). IL-6 diminuiu ($p<0,05$) e a glutatona aumentou ($p<0,05$) apenas no grupo que recebeu fórmula com 100% proteína do soro do leite hidrolisada.
Hamaoui et al., 1990, EUA ⁴⁹	Avaliar a tolerância à uma fórmula oligomérica no pós operatório imediato e compará-la com NP em relação à eficácia nutricional e custo.	Prospectivo randomizado, pacientes submetidos a cirurgia abdominal	Dois grupos de TN no pós-operatório: - NE com fórmula oligomérica (via jejuno); - NP.	N=19 pacientes, 11 receberam fórmula oligomérica e 9 NP. NE com fórmula oligomérica foi bem tolerada, permitindo atingir a progressão planejada nos primeiros 3 dias. O custo com NE foi menor em relação a NP. Ambos os grupos tiveram equilíbrio calórico positivo. No entanto, o grupo que recebeu fórmula oligomérica recebeu menor oferta calórica em comparação com NP.
Tiengou et al., 2006, França ⁵⁰	Comparar tolerância e impacto clínico em pacientes com pancreatite aguda recebendo fórmula oligomérica e fórmula polimérica.	Estudo piloto prospectivo e randomizado, pacientes com pancreatite aguda.	Dois grupos com NE via jejuno com o teor calórico e proteico semelhantes: - Fórmula oligomérica; - Fórmula polimérica.	N=30 pacientes, 15 receberam fórmula oligomérica e 15 polimérica. Adequada tolerância em ambos os grupos. Uso de fórmula oligomérica foi associado com menor tempo de internação hospitalar ($p<0,05$). Pacientes com fórmula oligomérica perderam menos peso em relação aos com fórmula polimérica ($p<0,01$).

N = tamanho amostral; AVC = acidente vascular cerebral; ECR = ensaio clínico randomizado; EUA = Estados Unidos da América; NE = nutrição enteral; NP = nutrição parenteral; TN = terapia nutricional.

Pacientes em uso de nutrição enteral domiciliar

Na jornada do paciente, em diversas situações após sua admissão hospitalar ou durante sua hospitalização, pode ser necessário início de NE e, em seguida, na alta domiciliar, seguir com indicação de uso de sonda para alimentação. Outros pacientes podem ser identificados com risco nutricional e/ou indicação clínica à nível ambulatorial, e ter a necessidade de início de NE⁵². Nos Estados Unidos da América, é estimado que aproximadamente 250.000 pacientes receberam nutrição enteral domiciliar⁶. Já no Brasil, conforme dados do Inquérito Brasileiro sobre Terapia de Nutrição Domiciliar, observa-se que a maioria das empresas prestadoras de cuidado domiciliar atende pacientes em TN enteral exclusiva (67%). A maior prevalência de TN domiciliar é decorrente do aumento da população idosa, bem como maior presença das doenças crônicas que têm como consequências maior tempo de hospitalização, gerando dependência e/ou incapacidade do paciente⁵³.

Diante deste cenário, Mundi et al.⁵⁴ avaliaram a tolerância à fórmula oligomérica em pacientes em risco de má absorção. Um total 95 pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 53 pacientes iniciaram a TN domiciliar com fórmula oligomérica e 42 pacientes iniciaram com fórmula polimérica e, devido à intolerância, foi realizada transição para fórmula oligomérica. Os pacientes que iniciaram a TN com fórmula oligomérica não apresentaram sinais de intolerância. Já no grupo de pacientes que realizou a transição, a frequência de náuseas e vômitos passou de 42% para 22% ($p < 0,05$), diarreia de 46% para 25% ($p < 0,01$) e dor abdominal de 22% para 5% ($p < 0,01$). Além disso, foi possível atingir as metas nutricionais estimadas para os pacientes utilizando a fórmula oligomérica. LaValle et al.⁵⁵ também avaliaram a tolerância gastrointestinal e descreveram as características clínicas de adultos recebendo NE em domicílio antes e após o início de fórmula oligomérica com 100% de proteína do soro do leite hidrolisada. Foram analisados 1.022 pacientes e após iniciar a utilização de fórmula oligomérica, observou-se menor ocorrência de náuseas e vômitos ($p < 0,001$), diarreia ($p < 0,001$), constipação ($p < 0,001$), resíduo gástrico ($p < 0,005$) e distensão abdominal ($p < 0,001$). Além disso, a taxa de pacientes com um ou mais eventos de intolerância também diminuiu de 59% para 41,2% ($p < 0,001$) após a utilização de fórmula oligomérica. Esses dados fornecem informações importantes para os profissionais de saúde na tomada de decisão, pois baixa tolerância à NE pode ser um fator desfavorável adicional para admissão do paciente em programas de cuidados domiciliares, podendo ainda prolongar sua internação hospitalar.

Não há uma abordagem padrão para tratamento de pacientes com intolerância gastrointestinal, especialmente

em pacientes com NE domiciliar. Tanto no ambiente hospitalar quanto domiciliar, a redução da vazão da NE no intuito de reduzir os sintomas antes do reinício da dieta enteral é comum. Porém, essa conduta resulta na exacerbação da desnutrição, devido ao baixo aporte nutricional ofertado ao paciente⁵³. Cabe ressaltar que, em pacientes críticos hospitalizados, bem como aqueles utilizando NE domiciliar, ensaios clínicos randomizados robustos avaliando os efeitos das formulações oligoméricas em aspectos clínicos e nutricionais ainda são necessários³⁹.

Implicações de custo e eficácia de fórmulas oligoméricas

Além dos benefícios clínicos que as fórmulas oligoméricas podem trazer ao paciente, é necessário avaliar o impacto econômico desta transição. Mundi et al.⁵⁴, além dos sinais de intolerância, também avaliaram o impacto econômico da transição de fórmula polimérica para oligomérica nos pacientes que apresentaram intolerância à NE. Ao comparar a situação antes e depois da transição, melhores resultados acerca da utilização de recursos de saúde relacionadas a tolerância à NE foram observados. Após o início da fórmula oligomérica, houve redução de $1,8 \pm 1,6$ para $1,1 \pm 0,9$ no número de ligações aos serviços de saúde decorrentes de intolerância à NE ($p < 0,01$). O número médio de visitas à emergência devido à aspectos relacionados a NE domiciliar reduziu de $0,3 \pm 0,6$ para $0,09 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). O número médio de visitas agendadas de prestadores de cuidados domiciliares reduziu de $1,3 \pm 1,3$ para $0,3 \pm 0,5$ ($p < 0,0001$). Corroborando com estes dados, LaValle et al.⁵⁵, no período anterior ao início do uso da fórmula oligomérica, reportou que 100% dos pacientes registraram pelo menos uma visita hospitalar. Após a transição para fórmula oligomérica, esta taxa reduziu para 72,1% ($p < 0,01$). Nestas análises, a modelagem de custos revelou que, após os primeiros 30 dias do início de fórmula oligomérica, as consultas ambulatoriais representaram a maior parcela dos custos de saúde.

Curry et al.⁵⁶ desenvolveram um modelo de custo-consequência para comparar os custos totais da UTI para pacientes com e sem intolerância gastrointestinal que estão recebendo NE. O intuito foi quantificar o impacto econômico da utilização precoce de fórmula oligomérica, comparada à uma fórmula polimérica padrão. Foi considerado que 31 de 100 pacientes que receberam NE apresentaram intolerância gastrointestinal, exigindo uma permanência média na UTI de 14,4 dias, em comparação com 11,3 dias para os pacientes sem intolerância gastrointestinal. O modelo calculou que a fórmula oligomérica foi mais econômica, em comparação com a fórmula padrão, quando três casos (7%) de intolerância gastrointestinal foram evitados, resultando em economia de custos através da redução

do tempo de permanência na UTI⁵⁶. Em outro estudo de custo efetividade, considerando pacientes críticos com risco elevado de intolerância gastrointestinal, foi elaborado um modelo de diagrama de árvore de decisão para a análise de custo. O objetivo foi comparar o custo do uso precoce da fórmula oligomérica em UTI comparado com a fórmula polimérica padrão do Ministério da Saúde na Malásia. Para o cálculo de custo do modelo, foram considerados o custo médio de cada tipo de fórmula e o custo diário de internação em UTI. Os autores sugerem que a substituição da fórmula polimérica padrão pela fórmula oligomérica poderia reduzir os custos em 216 dólares por paciente e 1,7 milhões de dólares por ano para o sistema de saúde. O custo adicional relacionado ao maior tempo de internação devido intolerância gastrointestinal foi de 1.114 dólares por paciente⁵⁷.

Em análise retrospectiva unicêntrica dos dados populacionais da Mayo Clinic Rochester de pacientes em uso de NE domiciliar, Elfadil et al.⁵⁸ também avaliaram o custo da transição para uma fórmula oligomérica no tratamento de intolerância gastrointestinal. Os autores observaram que a prevalência de intolerância gastrointestinal diminuiu de 43,3% (quatro semanas antes da transição) para 21,6% após o início da fórmula oligomérica. Além disso, o custo médio do atendimento total por paciente diminuiu de 38.744 dólares (quatro semanas antes da transição) para 21.129 dólares (oito semanas após a transição para fórmula oligomérica). A tendência de redução no custo de utilização de cuidados de saúde foi consistente em consultas de emergência, cuidados da internação e custos relacionados com cuidados ambulatoriais⁵⁸.

Estes achados são importantes pois o custo isolado da fórmula oligomérica pode ser mais elevado quando comparado a fórmula polimérica. Porém, a avaliação do profissional da saúde e dos custos associados à intolerância gastrointestinal é necessária, incluindo a medicação utilizada para manejo dos sintomas, consultas ambulatoriais e utilização de serviços de saúde (consultas e/ou internação)⁵⁴.

CONCLUSÃO

A intolerância à NE é uma realidade nos serviços de saúde, e cabe aos profissionais envolvidos na avaliação e cuidado integral do paciente ponderar a melhor TN para manejo dos sintomas. Considerando o impacto negativo no desfecho clínico do paciente, a identificação dos pacientes com risco de desenvolver disfunção do trato gastrointestinal e/ou intolerantes à NE é parte indispensável do cuidado. Neste cenário, as fórmulas oligoméricas são uma alternativa viável, com potenciais benefícios no desfecho clínico do paciente. Além do impacto clínico, é preciso ponderar os custos associados ao manejo da intolerância gastrointestinal,

como o uso de medicação, tempo de internação prolongado e complicações associadas. No paciente crítico, por conta do impacto hemodinâmico da fase aguda da doença, a utilização da fórmula oligomérica pode ser um aliado para nutrir e prevenir complicações associadas a intolerância gastrointestinal. Dessa forma, assim que identificado o paciente em alto risco de má absorção e/ou intolerante à fórmula polimérica padrão, deve-se considerar a transição precoce para fórmula oligomérica.

REFERÊNCIAS

1. Correia M, Perman MI, Waitzberg DL. Hospital malnutrition in Latin America: a systematic review. *Clin Nutr.* 2017;36(4):958-67.
2. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L, Kyle U, Muehlebach S, Odlund-Olin A, et al. Managing the patient journey through enteral nutritional care. *Clin Nutr.* 2006;25(2):187-95.
3. Cattani A, Teixeira PP, Silva FM. A systematic review on the agreement between clinical practice guidelines regarding the steps of the nutrition care process of adult patients who are critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46(8):1769-86.
4. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD012276.
5. Al-Dorzi HM, Arabi YM. Nutrition support for critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(S2):47-59.
6. Mundi MS, Pattinson A, McMahon MT, Davidson J, Hurt RT. Prevalence of home parenteral and enteral nutrition in the United States. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(6):799-805.
7. Ojo O, Keaveney E, Wang XH, Feng P. The effect of enteral tube feeding on patients' health-related quality of life: a systematic review. *Nutrients* 2019;11(5):1046.
8. Jabbar A, Chang WK, Dryden GW, McClave SA. Gut immunology and the differential response to feeding and starvation. *Nutr Clin Pract.* 2003;18(6):461-82.
9. Wang K, McIlroy K, Plank LD, Petrov MS, Windsor JA. Prevalence, outcomes, and management of enteral tube feeding intolerance: a retrospective cohort study in a tertiary center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(6):959-67.
10. Heyland DK, Ortiz A, Stoppe C, Patel JJ, Yeh DD, Dukes G, et al. Incidence, risk factors, and clinical consequence of enteral feeding intolerance in the mechanically ventilated critically ill: an analysis of a multicenter, multiyear database. *Crit Care Med.* 2021;49(1):49-59.
11. Blaser AR, Poeze M, Malbrain MLNG, Björck M, Straaten HMO, Starkopf J, et al. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):899-909.
12. Asrani VM, Brown A, Huang W, Bissett I, Windsor JA. Gastrointestinal dysfunction in critical illness: a review of scoring tools. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(2):182-96.
13. Blaser AR, Padar M, Mändul M, Elke G, Engel C, Fischer K, et al. Development of the Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) for critically ill patients - a prospective multicenter observational study (iSOFA study). *Clin Nutr.* 2021;40(8):4932-40.
14. Chapple LAS, Plummer MP, Chapman MJ. Gut dysfunction in the ICU: diagnosis and management. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27(2):141-6.
15. Zhang J, Luo W, Miao C, Zhong J. Hypercatabolism and anti-catabolic therapies in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Front Nutr.* 2022;9:941097.

16. Yamamoto S, Allen K, Jones KR, Cohen SS, Reyes K, Huhmann MB. Meeting calorie and protein needs in the critical care unit: a prospective observational pilot study. *Nutr Metab Insights*. 2020;13:1178638820905992.
17. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49-64.
18. Adibi SA. The oligopeptide transporter (Pept-1) in human intestine: biology and function. *Gastroenterology*. 1997;113(1):332-40.
19. Elfadil OM, Shah RN, Hurt RT, Mundi MS. Peptide-based formula: clinical applications and benefits. *Nutr Clin Pract*. 2023;38(2):318-28.
20. EN adult formulas [Internet]. Silver Spring: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; 2024 [citado 24 jul 2024]. Disponível em: https://www.nutritioncare.org/Guidelines_and_Clinical_Resources/EN_Formula_Guide/EN_Adult_Formulas/.
21. Singer P. Protein metabolism and requirements in the ICU. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:3-8.
22. Abrahão V. Nourishing the dysfunctional gut and whey protein. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):480-4.
23. Pennings B, Boirie Y, Senden JM, Gijsen AP, Kuipers H, Loon LJ. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):997-1005.
24. Marik PE. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):51.
25. Łoś-Rycharska E, Kieraszczyk Z, Czerwionka-Szaflarska M. Medium chain triglycerides (MCT) formulas in paediatric and allergological practice. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(4):226-31.
26. Traul KA, Driedger A, Ingle DL, Nakhasi D. Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(1):79-98.
27. Berger MM, Revely JP, Cayeux MC, Chioloro RL. Enteral nutrition in critically ill patients with severe hemodynamic failure after cardiopulmonary bypass. *Clin Nutr*. 2005;24(1):124-32.
28. Castro MG, Ribeiro PC, Matos LBN, Abreu HB, Assis T, Barreto PA, et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente grave. *BRASPEN J*. 2023;38(2º Supl 2):2-46.
29. McClave SA, Chang WK. Feeding the hypotensive patient: does enteral feeding precipitate or protect against ischemic bowel? *Nutr Clin Pract*. 2003;18(4):279-84.
30. Franzosi OS, Nunes DSL, Klanovicz TM, Loss SH, Batassini E, Turra EE, et al. Hemodynamic and skin perfusion is associated with successful enteral nutrition therapy in septic shock patients. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3721-9.
31. Wischmeyer PE. Enteral nutrition can be given to patients on vasopressors. *Crit Care Med*. 2020;48(1):122-5.
32. Blaser AR, Starkopf J, Kirsimägi Ü, Deane AM. Definition, prevalence, and outcome of feeding intolerance in intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(8):914-22.
33. Blaser AR, Deane AM, Preiser JC, Arabi YM, Jakob SM. Enteral feeding intolerance: updates in definitions and pathophysiology. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(1):40-9.
34. Nguyen DL, Schott LL, Lowen CC, Desai AM, Baumer DL, Miranowski MK, et al. Characteristics and feeding intolerance in critically ill adult patients receiving peptide-based enteral nutrition: a retrospective cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2024;59:270-8.
35. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211.
36. Nakamura K, Nakano H, Naraba H, Mochizuki M, Takahashi Y, Sonoo T, et al. High protein versus medium protein delivery under equal total energy delivery in critical care: a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2021;40(3):796-803.
37. Liu MY, Tang HC, Hu SH, Chang SJ. Peptide-based enteral formula improves tolerance and clinical outcomes in abdominal surgery patients relative to a whole protein enteral formula. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(10):700-5.
38. Seres DS, Ippolito PR. Pilot study evaluating the efficacy, tolerance and safety of a peptide-based enteral formula versus a high protein enteral formula in multiple ICU settings (medical, surgical, cardiothoracic). *Clin Nutr*. 2017;36(3):706-9.
39. Wang YQ, Li YH, Li YT, Li HX, Zhang D. Comparisons between short-peptide formula and intact-protein formula for early enteral nutrition initiation in patients with acute gastrointestinal injury: a single-center retrospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022;10(10):573.
40. Rice TW, Files DC, Morris PE, Bernard AC, Ziegler TR, Drover JW, et al. Dietary management of blood glucose in medical critically ill overweight and obese patients: an open-label randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(4):471-80.41.
41. Azevedo JRA, Lima HCM, Frota PHDB, Nogueira IROM, Souza SC, Fernandes EAA, et al. High-protein intake and early exercise in adult intensive care patients: a prospective, randomized controlled trial to evaluate the impact on functional outcomes. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):283.
42. ApSimon M, Johnston C, Winder B, Cohen SS, Hopkins B. Narrowing the protein deficit gap in critically ill patients using a very high-protein enteral formula. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(3):533-9.
43. Ochoa Gautier JB, Berger A, Hussein R, Huhmann MB. Safety of increasing protein delivery with an enteral nutrition formula containing very high protein (VHP) and lower carbohydrate concentrations compared to conventional standard (SF) and high protein (HP) formulas. *Clin Nutr*. 2022;41(12):2833-42.
44. Churchward-Venne TA, Breen L, Donato DMD, Hector AJ, Mitchell CJ, Moore DR, et al. Leucine supplementation of a low-protein mixed macronutrient beverage enhances myofibrillar protein synthesis in young men: a double-blind, randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(2):276-86.
45. Prado CM, Landi F, Chew STH, Atherton PJ, Molinger J, Ruck T, et al. Advances in muscle health and nutrition: a toolkit for healthcare professionals. *Clin Nutr*. 2022;41(10):2244-63.
46. Heyland DK, Wejcs PJM, Coss-Bu JA, Taylor B, Kristof AS, O'Keefe GE, et al. Protein delivery in the intensive care unit: optimal or suboptimal? *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1_suppl):58S-71S.
47. Davidson P, Kwiatkowski CA, Wien M. Management of hyperglycemia and enteral nutrition in the hospitalized patient. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(5):652-9.
48. Aguilar-Nascimento JE, Silveira BRP, Dock-Nascimento DB. Early enteral nutrition with whey protein or casein in elderly patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized trial. *Nutrition*. 2011;27(4):440-4.
49. Hamaoui E, Lefkowitz R, Olender L, Krasnopolsky-Levine E, Favale M, Webb H, et al. Enteral nutrition in the early postoperative period: a new semi-elemental formula versus total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(5):501-7.
50. Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhier K, Read MH, Arnaud-Battandier F, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30(1):1-5.
51. Napolitano LM, Bochicchio G. Enteral feeding of the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2000;6(2):136-42.
52. Gramlich L, Hurt RT, Jin J, Mundi MS. Home enteral nutrition: towards a standard of care. *Nutrients*. 2018;10(8):1020.
53. Aanholt DPJV, Niwa LMS, Dias MB, Toletto D, Ciosak SI. Inquérito brasileiro sobre terapia de nutrição domiciliar: panorama atual. *REVISA*. 2021;10(1):127-38.

54. Mundi MS, Velapati S, Kuchkuntla AR, Hurt RT. Reduction in Healthcare Utilization With Transition to Peptide-Based Diets in Intolerant Home Enteral Nutrition Patients. *Nutr Clin Pract* 2020;35:487-94.
55. LaVallee C, Seelam P, Balakrishnan S, Lowen C, Henrikson A, Kesting B, et al. Real-world evidence of treatment, tolerance, healthcare utilization, and costs among postacute care adult patients receiving enteral peptide-based diets in the United States. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(8):1729-35.
56. Curry AS, Chadda S, Danel A, Nguyen DL. Early introduction of a semi-elemental formula may be cost saving compared to a polymeric formula among critically ill patients requiring enteral nutrition: a cohort cost-consequence model. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018;10:293-300.
57. Adam A, Ibrahim NA, Tah PC, Liu XY, Dainelli L, Foo CY. Decision tree model for early use of semi-elemental formula versus standard polymeric formula in critically ill Malaysian patients: a cost-effectiveness study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2023;47(8):1003-10.
58. Elfadil OM, Patel AR, Shah RN, Hurt RT, Mundi MS. The use of peptide-based diet in enteral nutrition therapy: a retrospective cost analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2023; 47(S2):S18.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.