

Meta proteica *versus* disfunção renal na Unidade de Terapia Intensiva

Protein goal and renal dysfunction in the Intensive Care Unit

Diogo Toledo¹
Rodrigo Costa Gonçalves²
Melina Castro³

Unitermos:

Terapia Nutricional. Apoio Nutricional. Unidades de Terapia Intensiva. Insuficiência Renal.

Keywords:

Nutrition Therapy. Nutritional Support. Intensive Care Units. Renal Insufficiency.

Endereço para correspondência:

Diogo Oliveira Toledo
Rua Dr. Sodré, 232 – Vila Nova Conceição – São Paulo, SP, Brasil – CEP: 04535-110
E-mail: diogotoledo@gmail.com

Submissão:

7 de abril de 2016

Aceito para publicação:

6 de julho de 2016

RESUMO

Introdução: As atuais recomendações de oferta proteica para o doente crítico orientam uma grande quantidade, sendo a orientação entre 1,2 e 2,0 g/kg/dia. Todavia, os grandes estudos demonstram que esta oferta proteica não é atingida, trazendo prejuízos à evolução dos pacientes. A utilização de uma oferta proteica alta frente a uma disfunção renal instalada também é tema de discussão na condução da terapia nutricional. **Objetivo:** Este artigo busca discutir os principais pontos dos estudos atuais relacionados ao tema. **Método:** Foram avaliados artigos de 2010 até 2016, na base de dados PubMed e LILACS, que relatavam a oferta proteica oferecida aos doentes críticos, embora nem sempre este fosse o principal dado do estudo. **Resultados:** A maioria dos estudos tinha desenho observacional, sendo possível notar que, em grande parte destes estudos, a oferta proteica mínima recomendada não foi atingida, tanto no grupo intervenção como controle. Outro ponto importante é que com o aumento da oferta para 1,5 g/kg/dia a 2 g/kg/dia ocorre aumento significativo do balanço nitrogenado, sem alterar a função renal. Não foram encontrados estudos randomizados que mostrem melhora do desfecho com uma oferta proteica mais elevada. **Conclusões:** Pacientes críticos apresentam geralmente elevado catabolismo proteico, desta forma existe um racional de recomendação de elevada oferta proteica. Entretanto, a maioria dos estudos mostra que tal recomendação não é cumprida na prática clínica. Dúvidas persistem em relação à meta proteica, particularmente na primeira semana da doença grave de pacientes com lesão renal aguda.

ABSTRACT

Introduction: The current recommendations of protein supply for the critical patient guide a great quantity, being the orientation between 1.2 and 2.0 g/kg/day. However, the large studies show that this protein supply is not reached, bringing losses to the evolution of the patients. The use of a high protein supply facing an established renal dysfunction is also a topic of discussion in the conduction of nutritional therapy. **Objective:** This article aims to discuss the main points of the current studies related to the theme. **Methods:** Articles from 2010 to 2016 were evaluated in the PubMed and LILACS databases, which reported the protein supply offered to critically ill patients, although this was not always the main data of the study. **Results:** Most of the studies had an observational design, being possible to observe that in the majority of these studies, the recommended minimum protein supply was not reached, both in the intervention and in the control group. Another important point is that with the increasing supply to 1.5 g/kg/day at 2 g/kg/day there is a significant increase in the nitrogen balance, without altering renal function. No randomized trials were found to show improvement in outcome with a higher protein supply. **Conclusions:** Critical ill patients generally present high protein catabolism in thus there is a rational recommendation of high protein supply. However, the majority of the studies show that this recommendation is not fulfilled in clinical practice. Doubts persist regarding the protein target, particularly in the first week of severe disease in patients with acute kidney injury.

1. Médico. Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB e em Nutrição Parenteral e Enteral pela BRASPEN. Departamento Nutrologia do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
2. Médico. Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB e Nutrólogo pela ABRAN. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Jardim América, Goiânia, GO, Brasil.
3. Médica. Doutora em Ciências pela FMUSP, Nutróloga pela ABRAN e coordenadora da EMTN do Hospital Estadual Mário Covas. Hospital Estadual Mario Covas, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

É no mínimo preocupante a diferença entre as recomendações universais de oferta proteica nos pacientes graves (1,2 - 2 g/kg/dia) e o que “mundo real” consegue atingir na maioria dos pacientes (0,8 - 1,0 g/kg/dia, nos melhores casos). Principais diretrizes¹⁻³, com base em ensaios clínicos, têm sugerido uma média de oferta de 1,5 g/kg/dia, a qual foi definida como o nível de consumo associado com a menor taxa de catabolismo⁴⁻⁶. Muitos estudos observacionais sugerem que estas recomendações demonstram resultados positivos nos desfechos^{7,8}.

Na prática, revelada em grandes estudos recentes randomizados, a importância da meta calórica é inversamente proporcional à de proteína que os mesmos pacientes recebem nestes estudos. A Figura 1 compila os principais estudos⁸⁻¹⁵, a quantidade de proteína prescrita como meta e o que realmente os pacientes receberam. Esta lacuna na meta deixa clara a negligência dada para a estratégia, que é o pilar para amenizar as sequelas a que o catabolismo expõe o paciente inflamado crítico.

EVIDÊNCIAS SOBRE OFERTA PROTEICA:

SÃO APENAS EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS?

Em que pesem algumas características, os estudos observacionais podem reduzir sua potência, mas trazem dados interessantes que vêm ao encontro das tendências das publicações recentes, enfatizando a importância da oferta proteica na UTI como fator de impacto no prognóstico.

Em uma meta-análise totalizando 1107 pacientes submetidos à medida do balanço nitrogenado, Kreymann et al.¹⁶ observaram que a proteólise (avaliada pela análise do balanço nitrogenado) guarda relação com a gravidade clínica. Ela encontra-se aumentada em pacientes graves (1,2 a 3,1 g/kg/d), moderadamente aumentada em injúrias intermediárias (0,8 a 1,2 g/kg/d) e minimamente elevada em indivíduos saudáveis (<0,8 g/kg/d). Na amostra total, observou-se que até 35% do total de pacientes avaliados apresentavam déficits de proteína ao redor de 1,5 a 2,0 g/kg/d de proteína.

Em 2009, Alberda et al.¹⁷ fizeram uma observação sobre a relação entre a oferta proteica e calórica em um estudo multicêntrico com 2.772 pacientes. Além do efeito benéfico do maior aporte calórico, observou-se que o impacto da oferta adicional de 30 g/dia de proteína associou-se a um risco relativo (RR) de mortalidade de 0,84 (IC95%=0,74-0,96; $p=0,008$), abrindo caminhos para novas investigações.

Dois outros estudos publicados em 2012 retratam a importância da oferta proteica em pacientes graves. Um deles feito por Weijs et al.⁸, prospectivo observacional, no qual foram randomizados 886 pacientes sob ventilação mecânica. O suporte nutricional seguiu as recomendações da calorimetria indireta e provisão de proteínas de, no mínimo, 1,2 g/kg/dia. O efeito sobre a mortalidade de 28 dias foi calculado pela regressão de Cox, considerando-se: meta proteica e calórica atingida, apenas meta calórica atingida, ou nenhuma das metas atingidas durante todo período de ventilação mecânica (média de 22,1 dias).

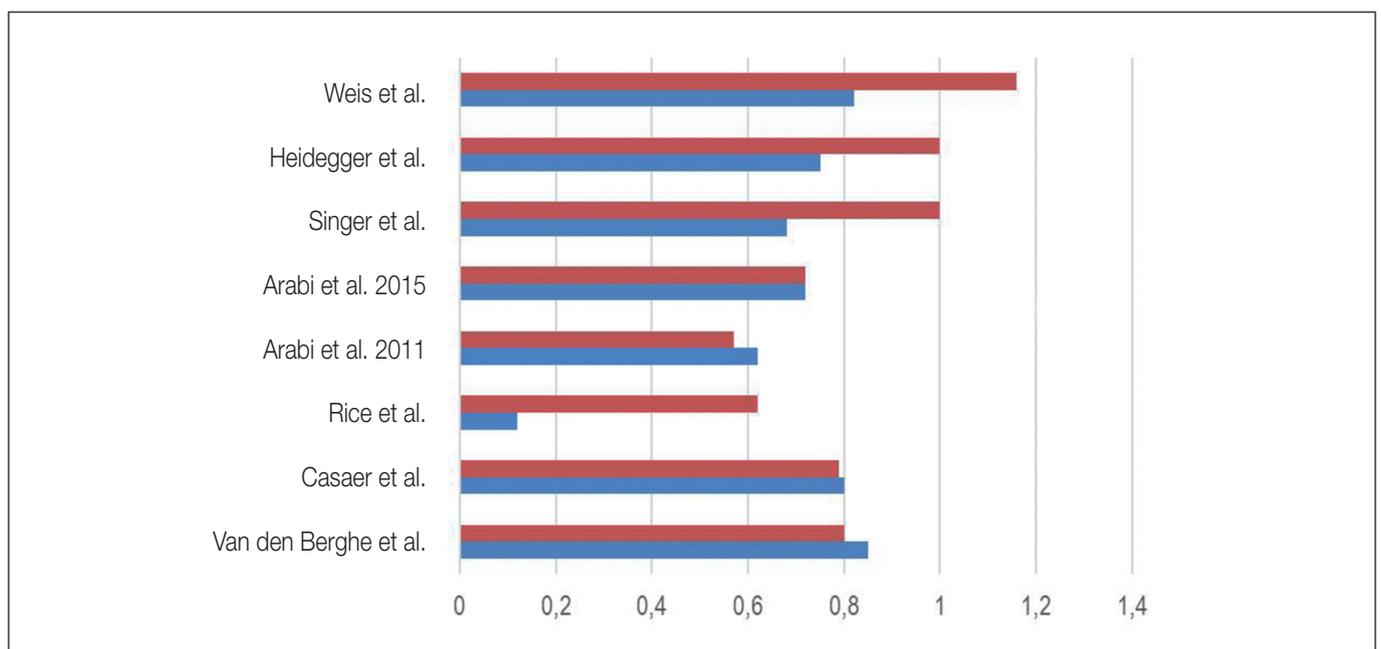


Figura 1 – Oferta proteica nos principais estudos.

Linha vermelha: quantidade de proteína prescrita como meta; Linha azul: quantidade de proteína que os pacientes receberam

A mortalidade de 28 dias reduziu-se em 27% (razão de risco de 0,83, intervalo de confiança de 0,67- 1,01) nos que atingiram a meta energética (valor não significativo), e em 53% naqueles com sucesso tanto calórico quanto proteico, (razão de risco de 0,47, intervalo de confiança de 0,31- 0,73, valor significativo). Balanço nitrogenado não foi avaliado neste estudo.

Os autores concluíram que nutrição dita ótima em pacientes críticos, definida por metas de energia e proteína, está associada a uma queda de cerca de 50% na mortalidade de 28 dias, enquanto que ingestão satisfatória apenas de calorias não está associada à redução na mortalidade⁸.

O outro estudo publicado no mesmo ano por Allingstrup et al.⁷ comparou, numa amostra de 113 pacientes submetidos à ventilação mecânica cujo diagnóstico era de sepse grave ou queimadura > 15%, três grupos estatisticamente diferentes de acordo com a oferta proteica: alta (1,46 g/kg/dia), média (1,06 g/kg/dia) e baixa (0,79 g/kg/dia). Este estudo mostrou que a sobrevivência tem relação direta com a oferta proteica.

No entanto, recentemente, surgiu a hipótese que oferta proteica elevada em pacientes sépticos poderia ser deletéria, por inibir o mecanismo de autofagia. A autofagia teria um papel funcional em sépticos ao promover clearance bacteriano intracelular. Weijs et al.¹⁸ publicaram, em 2014, uma análise *post hoc* de um estudo prospectivo observacional.

O efeito da oferta proteica em 843 pacientes foi avaliado separadamente entre pacientes sépticos e não-sépticos. Os autores encontraram que, em pacientes não-sépticos e não-hiperalimentados, uma oferta proteica maior que 1,2 g/kg/dia no quarto dia de internação esteve relacionada à redução significativa da mortalidade, o que não foi significativo em pacientes sépticos.

Também em 2014, Elke et al.¹⁹ publicaram análise secundária de um estudo observacional incluindo 2270 pacientes sépticos em ventilação mecânica, 45,9% apresentando IMC < 25 kg/m², recebendo somente dieta enteral com oferta média de 14,5 kcal/kg/dia e 0,7 g/kg/dia. Avaliação da meta calórico-proteica nos primeiros 12 dias de internação mostrou que aumentos de 1000 kcal e 30 g de proteína, próximos às metas calculadas atualmente, estiveram relacionados à redução da duração da ventilação mecânica e da mortalidade.

OFERTA PROTEICA E DISFUNÇÃO RENAL

Outro grupo em que a oferta proteica ainda gera dúvidas é o de pacientes críticos que apresentam lesão renal aguda. São usualmente os mais graves e quando evoluem com necessidade de terapia renal substitutiva apresentam ainda maior mortalidade. O catabolismo proteico desses pacientes é geralmente elevado, em virtude da doença de base e de

perdas extras de aminoácidos no sistema de diálise, que podem chegar a 15 g/dia em métodos contínuos²⁰.

Tudo isso nos leva a acreditar que a meta proteica desses pacientes deva ser elevada. No entanto, são poucos estudos prospectivos randomizados realizados nessa população. Será que realmente a proteína fornecida é utilizada em síntese proteica? Estudos observacionais apontam que sim, evidenciando aumento significativo do balanço nitrogenado, com aumento na oferta de 1,5 g/kg/dia para 2 g/kg/dia²¹.

Mas esse aumento na oferta proteica não promoveria aumento da ureia plasmática, levando a maior necessidade de diálise? Acredita-se que não. Bellomo et al.²² apontaram que somente aumentos acima de 2 g/kg/dia em pacientes em diálise elevam a taxa de formação de ureia.

O mesmo ocorre em lesão renal aguda não-oligúrica, em que Singer²³ mostrou que aumentos de 75 g para 150 g de proteína (g/kg não informado) em nutrição parenteral não determinaram aumento significativo da ureia e necessidade de terapia renal substitutiva.

A oxidação de proteínas musculares como fonte energética causaria maior contribuição para uremia que a proteína exógena. Importante avaliar outras causas de uremia, como *underfeeding*, hiperglicemia, hemorragia digestiva, corticosteroides e status volêmico, antes de assumir culpa a proteína da dieta²⁴.

Não existem, contudo, estudos robustos randomizados que mostrem melhora em desfechos com meta proteica mais elevada em pacientes com lesão renal aguda. Estudo conduzido por Bellomo et al.²⁵, em 2014, com dados do estudo prospectivo *RENAL trial*, com 1457 pacientes, avaliou desfechos clínicos em relação à oferta proteica. Pacientes foram divididos em grupos com oferta acima e abaixo da média e não se observou diferença em mortalidade. Contudo, a média era 0,5 g/kg/dia e somente 10% dos pacientes atingiram oferta proteica maior que 1 g/kg/dia.

Outro ponto de incerteza são os pacientes críticos crônicos ou já não-críticos que apresentam lenta recuperação da função renal: qual seria a meta que não os prejudicaria?

Apesar de tantas incertezas, a ASPEN em seu último consenso recomenda, com grau de evidência fraco, oferta proteica entre 1,2 a 2 g/kg/dia, mesmo em pacientes com lesão renal aguda e até 2,5 g/kg/dia, quando em métodos dialíticos contínuos². Seriam esses pacientes tão graves que metas proteicas pouco influenciariam em seus desfechos?

CONCLUSÃO

Pacientes críticos apresentam grandes variações nas necessidades calóricas e elevado catabolismo proteico, secundário às alterações hormonais e de citocinas relacionadas ao processo inflamatório. Com base nesse racional

e em estudos observacionais, oferta proteica mais elevada tem sido recomendada pelas principais diretrizes, apesar de não ser atingida na prática na maioria dos estudos e serviços.

Dúvidas persistem em relação à meta proteica, particularmente na primeira semana e em subgrupos como os sépticos, os com lesão renal aguda e os extremos de peso. Estudos prospectivos randomizados bem desenhados são necessários para esclarecer essas questões cruciais à terapia nutricional.

REFERÊNCIAS

- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al.; DGEM (German Society for Nutritional Medicine); ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25(2):210-23.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al.; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 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.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
- 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.
- Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirement during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med.* 1998;26(9):1529-35.
- Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(5):906-11.
- 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.
- Weijs PJ, Stapel SN, Groot SD, Driessen RH, 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.
- Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;318(9864):385-93.
- Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;37(4):601-9.
- Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al.; PermiT Trial Group. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2398-408.
- Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(3):569-77.
- National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, et al. Initial trophic vs. full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307(8):795-803.
- Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365(6):506-17.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
- 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.
- 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.
- Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(6):701.
- Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care.* 2014;18(1):R29.
- Honoré PM, De Waele E, Jacobs R, Mattens S, Rose T, Joannes-Boyau O, et al. Nutritional and metabolic alterations during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2013;35(4):279-84.
- Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(1):56-62.
- Bellomo R, Seacombe J, Daskalakis M, Farmer M, Wright C, Parkin G, et al. A prospective comparative study of moderate versus high protein intake for critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail.* 1997;19(1):111-20.
- Singer P. High-dose amino acid infusion preserves diuresis and improves nitrogen balance in non-oliguric acute renal failure. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(7-8):218-22.
- Krenitsky J, Rosner MH. Nutritional support for patients with acute kidney injury: how much protein is enough or too much? *Pract Gastroenterol.* 2011;35(6):28-42.
- Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al.; RENAL Study Investigators. Daily protein intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings of the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy (RENAL) trial. *Blood Purif.* 2014;37(4):325-34.

Local de realização do trabalho: Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.