

Haroldo Falcão Ramos da Cunha<sup>1,2</sup>, Eduardo Eiras Moreira da Rocha<sup>3</sup>, Monica Hissa<sup>2,4</sup>

## Necessidades proteicas, morbidade e mortalidade no paciente grave: fundamentos e atualidades

*Protein requirements, morbidity and mortality in critically ill patients: fundamentals and applications*

### RESUMO

Evidências recentes sugerem que o balanço proteico negativo secundário à doença grave se associa ao aumento de morbidade. A perda da proteína corporal total é inevitável nesse cenário, mesmo com uma abordagem nutricional agressiva, e resulta, principalmente, do catabolismo da fibra muscular esquelética. O principal mecanismo bioquímico e metabólico envolvido nesse processo é o sistema ubiquitina-proteassoma, que, paradoxalmente, consome a adenosina trifosfatocomo fonte energética e motriz. É possível que a neutralidade do balanço proteico nessas instâncias clínicas, seja tão importante na melhora dos desfechos quanto atingir a meta calórica

estimada ou medida pela calorimetria indireta. Estudos recentes apontam a utilização de concentrações mais elevadas de proteínas na terapia nutricional do paciente grave como importante para um impacto positivo na mortalidade. A proposta deste trabalho foi revisar alguns princípios da terapia nutricional relativos ao metabolismo proteico, sinalizar para as principais assertivas das diretrizes das sociedades especializadas e comentar estudos recentes, que abordam a questão em tela, sob a visão crítica da experiência clínica dos autores.

**Descritores:** Terapia nutricional; Terapia intensiva; Nutrição enteral; Nutrição parenteral; Proteínas na dieta; Nitrogênio; Morbidade; Mortalidade

1. Serviço de Terapia Nutricional, Clínica São Vicente - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Serviço de Terapia Nutricional, Hospital da UNIMED - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Serviço de Terapia Nutricional, Hospital Copa D'Or - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Serviço de Terapia Nutricional, Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

### INTRODUÇÃO

#### Proteína: elemento fundamental no metabolismo da doença grave

O estado de estresse, associado ao trauma, à sepse e ao câncer avançado acompanha-se alterações multissistêmicas e no metabolismo de macronutrientes e é conhecido como resposta endócrino-metabólica e imunológica ao trauma. Caracteristicamente, observa-se aumento do gasto energético (GE) e utilização das reservas proteicas, principalmente da proteína muscular esquelética, existente na miofibrila (actina e a miosina).<sup>(1,2)</sup>

A mobilização dessas reservas não é um processo catabólico unidirecional, mas resultado do desequilíbrio entre síntese e degradação, ambas aumentadas em relação ao estado de equilíbrio e que podem atingir níveis tão elevados quanto 45 e 80% do normal, respectivamente,<sup>(3,4)</sup> dependendo da magnitude do trauma. O balanço proteico negativo resultante pode associar-se à imunossupressão, à má cicatrização e à fraqueza muscular, reduzindo a sobrevida do paciente grave e aumentando o tempo de internação e os custos consequentes. A preservação da massa magra é uma das principais metas da terapia nutricional (TN) do paciente grave e se traduz na prática por aportes de quantidades de proteína adequadas para a fase aguda da doença. A musculatura esquelética é usada aqui como sinôni-

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 19 de dezembro de 2012  
Aceito em 25 de fevereiro de 2013

#### Autor correspondente:

Haroldo Falcão Ramos da Cunha  
Rua Raimundo Corrêa, 39, apto. 1.102 - Copacabana  
CEP: 22040-041 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
E-mail: haroldo.cunha@unimedioempreendimentos.com.br

mo de “massa magra” ou “massa corporal celular” - o componente da composição corporal que caracteriza o tecido intercambiador de oxigênio, rico em potássio, que oxida a glicose e desenvolve trabalho.<sup>(5)</sup>

A percepção de que a oferta proteica poderia participar preservando massa magra não apenas nos cenários experimentais, mas em observações clínicas data da década de 70. Moore e Brennan<sup>(6)</sup> citam, em pacientes cirúrgicos politraumatizados e com glicose parenteral a 5%, que as perdas proteicas podem atingir, ao fim de 2 semanas, 1.250 g, equivalentes a 6 kg de músculo, ou 21% da massa muscular corpórea total. O uso de uma solução com 3000 mL por dia, com hidrolisado proteico a 3,5% e glicose a 18% (aproximadamente 105 g de proteína e 2580 kcal) e foi capaz de reduzir as perdas musculares. Embora não citem o número de observações, o peso dos pacientes avaliados, nem fornecerem maiores detalhes da população estudada, trata-se de uma das primeiras menções - chancelada pelo *American College of Surgeons* - sobre o emprego de aminoácidos/proteínas nos cenários clínicos a fim poupar a utilização de massa magra.

Monk et al. e Plank et al. observaram, respectivamente, comportamento semelhante em pacientes politraumatizados<sup>(7)</sup> e em pacientes sépticos<sup>(8)</sup> sob uso de nutrição enteral, mas com perdas ainda maiores, em torno de 1,09 kg de proteínas (4,36 kg de massa magra) em 21 dias. A medida de 3-hidroxiprolina urinária na amostra apontou que dois terços das perdas nitrogenadas, nas 2 primeiras semanas de injúria, foram provenientes da musculatura esquelética, que se constituiu fonte importante de nitrogênio para o organismo (até 70% do aporte total de nitrogênio).

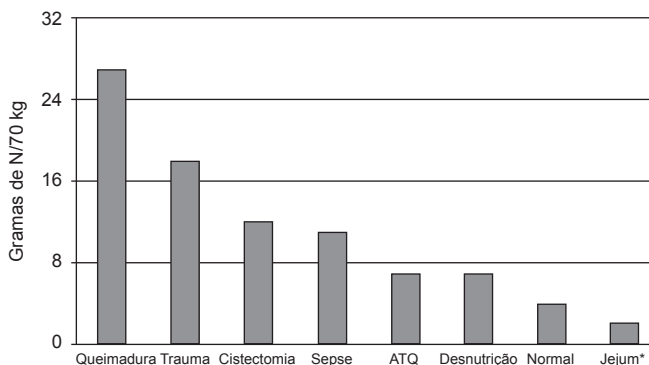
O consumo desse compartimento metabólico é uma constante e inevitável nas injúrias agudas e depende da gravidade do quadro clínico (Figura 1). O consumo da massa magra não se destina apenas à oxidação, mas também à síntese de proteínas de fase aguda, de proteínas relacionadas à imunidade e ao reparo tecidual, e à proliferação celular. Clarke et al.<sup>(9)</sup> demonstraram o aspecto compulsório do destino não oxidativo da proteína ao estudar, em pacientes sépticos (n=14) e politraumatizados (n=10), o comportamento dos níveis séricos de marcadores da proteína visceral (fator de crescimento semelhante à insulina-1 -IGF-1, transferrina e pré-albumina) e de fase aguda (proteína C-reativa e alfa 1-antitripsina) em relação ao montante de proteína corporal total (PrCT), medido pelo método da ativação nuclear com nêutrons *in vivo* (ANNIV). Esses pacientes receberam o aporte energético entre 80 a 91% do GE em repouso (GER) medido por calorimetria indireta (CI), nas fases inicial e final do estudo, respectivamente, e 1,5 g ptn.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>, na forma de TN enteral (TNE) ou TNP, conforme a tolerância. Observou-se o aumento no nível sérico das proteínas

de fase aguda e a redução das proteínas constitutivas, que retornaram ao normal após estabilização clínico-metabólica. A síntese hepática das proteínas constitutivas manteve-se, mesmo durante a proteólise maciça, e foi responsável pelo consumo de até 12,6% (1,31 kg) da PrCT durante o tempo de observação (25 dias).

Outro estudo realizado por Zhang et al.<sup>(10)</sup> em modelo experimental de queimadura elétrica demonstrou que processos locais de reparo tecidual também estão envolvidos na utilização de aminoácidos circulantes e no comprometimento com as vias não oxidativas. As taxas de síntese de ácido desoxirribonucleico e de proteínas foram medidas utilizando-se a dosagem tecidual de leucina radiomarcada (síntese) e de metabólitos dos aminoácidos (deposição proteica) em três momentos após a injúria. Em relação ao grupo controle, observou-se que, localmente, no 7º dia após o trauma - coincidindo com a fase *flow* de Cuthbertson. A taxa de síntese local de proteínas estava aumentada em aproximadamente 20% (20,5±8,4% por dia, p<0,01) em relação à medida no momento inicial do trauma, sugerindo aumento da síntese proteica nos dias que se seguem à injúria aguda. A proliferação celular não aumentou de forma significativa.

## RELAÇÕES ENTRE COMPOSIÇÃO CORPORAL, DEMANDA ENERGÉTICA E NECESSIDADES DE PROTEÍNAS

A fim de preservar a massa magra, a proteína nutricional (exógena) deve ser desviada das vias metabólicas oxidativas, meta que se atinge com aporte energético suficiente. O princípio metabólico, segundo o qual a oferta proteica deve se acompanhar de oferta calórica proporcional, é coerente com o conhecimento mais atual sobre as vias envolvidas no metabolismo energético, e se ampara em estudos experimentais e observacionais em voluntários sadios. Trata-se



**Figura 1** - Excreção urinária de nitrogênio em indivíduos com infusão de glicose intravenosa, sob diferentes cenários clínicos. Adaptado de Elwyn DH. Protein metabolism and requirements in the critically ill patient. *Crit Care Clin.* 1987;3(1):57-69. \*Jejum simples, sem doença concomitante. ATQ - artroplastia total de quadril.

de um paradigma vigente a nortear a TN de nosso tempo. Porém, deve-se lembrar que tais postulados ainda não foram testados no cenário da doença grave, com a utilização de técnicas com radioisótopos. Por exemplo, Wolfert al.<sup>(11)</sup> e Shawet al.<sup>(12)</sup> demonstraram, em estudos de cinética metabólica de macronutrientes marcados com radioisótopos (infusão intravenosa contínua de  $[L-^{13}C]$  - leucina, com 1,4 a 2,2 g ptn.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>), que, em pacientes com trauma grave, independentemente do tipo de aporte nutricional, parenteral ou enteral, com quantidades calóricas adequadas, o destino da massa de proteínas era direcionado em aproximadamente um terço (33,3%) para síntese proteica (anabolismo) e em um terço para o consumo (catabolismo). Por exclusão, o terço restante constituía em reserva plasmática. Somadas, a fração destinada ao catabolismo e a fração de reserva indicam que aproximadamente 66,7% da PrCT está disponível para o consumo imediato, se necessário, nesse ambiente metabólico, independentemente da quantidade de proteína ofertada na TN. Esse achado constitui argumento contrário à tese de que a sobreoferta proteica é capaz de preservar a massa magra. Até o momento permanece desconhecida a quantidade ótima de proteína para minimizar a perda de massa magra.

De qualquer modo, a questão não parece restringir-se apenas ao montante oferecido - possivelmente características intrínsecas da doença contribuem para melhor ou pior aproveitamento do macronutriente. A noção de uma certa resistência anabólica foi postulada na década de 1930 por Cuthbertson<sup>(13)</sup> e reforçada por evidências mais modernas. A resistência anabólica, que ocorre na senilidade e nas doenças crônicas, como na cirrose hepática, na doença pulmonar obstrutiva crônica e em outras,<sup>(14)</sup> manifesta-se também no cenário da doença grave. O principal mecanismo enzimático envolvido no processo de resistência anabólica é o sistema ubiquitina-proteassoma (SUP), que é responsável pelo consumo aumentado de proteínas nas situações de trauma grave, sepse e câncer. Outras vias indutoras, como as cálcio-dependentes ou as vias lisossomais, induzem apenas alterações modestas na massa magra. O SUP é um complexo enzimático, com diferentes pontos de regulação de vias proteolíticas, que resultam na degradação de proteínas miofibrilares (actina e miosina da musculatura esquelética) na fase de estresse orgânico. Esse sistema proteolítico está relacionado à sarcopenia e é explorado em revisões extensas sobre o tema.<sup>(15)</sup>

## GASTO ENERGÉTICO

O GE é uma variável importante, que interfere no balanço proteico. A primeira e mais conhecida observação foi

a chamada “experiência de Minnesota”, realizada durante a 2ª Guerra Mundial, quando se demonstrou a perda substancial de massa magra nos estados de privação calórica prolongada (aproximadamente 22 kcal.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>), mesmo na vigência da oferta proteica adequada para os voluntários saudáveis (0,75 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>).<sup>(16)</sup> Posteriormente Calloway,<sup>(17,18)</sup> pioneiro nos anos 1950 nos estudos com balanço nitrogenado, demonstrou, em voluntários normais e em pacientes com sepse ou trauma, o efeito poupador de massa magra que as quantidades elevadas de proteínas podem ter nos estados de balanço calórico negativo.<sup>(19,20)</sup>

Para minimizar as perdas nitrogenadas de indivíduos em jejum sob infusão de soro glicosado, é necessário grande aporte de carboidratos, que podem atingir até 3.000 kcal.d<sup>-1</sup>. Esse efeito poupador pode ser intensificado com a simples introdução de nitrogênio na fórmula endovenosa. Conforme Bursztein et al.<sup>(2)</sup> descreveram, a incorporação do nitrogênio, observada no cenário de aporte simples de carboidratos, ocorre pela formação de tecido adiposo, vasos e estroma, mas não para o tecido muscular. Na introdução de nitrogênio, menos calorias são necessárias para o balanço nitrogenado positivo (e positivo às custas da incorporação de proteína muscular). Esse é o fundamento que tornou uso corrente a relação kcal não proteica:g N na tomada de decisão, em TN.

## ÍNDICE DE MASSA CORPORALE PERCENTUAL DE MASSA MAGRA

O GE por unidade de peso em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) baixo (por exemplo, <17 kg/m<sup>2</sup>) pode divergir quando medido pela CI ou quando estimado por fórmulas. Em teoria, os pacientes com IMC baixo apresentam fração maior de tecido metabolicamente ativo, o que conferiria a esse grupo um GE mais elevado por unidade de peso - peculiaridade que não é normalmente prevista nas fórmulas utilizadas para cálculo do GE. Um indivíduo de 30 anos, medindo 1,70 m de altura e com peso corpóreo de 70 kg (IMC=24), apresentaria, pela equação de Harris-Benedict, com fator de estresse de 1,2, um GE de 2.012 kcal.d<sup>-1</sup>, ou 28,7 kcal.kg<sup>-1</sup>. Já o mesmo indivíduo com o IMC=17 (peso atual de 49 kg) apresentaria a taxa metabólica de 1.666 kcal.kg<sup>-1</sup> e 34 kcal.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>. Esse aumento em torno de 20% do gasto calórico por kg nas condições de redução do IMC é a base para justificar, na opinião de alguns autores, os aumentos de 20% na oferta proteica, elevando de 1,5 para 1,8 ou 1,9 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>.<sup>(21-25)</sup>

Essa noção foi recentemente apresentada por Weijs ao propor as correções nas fórmulas para as estimativas proteicas, levando-se em consideração o IMC e a massa magra.<sup>(26)</sup>

## OFERTA CALÓRICA E EFICIÊNCIA ANABÓLICA

Além das variáveis citadas, é importante lembrar que a eficiência de incorporação de nitrogênio depende de uma faixa ótima de oferta de proteínas e calorias. Em estudos com voluntários normais sob situações de imobilidade, Biolo et al.<sup>(27,28)</sup> observaram que tanto a hiperalimentação, quanto a restrição calórico-proteica se relacionaram à perda da eficiência anabólica e à atrofia muscular esquelética. Principalmente no caso da superoferta, pode-se observar, além da intensa deposição adiposa, um aumento da atividade inflamatória e do estresse oxidativo, relacionando o metabolismo músculo esquelético à inflamação sistêmica. Outro achado interessante e que sinaliza tanto a complexidade do tema quanto perspectivas de intervenção no paciente grave é o fato de que, mesmo nas situações de baixa oferta calórico-proteica, o trabalho muscular pareceu desempenhar um papel importante na proteção contra a atrofia e a redução dos processos inflamatórios localmente considerados.

## NECESSIDADES PROTEICAS

Em uma meta-análise com 91 coortes e 1.107 pacientes submetidos a medida do balanço nitrogenado, Kreyman et al.<sup>(29)</sup> observaram que a proteólise - marcada pela nitrogenúria - guarda uma relação de tipo exponencial com a gravidade clínica e com o GE, encontrando-se muito aumentada em pacientes graves (1,2 a 3,1 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>), moderadamente aumentada em injúrias intermediárias (0,8 a 1,2 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>) e minimamente elevada em indivíduos saudáveis (<0,8 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>). A intensidade da perda proteica tende a ultrapassar o GE, na medida do hipermetabolismo do paciente. É interessante notar o caráter da curva de regressão não linear, que foi muito semelhante quando descrita para pacientes sem aporte proteico e para aqueles com TN, de modo que a nitrogenúria não poderia justificar-se meramente por oferta nitrogenada excessiva. Na amostra total, observou-se que até 35% do total de pacientes arrolados nos estudos apresentavam déficits de proteína na ordem de 1,5 a 2,0 g ptn.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>.

Para atender à maior demanda por nitrogênio e preservar a massa magra, torna-se estratégica a maior oferta de aminoácidos e proteínas. No adulto saudável, considera-se como adequada aquela quantidade de proteína suficiente para a manutenção do equilíbrio proteico, situação de soma zero (balanço neutro) na qual oferta equipara-se à perda. Essa noção não se aplica nas situações de catabolismo inevitável, como na doença grave, quando, então, a oferta deve ser orientada com vistas ao balanço proteico - e nitrogenado - positivo, ou minimamente negativo.<sup>(30)</sup>

Ishibashi et al.,<sup>(31)</sup> em um estudo clássico, procuraram responder a questão acerca da quantidade ideal de proteína a ser ofertada. Vinte e cinco pacientes sépticos ou politraumatizados foram submetidos às medidas seriadas de composição corporal pelo método ANNIV e a CI, após a fase de ressuscitação e nos 10 dias seguintes. Três grupos foram estabelecidos segundo a quantidade de proteína ofertada (0,9 a 1,2; 1,3 a 1,6 e 1,7 a 2,0 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>). Para o cálculo da oferta proteica, foi utilizado o peso pré-internação, excluindo-se, desse modo, os ganhos ponderais relativos à retenção hídrica na fase de ressuscitação. A oferta entre 1,3 a 1,6 g ptn.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> foi a que melhor se correlacionou com maior incorporação de nitrogênio. Os autores propuseram, para fins de cálculo, a meta de 1,2 g ptn.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> (peso pré-internação) ou 1,0 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> (peso pós-ressuscitação, a fim de descontar o ganho ponderal secundário à retenção hídrica) (Tabela 1). Ofertas >1,7 g ptn.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> não se acompanharam de benefício adicional na preservação de massa magra e, quando acima de 2 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> em pacientes com IMC<30, podem contribuir para hiperalimentação e retenção nitrogenada, sobretudo em pacientes com função renal comprometida e idosos.<sup>(32)</sup> Não se pode descartar, porém, a hipótese de que as variações individuais, em cenários clínicos selecionados, possam se beneficiar de ofertas acima do habitualmente preconizado da variação normal. Por exemplo, no traumatismo cranioencefálico (TCE) - situação em que a oxidação proteica pode atingir até 34% do GER estimado<sup>(33)</sup> - há estudos com a utilização da técnica de medida do balanço nitrogenado, em que as ofertas >2 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>, quando comparadas com às de 1,5 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>, associaram-se ao balanço nitrogenado positivo.<sup>(34,35)</sup> Outro exemplo é no caso de paciente com perdas excessivas, como no caso de queimaduras, fístulas e peritonostomia.<sup>(36)</sup>

As sociedades de especialistas, sobretudo a sociedade europeia, com base no estudo fundamental de Ishibashi,<sup>(31)</sup> apresentam recomendações de oferta proteica bastante semelhantes (Tabela 2). O aporte de proteína dentro da variação de 1 a 2 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> será considerado como faixa estabelecida de normalidade para os pacientes agudos graves.

**Tabela 1** - Aportes proteicos corrigidos para a massa livre de gordura e o peso corporal, em kg

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
MLG corrigida*	1,1±0,1	1,5±0,1	1,9±0,1
PC corrigido**	0,9±0,1	1,2±0,1	1,5±0,1
PC medido***	0,8±0,1	1,0±0,1	1,3±0,1

MLG - massa livre de gordura; PC - peso corporal. Dados expressos como média±desvio padrão. \*MLG no dia 0 após correção para hiperidratação; \*\*PC no dia 0 após correção para hiperidratação; \*\*\*PC medido no dia 0.

**Tabela 2-** Recomendações de diferentes sociedades para oferta proteica no paciente grave

Sociedade	Oferta proteica (g ptn.kg peso ideal <sup>1</sup> .d <sup>1</sup> )	Observação
ESPEN <sup>(37,38)</sup>	1,3-1,5	+ 0,2 g ptn.kg peso ideal <sup>1</sup> .d <sup>1</sup> se trauma, obesidade ou terapia de nefro-substituição
ASPEN <sup>(39)</sup>	1,2-2,0	Se IMC < 30
	≥ 2	Se IMC 30-40
	≥ 2,5	Se IMC > 40
DITEN <sup>(40)</sup>	1,0-2,0	-

IMC- índice de massa corporal.

## RESULTADOS DE RECENTES ENSAIOS CLÍNICOS

As evidências dos últimos anos parecem sugerir uma associação entre aportes proteicos >1.2 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> situados próximos ao limite superior - ou pelo menos dentro da meta - com as reduções da morbidade e da mortalidade. Em 2009, Alberda et al.<sup>(41)</sup> realizaram a primeira observação sobre as associações entre a oferta proteica e a calórica em um estudo multicêntrico com 2.772 pacientes, em 167 unidades de terapia intensiva e em 37 países. Além do efeito benéfico do maior aporte calórico, observou-se que o impacto da oferta adicional de 30g.dia<sup>-1</sup> estava associada a um risco relativo (RR) de 0,84 (IC95%=0,74-0,96; p=0.008). Essa observação sobre o impacto prognóstico não foi explorada de forma mais detida no artigo original, mas abriu o caminho para as investigações sobre esse tópico.

Strack van Schijndel et al.<sup>(42)</sup> desenvolveram um estudo retrospectivo com 243 pacientes em ventilação mecânica, no qual se avaliou o impacto clínico de aporte calórico determinado por CI e do aporte proteico para a meta de 1.2g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> (peso pré-admissão). Foi observada redução na mortalidade em 28 dias, no CTI e no hospital, em pacientes do gênero feminino, mas não nos indivíduos do gênero masculino. Na interpretação dos autores, isso se deveu à menor massa magra corporal dos pacientes do gênero feminino, o que, proporcionalmente, implicaria em maior oferta de proteína por kg de peso, permitindo, assim, observar, de modo mais evidente, o impacto clínico da oferta aumentada. O mesmo grupo, em ensaio clínico com 886 pacientes graves em ventilação mecânica,<sup>(43)</sup> comparou o desfecho clínico em diferentes situações de preenchimento das metas proteicas e calóricas. Os pacientes foram divididos em três grupos: (1) ausência de controle da meta calórico-proteica; (2) controle exclusivo da meta calórica; e, (3) controle das metas calórica e proteica. As ofertas proteicas médias foram 0,83 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>, 1,06 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> e 1,31 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup> nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Para um paciente de 70 kg, a diferença na

oferta proteica entre os grupos 1 e 2 e entre o 1 e 3 foi +17,5g e +33,6g, respectivamente. O estudo apontou para as reduções significativas da mortalidade em 28 dias e da mortalidade hospitalar no grupo 3, e mostrou que o impacto da intervenção nutricional se estende além do período de internação em terapia intensiva. Coincidentemente ou não, o incremento da proteína administrada, que melhor se associou à redução da mortalidade, situou-se na faixa de 30g, semelhante ao que foi observado por Alberda et al.<sup>(41)</sup> Resultados semelhantes foram demonstrados em população de pacientes com menor gravidade, internados em unidades clínicas de enfermagem.<sup>(44)</sup> De qualquer modo, os efeitos de maior oferta proteica ainda não estão completamente bem caracterizados e estão, em parte, sujeitos ao desenho do estudo.

Um exemplo são os estudos de Tsai et al.<sup>(45)</sup> e Franzosi et al.<sup>(46)</sup> sobre desfecho clínico e aporte calórico proteico ao fim de 6 dias, que apontam conclusões diferentes na dependência da qualidade do pareamento entre os grupos. O controle das metas proteicas parece ainda ter importantes implicações nos desenhos de estudos para diferentes condições clínicas, mesmo daqueles que não avaliam especificamente o impacto da TN. Como bem assinala Wischmeyer, em uma revisão não sistemática recente,<sup>(47)</sup> um exemplo foi a mortalidade excepcionalmente baixa - a menor até então relatada, de 16% - entre os pacientes que receberam a formulação nutritiva controle no estudo, a fim de comparar o efeito do ácido eicosapentaenoico (EPA)/ácido gama-linolênico/antioxidantes em relação à fórmula nutritiva enteral de controle, em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). A quantidade de proteínas presente na fórmula controle foi cinco vezes maior que na fórmula experimental.<sup>(48)</sup>

Outro ponto que merece maior investigação é o mecanismo de ação por meio do qual maiores ofertas proteicas se relacionam a um melhor prognóstico. Allingstroup et al.,<sup>(49)</sup> em um estudo observacional com 113 pacientes, constataram que o aumento progressivo da oferta proteica (0,79, 1,06 e 1,46 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>) não se correlacionou de modo linear ao aumento sobrevida em 10 dias (50%, 78% e 87%, respectivamente), mas com redução gradativa do benefício >1,5 g.kg<sup>-1</sup>.d<sup>-1</sup>. Observou-se que essa redução da mortalidade não foi mediada por balanços energético ou proteico positivos, posto que não variaram entre os grupos. Os autores sugerem que a oferta proteica aumentada poderia influenciar não apenas a síntese de proteínas musculares esqueléticas, mas também a disponibilidade de aminoácidos como substratos da síntese de mediadores metabólicos, imunológicos e componentes estruturais.<sup>(35,50)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oferta proteica guiada por metas parece estar relacionada a redução de morbidade e da mortalidade em pacientes graves. Atualmente aparecem fortes evidências na literatura de que o emprego de maiores concentrações de proteína ( $>1,2 \text{ g ptn.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$ ) se associa à redução da morbimortalidade nesta população.

Mais estudos são necessários para determinar os mecanismos de ação e a dose ideal de maiores concentrações de proteína na fórmula nutricional. Até que se disponham de métodos diretos, precisos e simples para a realização da medida do nitrogênio corporal e da sua cinética metabólica, as recomendações das diretrizes das sociedades de especialistas constituem a base para a tomada de decisão. De qualquer modo, um novo princípio parece firmar-se: além das necessidades calóricas, a meta proteica ideal deve ser perseguida; atingi-la de modo pleno poderá significar um impacto clínico e prognóstico tão ou mais relevante que o preenchimento isolado da meta calórica.

## ABSTRACT

Recent evidence suggests that a negative protein balance secondary to severe disease is associated with increased morbidity. A loss of total body protein is inevitable in this scenario, even with an aggressive nutritional approach, primarily due to the catabolism of skeletal muscle fibers. The ubiquitin-proteasome system is the primary metabolic and biochemical mechanism involved in this process; paradoxically, this system consumes adenosine triphosphate as its energy source. It is possible that a neutral protein balance in these clinical situations is important for improving outcomes and achieving the caloric goals estimated or measured by indirect calorimetry. Recent studies have suggested that the use of higher protein concentrations in nutritional therapy for critically ill patients may help to reduce mortality. The purpose of this study was to review some of the nutrition therapy principles related to protein metabolism, evaluate the main assertions of the guidelines of specialty societies and review the recent studies that address these issues using critical insights from the authors' clinical experience.

**Keywords:** Nutrition therapy; Intensive care; Enteral nutrition; Parenteral nutrition; Dietary proteins; Nitrogen; Morbidity; Mortality

## REFERÊNCIAS

- Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. *Lancet*. 1942;239(6189):433-7.
- Bursztein S, Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM. Energy metabolism, indirect calorimetry, and nutrition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
- Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inverse regulation of protein turnover and amino acid transport in skeletal muscle of hypercatabolic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3378-84.
- Tashiro T, Mashima Y, Yamamori H, Horibe K, Nishizawa M, Okui K. Alteration of whole-body protein kinetics according to severity of surgical trauma in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991;15(2):169-72.
- Moore FD, Olesen KH, McMurrey JD, Parker HV, Ball MR, Boyden CM. The body cell mass and its supporting environment: body composition in health and disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 1963.
- Moore FD, Brennan MF. Surgical injury: body composition, protein metabolism, and neuroendocrinology. In: Ballinger WF, Collins JA, Drucker WR, Dudrick SJ, Zeppa R, editors. *Manual of surgical nutrition*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1975. p. 169-222.
- Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, Finn PJ, Streat SJ, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann Surg*. 1996;223(4):395-405.
- Plank LD, Connolly, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg*. 1998;228(2):146-58.
- Clarke MA, Hentzen BT, Plank LD, Hill GL. Sequential changes in insulin-like growth factor 1, plasma proteins, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1996;20(5):363-70.
- Zhang XJ, Chinkes DL, Wolfe RR, Wolfe RR. The flow phase of wound metabolism is characterized by stimulated protein synthesis rather than cell proliferation. *J Surg Res*. 2006;135(1):61-7.
- Wolfe RR, Goodenough RD, Burke JF, Wolfe MH. Response of protein and urea kinetics in burn patients to different levels of protein intake. *Ann Surg*. 1983;197(2):163-71.
- Shaw JH, Wildbore M, Wolfe RR. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1987;205(3):288-94.
- Cuthbertson DP. The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of the bone. *Biochem J*. 1930;24(4):1244-63.
- Biolo G. Protein metabolism and requirements. In: Singer P, editor. *Nutrition in intensive care medicine: beyond physiology*. Basel: Karger; 2012. vol. 105. p. 12- 20.
- Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1897-905.
- Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL. *The biology of human starvation*. Minneapolis: The University of Minnesota Press; 1950.
- Calloway DH, Spector H. Nitrogen utilization during caloric restriction. I. The effect of dietary fat content. *J Nutr*. 1955;56(4):533-44.
- Calloway DH, Spector H. Nitrogen balance as related to caloric and protein intake in active young men. *Am J Clin Nutr*. 1954;2(6):405-12.
- Blackburn GL, Flatt JP, Clowes GH Jr, O'Donnell TF, Hensle TE. Protein sparing therapy during periods of starvation with sepsis or trauma. *Ann Surg*. 1973;177(5):588-94.
- Frankenfield D. Energy expenditure and protein requirements after traumatic injury. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(5):430-7.
- Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(5):906-11.
- Ahmad E, Duerksen DR, Munroe S, Bistran BR. An evaluation of resting energy expenditure in hospitalized, severely underweight patients. *Nutrition*. 1999;15(5):384-8.
- Greenberg GR, Jeejeebhoy KN. Intravenous protein-sparing therapy in patients with gastrointestinal disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1979;3(6):427-32.
- Hoffer LJ, Bistran BR, Young VR, Blackburn GL, Matthews DE. Metabolic effects of very low calorie weight reduction diets. *J Clin Invest*. 1984;73(3):750-8.

25. Dickerson RN, Rosato EF, Mullen JL. Net protein anabolism with hypocaloric parenteral nutrition in obese stressed patients. *Am J Clin Nutr.* 1986;44(6):747-55.
26. Weijs PJ, Sauerwein HP, Kondrup J. Protein recommendations in the ICU: g protein/kg body weight - which body weight for underweight and obese patients? *Clin Nutr.* 2012;31(5):774-5.
27. Biolo G, Agostini F, Simunic B, Sturma M, Torelli L, Preiser JC, et al. Positive energy balance is associated with accelerated muscle atrophy and increased erythrocyte glutathione turnover during 5 wk of bed rest. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):950-8.
28. Biolo G, Ciocchi B, Stulle M, Bosutti A, Barazzoni R, Zanetti M, et al. Calorie restriction accelerates the catabolism of lean body mass during 2 wk of bed rest. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):366-72.
29. Kreymann G, DeLegge MH, Luft G, Hise ME, Zaloga GP. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups—a systematic review. *Clin Nutr.* 2012;31(2):168-75.
30. Guadagni M, Biolo G. Effects of inflammation and/or inactivity on the need for dietary protein. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):617-22. Review.
31. Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit. Care Med.* 1998;26(9):1529-35.
32. Dickerson RN, Medling TL, Smith AC, Maish GO 3rd, Croce MA, Minard G, et al. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 Nov 20. [Epub ahead of print].
33. Dickerson RN, Guenter PA, Gennarelli TA, Dempsey DT, Mullen JL. Increased contribution of protein oxidation to energy expenditure in head-injured patients. *J Am Coll Nutr.* 1990;9(1):86-8.
34. Twyman D, Young AB, Ott L, Norton JA, Bivins BA. High protein enteral feedings: a means of achieving positive nitrogen balance in head injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9(6):679-84.
35. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition.* 2003;19(11-12):909-16.
36. Cheatham ML, Safcsak K, Brzezinski SJ, Lube MW. Nitrogen balance, protein loss, and the open abdomen. *Crit Care Med.* 2007;35(1):127-31.
37. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreymann G, Leverve X, Pichard C; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
38. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, Lindholm B, Teplan V, Fouque D, Guarneri G; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr.* 2009;28(4):401-14.
39. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; American College of Critical Care Medicine; A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1757-61.
40. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, Associação Brasileira de Nutrologia. Terapia nutricional no paciente grave. In: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB; 2011.v. 9.
41. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1728-37. Erratum in *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1821.
42. Strack van Schijndel RJ, Weijs PJ, Koopmans RH, Sauerwein HP, Beishuizen A, Girbes AR. Optimal nutrition during the period of mechanical ventilation decreases mortality in critically ill, long-term acute female patients: a prospective observational cohort study. *Critical Care.* 2009;13(4):R132.
43. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de Jong E, Girbes AR, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):60-8.
44. Weijs PJ, Leistra E, Schipper M, Oostenbrink J, Kruijenga HM. Achieving protein and energy targets in malnourished hospitalized patients on day 4 of admission improves length of hospital stay. *Clin Nutr Suppl.* 2011;6(1):21.
45. Tsai JR, Chang WT, Sheu CC, Wu YJ, Sheu YH, Liu PL, et al. Inadequate energy delivery during early critical illness correlates with increased risk of mortality in patients who survive at least seven days: a retrospective study. *Clin Nutr.* 2011;30(2):209-14.
46. Franzosi OS, Abrahão CL, Loss SH. Aporte nutricional e desfechos em pacientes críticos no final da primeira semana na unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(3):263-9.
47. Wischmeyer P. Parenteral nutrition and calorie delivery in the ICU: controversy, clarity, or call to action? *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(2):164-73.
48. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, de Boisblanc BP, Steingrub J, Rock P; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA.* 2011;306(14):1574-81. Erratum in *JAMA.* 2012;307(6):563.
49. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr.* 2012;31(4):462-8.
50. Fürst P, Stehle P. What are the essential elements needed for the determination of amino acid requirements in humans? *J Nutr.* 2004;134(6 Suppl):1558S-1565S. Review.