

José Raimundo Araújo de Azevedo¹, Hugo Cesar Martins Lima¹, Wídlani Sousa Montenegro¹, Suellen Christine de Carvalho Souza¹, Ivna Raquel Olimpio Moreira Nogueira¹, Marília Martins Silva¹, Nicollí de Araujo Muniz¹

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital São Domingos - São Luís (MA), Brasil.

Comparação entre ingestão ideal de calorias mais alto teor de proteínas e ingestão calórico-proteica recomendada em pacientes críticos: um ensaio clínico fase II, prospectivo, randomizado e controlado

Optimized calorie and high protein intake versus recommended caloric-protein intake in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled phase II clinical trial

RESUMO

Objetivo: Avaliar as diferenças entre os desfechos da terapia nutricional com ingestão ideal de calorias mais alto teor proteico e do padrão de cuidados nutricionais em pacientes críticos adultos.

Métodos: Randomizamos pacientes com previsão de permanecer na unidade de terapia intensiva por pelo menos 3 dias. No grupo com ingestão ideal de calorias mais alto teor proteico, a necessidade de ingestão calórica foi determinada por calorimetria indireta e a ingestão proteica foi estabelecida em níveis de 2,0 a 2,2g/kg/dia. O grupo controle recebeu calorias em nível de 25kcal/kg/dia e 1,4 a 1,5g/kg/dia de proteínas. O desfecho primário foi o escore do sumário do componente físico obtido aos 3 e 6 meses após a randomização. Os desfechos secundários incluíram força de prensão manual quando da alta da unidade de terapia intensiva, duração da ventilação mecânica e mortalidade hospitalar.

Resultados: A análise incluiu 120 pacientes. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em termos de calorias recebidas. Contudo, a quantidade de proteínas recebidas pelo grupo com nível ideal de calorias mais alto teor

de proteínas foi significativamente mais alta do que a recebida pelo grupo controle. O escore do sumário componente físico aos 3 e 6 meses após a randomização não diferiu entre ambos os grupos, assim como não diferiram os desfechos secundários. Entretanto, após ajuste para covariáveis, um delta proteico negativo (proteínas recebidas menos a necessidade proteica predeterminada) se associou com escore do sumário do componente físico mais baixo nas avaliações realizadas 3 e 6 meses após a randomização.

Conclusão: Neste estudo, a estratégia com ingestão calórica ideal mais elevado teor proteico não pareceu melhorar a qualidade de vida física em comparação aos cuidados nutricionais padrão. Contudo, após ajuste para covariáveis, um delta proteico negativo se associou com escores do sumário do componente físico mais baixos nas avaliações realizadas aos 3 e aos 6 meses após a randomização. Esta associação ocorreu independentemente do método de cálculo do alvo proteico.

Descritores: Dieta rica em proteínas; Ingestão calórica; Auxílio nutricional; Estado crítico

Clinical Trials Number: NCT03060668.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 2 de julho de 2018

Aceito em 19 de janeiro de 2019

Autor correspondente:

José Raimundo Araújo de Azevedo
Unidade de Terapia Intensiva
Hospital São Domingos
Avenida Jerônimo de Albuquerque,
540 - Bequimão
CEP: 65060-645 - São Luís (MA), Brasil
E-mail: jrazevedo47@gmail.com

Editor responsável: Flávia Ribeiro Machado

DOI: 10.5935/0103-507X.20190025



INTRODUÇÃO

A importância da terapia nutricional para o paciente crítico já é reconhecida há muito tempo. A doença crítica é marcada por intenso processo catabólico associado com complicações infecciosas e não infecciosas, e aumento da mortalidade.⁽¹⁾ Sobreviventes de doenças graves têm significativa fraqueza muscular e incapacidade física, que podem persistir por anos.⁽²⁾ Início precoce da terapia nutricional e ingestão apropriada de calorias e proteínas têm impacto significativo nos desfechos destes pacientes.⁽³⁾ A *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e a *Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) recentemente publicaram diretrizes para fornecimento e avaliação de suporte nutricional no paciente crítico adulto.⁽⁴⁾ Estas diretrizes enfatizam a importância da determinação do gasto energético por calorimetria indireta, já que é a forma mais adequada para estabelecer a ingestão calórica apropriada; entretanto as diretrizes observam que, como este método não está disponível na maioria dos centros, a determinação da ingestão calórica com base no peso do paciente pode ser alternativa viável. Nos pacientes críticos, as proteínas constituem o mais importante macronutriente, já que potencializam a cicatrização e a função imune, assim como ajudam os pacientes a manterem sua massa corpórea magra.⁽⁵⁾ A maior parte dos estudos e diretrizes recomenda que os pacientes críticos recebam 1,2 a 1,5 grama de proteína por quilograma de peso corpóreo ao dia (g/kg/dia). Entretanto, alguns estudos observacionais sugerem que a ingestão proteica de 2,0 a 2,5g/kg/dia poderia melhorar os desfechos.⁽⁶⁾ Estudos recentes sugerem que, em pacientes críticos, a ingestão proteica é mais claramente relacionada ao desfecho que a de outros macronutrientes e calorias. Em um estudo prospectivo e observacional de pacientes em uma unidade de terapia intensiva (UTI) clínico-cirúrgica, a mortalidade caiu progressivamente à medida que se aumentou a ingestão proteica.⁽⁷⁾

Atualmente, é clara a necessidade de um estudo randomizado com poder estatístico adequado, que analise o impacto na terapia nutricional nos pacientes críticos com utilização de parâmetros centrados no paciente como medidas de desfecho. O estudo deve comparar ingestão elevada de proteínas (2,0 a 2,2g/kg/dia) com a ingestão proteica recomendada (1,2 a 1,5g/kg/dia). O recentemente publicado estudo EAT-ICU⁽⁸⁾ comparou pacientes críticos submetidos à terapia nutricional com base no gasto energético medido por calorimetria indireta e ingestão proteica de pelo menos 1,5g/kg/dia com pacientes que tinham o alvo de receber calorias de 25kcal/kg/dia e pelo menos 1,2g/kg/dia de proteínas. O desfecho primário do estudo

foi o escore do sumário do componente físico (SCF), sendo que não se encontrou diferença entre ambos os grupos na avaliação do escore SCF ao final de 6 meses. Entretanto, o estudo comparou pacientes que receberam 97% do alvo calórico e 1,47g/kg/dia de proteína ao dia com o grupo controle, que recebeu apenas 64% do alvo calórico e 0,5g/kg/dia de conteúdo proteico. Assim, segundo nosso entendimento, o estudo não respondeu à questão referente ao impacto da ingestão calórica ideal mais elevado conteúdo proteico nos desfechos importantes de pacientes críticos.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da elevada ingestão proteica de 2,0 a 2,2g/kg/dia e ingestão calórica determinada por calorimetria indireta em comparação com ingestão proteica recomendada de 1,4 a 1,5g/kg/dia e ingestão calórica de 25kcal/kg/dia, nos desfechos de pacientes críticos. O desfecho primário investigado foi o SCF de qualidade de vida na avaliação após 3 e 6 meses da randomização, e os desfechos secundários adicionais investigados incluíram força de preensão manual quando da alta da UTI, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e mortalidade hospitalar.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico fase II prospectivo, randomizado e controlado, conduzido em uma unidade de terapia intensiva cirúrgica (13 leitos) e uma unidade de terapia intensiva clínica (32 leitos) de um hospital terciário. Incluíram-se pacientes com mais de 18 anos de idade, na ausência de gravidez, submetidos à ventilação mecânica e com expectativa de permanência na UTI superior a 2 dias, admitidos à UTI entre junho de 2016 e novembro de 2017. Excluíram-se os pacientes que não tivessem expectativa de permanecer na UTI por pelo menos 3 dias, tivessem fistulas broncopleurais com alto débito, necessitassem de fração inspirada de oxigênio (FiO_2) $\geq 0,6$, e apresentassem evidência de disfunção cognitiva grave, identificada por informações obtidas junto aos familiares e por avaliação do paciente por um psicólogo quando da admissão à UTI. Para pacientes que cumpriam os critérios para inclusão, colheram-se dados demográficos relativos a idade e sexo, categoria de admissão (clínica ou cirúrgica), diagnóstico primário de admissão, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) IV e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) na admissão, além de *Nutrition Risk Score-2002* (NRS-2002). Foi obtida a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e esclarecido por parte do paciente ou de um parente próximo. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Domingos aprovou o estudo (número 1.487.683).

Os pacientes foram randomizados para o grupo tratado com nutrição calórica ideal mais alto teor proteico (NCIAP) ou para o grupo controle, com utilização de uma tabela de números ao acaso e envelopes selados. Após a randomização para um dos dois grupos, a terapia (preferentemente por via enteral) foi iniciada logo que possível, tendo sido permitido avançar nos dias seguintes, até atingir o alvo calórico. Aqueles não puderam atingir o alvo calórico após 5 dias de dietoterapia, receberam nutrição parenteral complementar. Os pacientes com resíduo elevado (superior a 300mL em 12 horas) dentro das primeiras horas de dietoterapia enteral receberam metoclopramida por via endovenosa e eritromicina por via enteral. Se o resíduo elevado persistisse no terceiro dia de terapia nutricional, inseria-se um cateter para nutrição pós-pilórica. Pacientes com contraindicações absolutas para nutrição enteral receberam nutrição parenteral.

Os pacientes no grupo do estudo tiveram seu gasto energético em repouso medido diariamente por calorimetria indireta com utilização de um equipamento GE-Carescape B650 (GE Healthcare Oy, Helsinque, Finlândia). Nos primeiros 3 dias, a ingestão calórica foi corrigida diariamente, segundo o valor determinado por calorimetria indireta. A partir de então, até o décimo dia de evolução, o gasto calórico foi corrigido a cada 2 dias. A ingestão proteica dos pacientes no Grupo NCIAP foi estabelecida no nível de 2,0 a 2,2g/kg/dia. A fórmula nutricional utilizada neste grupo foi Peptamen Intense (1,0kcal/mL, 93g/L de proteína, Nestle Health Care). Os pacientes no Grupo controle tiveram alvo calórico de 25kcal/kg/dia e ingestão proteica de 1,4 a 1,5g/kg/dia. Neste grupo, a fórmula utilizada foi, preferentemente, Novasource® Senior (1,2kcal/mL, 65g/L de proteína, Nestle Health Care). Registraram-se os dados diários sobre a ingestão prevista e obtida de calorias por 14 dias, ou até a alta ou óbito.

O desfecho primário foi o SCF obtido a partir da ferramenta *Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey* (SF-36).^(9,10) A ferramenta foi validada para a população brasileira e as respostas foram obtidas por entrevistas telefônicas 3 e 6 meses após a randomização. Os desfechos secundários incluíram a força de prensão manual, medida por ocasião da alta da UTI (com o dinamômetro Saehan Hydraulic Hand Dynamometer, Saehan Corp, Coreia), duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e mortalidade hospitalar.

Análise estatística

As análises estatísticas foram conduzidas com utilização do programa *Statistical Package for Social Science*

(SPSS), versão 20.0 (SPSS, Inc. an IBM Company, Chicago, IL). As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade com uso do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis paramétricas foram comparadas entre os grupos e dentro de cada grupo com utilização do teste *t* de Student; as variáveis não paramétricas foram comparadas com utilização do teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram comparadas com utilização do teste do qui-quadrado. As análises primárias foram conduzidas na população com intenção de tratar, que incluiu todos os pacientes randomizados exceto 18 pacientes (nove pacientes de cada grupo do estudo), que foram excluídos após a randomização. Os pacientes que morreram antes dos 3 e 6 meses receberam o SCF mais baixo possível (zero). As análises foram conduzidas com e sem ajustes para idade, APACHE IV, SOFA inicial, escore de risco nutricional, categoria de admissão (clínica ou cirúrgica), energia recebida, balanço energético, proteína recebida e delta proteico (proteína recebida menos necessidade proteica predeterminada). Utilizou-se análise de curva Característica de Operação do Receptor (COR) para determinar os pontos de corte para transformar as variáveis contínuas de suporte nutricional (energia recebida, balanço energético, proteína recebida e delta proteico) em variáveis binárias. A alocação dos pacientes aos grupos (controle e estudo) foi realizada por randomização simples. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi de 5%; assim, valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Entre junho de 2016 e novembro de 2017, 155 pacientes cumpriram os critérios para inclusão, e 17 deles recusaram o consentimento para participação. Os demais 138 pacientes foram randomizados para o Grupo NCIAP (66) e para o Grupo controle (72). Após a randomização, 18 pacientes (9 em cada grupo) foram excluídos, com base nas razões explicadas na figura 1. Assim, analisaram-se 120 pacientes, incluindo 57 pacientes no Grupo NCIAP e 63 no Grupo controle. A tabela 1 demonstra que os dados demográficos e clínicos foram comparáveis entre os dois grupos.

Terapia nutricional

As necessidades pré-estabelecidas de energia e proteínas foram significativamente diferentes entre os dois grupos (Tabela 2). Não se observaram diferenças significantes entre os dois grupos com relação à quantidade de calorias recebidas: 1.139 calorias (variação interquartis - IQ - 890,6 - 1.278) no Grupo NCIAP e 1.140 calorias (IQ 889

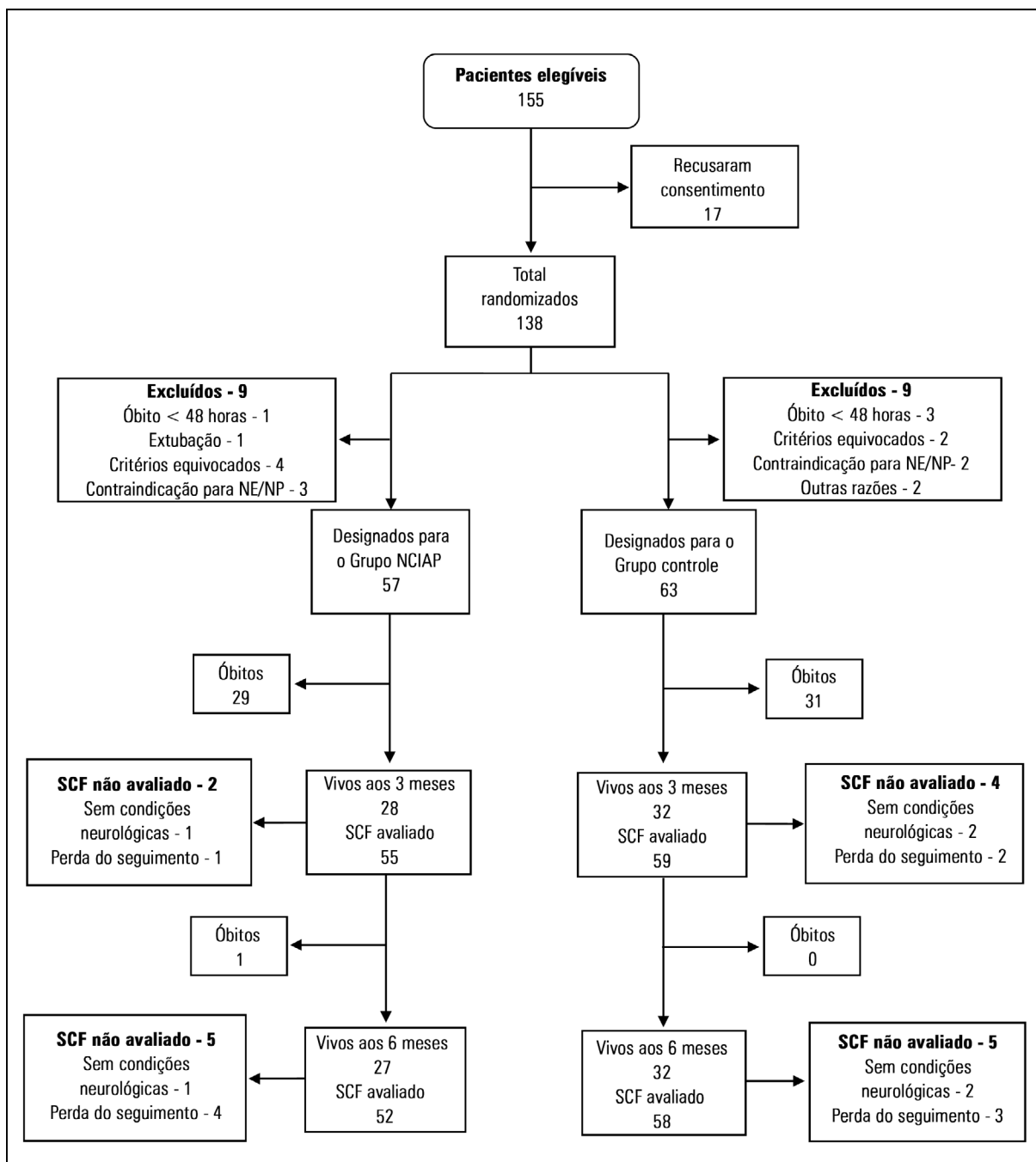


Figura 1 - Fluxograma da população do estudo. NE - nutrição enteral; NP - nutrição parenteral; NCIAP - nutrição calórica ideal mais alto teor proteico; SCF - sumário do componente físico.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes

Variável	Grupo NCIAP n = 57	Grupo controle n = 63	Valor de p
Idade (anos)	65,0 (18,8)	67,4 (18,9)	0,49
Feminino	23 (40,3)	31 (49,2)	0,33
Escore APACHE IV	81,1 (32,4)	77,2 (30,7)	0,50
SOFA inicial	9,8 (14,6)	6,8 (4,0)	0,11
Risco nutricional (NRS-2002)	3,9 (0,9)	4,1 (1,0)	0,22
Categoria de admissão			
Clínica	46 (80)	46 (73)	
Cirúrgica	11 (20)	17 (27)	
Diagnóstico primário na UTI			
Cardiovascular	17 (29,8)	23 (36,5)	
Respiratório	9 (15,7)	11 (17,4)	
Neurológico	11 (19,2)	9 (14,2)	
Gastrointestinal	4 (7,0)	4 (6,3)	
Sepse	12 (21,0)	15 (23,8)	
Outro	4 (7,0)	1 (1,5)	

NCIAP - nutrição calórica ideal mais alto teor proteico; APACHE IV - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; NRS-2002 - *Nutrition Risk Score-2002*. Resultados expressos como média (desvio padrão) ou n (%).

- 1.331) no Grupo controle (p = 0,70). Por outro lado, a quantidade de proteínas recebidas pelo Grupo NCIAP (1,69g/kg/dia; IQ 1,33 - 1,80) foi significativamente mais elevada do que a recebida pelo Grupo controle (1,13g/kg/dia; IQ 0,97 - 1,34) (p < 0,0001). Os pacientes do grupo com nível ideal de calorias e elevado conteúdo proteico receberam 73,2% do gasto energético determinado por calorimetria indireta e 80% da ingestão proteica predeterminada, de 2,1g/kg/dia. Os pacientes no Grupo controle receberam 78% do gasto energético estimado de 25kcal/kg/dia e 77,9% da ingestão proteica predeterminada, de 1,45g/kg/dia.

Tabela 2 - Terapia nutricional

Variável	Grupo NCIAP n = 57	Grupo controle n = 63	Valor de p
Gasto energético estimado/medido (kcal/dia)	1554* (1.383 - 1.862)	1.450† (1.300 - 1.625)	0,02
Necessidade proteica predeterminada (g/kg/dia)	2,1 (2,1 - 2,1)	1,45 (1,45 - 1,45)	< 0,0001
Nutrição recebida			
Total de calorias recebidas (kcal/dia)	1139 (890 - 1.278)	1140 (889 - 1.331)	0,70
Total de proteínas recebidas (g/kg/dia)	1,69 (1,33 - 1,80)	1,13 (0,97 - 1,34)	< 0,0001
Balanco energético‡ (kcal/dia)	- 488 (-895 - -278)	- 353,7 (-549,5 - -122,5)	0,002
Delta proteico§ (g/dia)	-0,41 (-0,77 - -0,30)	-0,32 (- 0,48 - -0,11)	0,001

NCIAP - nutrição calórica ideal mais alto teor proteico. * Medido por calorimetria indireta; † calculado como 25 kcal/kg/dia; ‡ o balanço energético foi calculado como o total de calorias recebidas menos o gasto energético por dia; § o delta proteico foi calculado como proteínas recebidas menos necessidade proteica predeterminada. Valores expressos como mediana (variação interquartis). Resultados expressos como em mediana (intervalo interquartil).

Desfechos primários: escore do sumário do componente físico após 3 e 6 meses

O escore SCF foi avaliado 3 meses após a randomização em 55 (96,4%) dos pacientes no Grupo NCIAP e 59 (93,6%) pacientes no Grupo controle. Destes, 29 (52,7%) pacientes do Grupo NCIAP e 31 (52,5%) pacientes do Grupo controle morreram e receberam SCF zero. Seis meses após a randomização, o escore SCF foi avaliado em 52 (91,2%) dos pacientes no Grupo NCIAP e em 58 (92,0%) pacientes do Grupo controle. Destes, 30 (71,4%) pacientes do Grupo NCIAP e 31 (55,5%) no Grupo controle morreram e receberam SCF zero. Não houve diferenças significantes entre os grupos com relação aos desfechos de SCF aos 3 e 6 meses após a randomização. Entretanto, na análise multivariada, após ajuste para variáveis independentes, incluindo idade, APACHE IV, SOFA na admissão, NRS-2002, categoria de admissão, balanço energético e delta proteico (ingestão proteica em relação ao objetivo), um delta proteico negativo se associou com SCF mais baixo aos 3 meses (*odds ratio* - OR 2,63; intervalo de confiança de 95% - IC95% 1,02 - 6,76; p = 0,045) e aos 6 meses (OR 3,26; IC95% 1,21 - 8,80; p = 0,019) enquanto um balanço calórico negativo não influenciou no SCF aos 3 meses (OR 1,91; IC95% 0,63 - 5,78; p = 0,255) ou aos 6 meses (OR 2,67; IC95% 0,86 - 8,24; p = 0,089) (Tabelas 3 e 4).

Desfechos secundários

A força de prensão manual foi avaliada por ocasião da alta da UTI em 24 pacientes no Grupo NCIAP e em 27 pacientes no Grupo Controle (Tabela 5). Não houve diferença significativa em relação à força de prensão manual para homens no Grupo NCIAP (mediana 18 kgf; IQ 15 - 25) em comparação com o Grupo Controle (me-

Tabela 3 - Análise de regressão logística multivariada do sumário do componente físico aos 3 meses

Variáveis	Wald	Valor de p	OR	IC95% para OR	
				Inferior	Superior
Idade	6,20	0,013	3,05	1,27	7,34
APACHE IV	0,66	0,417	1,53	0,55	4,27
Escore SOFA	0,26	0,607	0,78	0,30	2,03
Calorias recebidas (mediana)	3,52	0,061	0,33	0,10	1,05
Proteínas recebidas (mediana)	1,66	0,198	1,99	0,70	5,64
Balanco calórico	1,30	0,255	1,91	0,63	5,78
Delta proteico	4,01	0,045	2,63	1,02	6,76

OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confiança de 95%; APACHE IV - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. O delta proteico foi calculado como proteínas recebidas menos necessidade proteica predeterminada.

Tabela 4 - Análise de regressão logística multivariada do sumário do componente aos 6 meses

Variáveis	Wald	Valor de p	OR	IC95% para OR	
				Inferior	Superior
Idade	4,25	0,039	2,53	1,05	6,13
APACHE IV	0,23	0,635	0,78	0,28	2,19
Escore SOFA	0,48	0,488	1,44	0,51	4,07
Calorias recebidas (mediana)	3,85	0,049	0,30	0,09	1,00
Proteínas recebidas (mediana)	1,36	0,244	2,19	0,59	8,15
Balanco calórico	2,90	0,089	2,67	0,86	8,24
Delta proteico	5,46	0,019	3,26	1,21	8,80

OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confiança de 95%; APACHE IV - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; O delta proteico foi calculado como proteínas recebidas menos necessidade proteica pré-determinada.

Tabela 5 - Medidas de desfechos primários e secundários

Variável	Grupo NCIAP n = 57	Grupo controle n = 63	Valor de p
Medidas do desfecho primário			
Escore SCF aos três meses	n = 55 93,6 (126,1)	n = 59 85,2 (110,6)	0,70
Escore SCF aos seis meses	n = 52 92,0 (133,4)	n = 58 90,0 (120,6)	0,93
Medidas dos desfechos secundários			
Força manual na alta da UTI (kgf)			
Homens	n = 15 18 (15 - 25)	n = 14 23,5 (13,7 - 32,0)	0,35
Mulheres	n = 9 8,0 (2 - 17)	n = 13 14 (7,0 - 22,5)	0,18
Tempo de permanência na UTI	21 (13 - 33)	18 (10 - 35)	0,56
Duração da ventilação mecânica	9 (5 - 14)	9 (5 - 14)	0,64
Mortalidade na UTI	22 (38,5)	28 (44,4)	0,69
Mortalidade no hospital	26 (45,6)	29 (46,0)	0,88

NCIAP - nutrição calórica ideal mais alto teor proteico; SCF - sumário do componente físico; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos como média (desvio padrão), mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

diana 23,5 kgf; IQ 13,7 - 32,0), $p = 0,35$. Semelhantemente, não ocorreu diferença significativa na força de preensão manual para mulheres no Grupo NCIAP (mediana 8 kgf; IQ 2 - 17) em comparação ao Grupo controle (mediana 14,0 kgf; IQ 7,0 - 22,5), $p = 0,18$. Os demais desfechos secundários, inclusive tempo de permanência na UTI, duração da ventilação mecânica e mortalidade na UTI e no hospital, não apresentaram qualquer diferença significativa entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico fase II, prospectivo, randomizado e controlado, analisamos 120 pacientes críticos adultos submetidos à ventilação mecânica. Ambos os grupos receberam ingestão calórica similar, porém o Grupo NCIAP recebeu ingestão proteica significante maior em comparação ao Grupo Controle. Após ajuste para covariáveis pré-selecionadas, um delta proteico negativo, isto é, receber menos do que o alvo proteico planejado, associou-se com SCF mais baixo nas avaliações realizadas 3 e 6 meses após a randomização. Por outro lado, um balanço calórico negativo não influenciou no SCF nas avaliações aos 3 e 6 meses após a randomização. Não houve diferenças entre os grupos com relação aos desfechos secundários representados pela força manual medida por ocasião da alta da UTI, do tempo de permanência na UTI, da duração da ventilação mecânica e da mortalidade na UTI e no hospital.

Em um estudo recente, Allingstrup et al.⁽⁸⁾ analisaram 199 pacientes randomizados para receber ingestão calórica determinada por calorimetria indireta e ingestão de elevado teor de proteínas em comparação com um grupo que recebeu 25kcal/kg/dia e ingestão proteica usual. O estudo não encontrou diferenças no SCF de qualidade de vida entre os dois grupos na avaliação realizada 6 meses após a randomização. Deve-se enfatizar que, em nosso estudo, o grupo NCIAP recebeu 73,2% do gasto energético determinado e 80% da ingestão proteica predeterminada, e o grupo controle recebeu 78% do gasto energético estimado e 77,9% da ingestão proteica pré-determinada. Entretanto, no estudo de Allingstrup et al., o grupo do estudo recebeu 97% do gasto energético determinado e 97% da ingestão proteica predeterminada, enquanto o grupo controle recebeu apenas 64% da ingestão calórica e 45% da ingestão proteica pré-estabelecida. Esta diferença, em percentual de calorias e proteínas recebidas, pode explicar por que nosso estudo encontrou um resultado diferente em relação à qualidade de vida.

Em nosso estudo, 22,5% dos pacientes tinham sepse e choque séptico. A literatura relata até 47% dos pacientes com sepse e choque séptico, bem como que a

cinética proteica é diferente nos pacientes sépticos e não sépticos.^(11,12) Os benefícios da elevada ingestão de proteínas são claramente identificados em pacientes não sépticos, porém não há evidência de que existam benefícios em pacientes sépticos. Em qualquer caso, entendemos que a distribuição de doenças em nosso estudo se manteve dentro do perfil epidemiológico das UTI gerais.

Outros estudos compararam diferentes regimes nutricionais pela análise dos desfechos em curto e longo prazo. Ferrie et al.⁽¹³⁾ randomizaram pacientes de UTI para receber nutrição parenteral com 1,2g/kg/dia de proteínas em comparação com 0,8g/kg/dia e não observaram diferenças significantes nos desfechos em curto prazo. A principal crítica ao estudo se refere à reduzida ingestão de proteínas utilizada em ambos os grupos e o fato de que pelo menos metade dos pacientes avaliados era de pacientes cirúrgicos eletivos, com baixo grau de severidade. Em estudo retrospectivo, Wei et al.⁽¹⁴⁾ compararam pacientes que receberam diferentes ingestões calóricas e analisaram a mortalidade e qualidade de vida após 3 e 6 meses. Wei et al. demonstraram que, após ajuste para covariáveis, o grupo que recebeu ingestão calórica plena apresentou reduções na mortalidade e dois componentes (funcionamento físico e papel físico) do questionário SF-36 após 3 meses, porém não após 6 meses. Outros estudos^(15,16) também analisaram o impacto de diferentes ingestões calóricas na mortalidade aos 6 e 12 meses. Entretanto, deve-se enfatizar que esses estudos não consideraram em sua análise o impacto da ingestão proteica.

Estudos prospectivos observacionais sugerem que obter o alvo proteico prescrito durante a doença crítica tem maior probabilidade de melhorar os desfechos da UTI do que cumprir os alvos energéticos. Em uma coorte de 113 pacientes, Allingstrup et al.⁽⁷⁾ relataram menor mortalidade aos 28 dias por grama de proteína ingerida; entretanto, a maior ingestão de energia não proporcionou benefício significativo. Em uma coorte de 726 pacientes de UTI não sépticos, Weijs et al.⁽¹⁷⁾ encontraram que a mortalidade foi mais baixa com maior ingestão de proteínas, porém aumentou com superalimentação calórica. Nicolo et al.⁽¹⁸⁾ analisaram 2.824 pacientes críticos que permaneceram na UTI por pelo menos 4 dias, para avaliar o impacto do fornecimento de proteínas na mortalidade, e observaram que a administração de mais de 80% do alvo proteico se associou com redução de 40% na mortalidade. Em contraste, o aumento no fornecimento de energia não se associou com redução da mortalidade. Estes resultados de estudos observacionais levaram os médicos a sugerirem que, nos casos de nutrição enteral insuficiente, deveria ser acrescentado o uso de aminoácidos por via endovenosa na forma

de nutrição parenteral suplementar, com a finalidade de melhorar os desfechos. Contudo, os resultados de um ensaio clínico randomizado sugerem que esta estratégia acrescenta benefícios mínimos.⁽¹⁹⁻²¹⁾

O principal ponto forte do presente estudo é tratar-se de um ensaio prospectivo e randomizado. Os pacientes no grupo do estudo receberam ingestão calórica com base em calorimetria indireta e elevada ingestão proteica, e foram comparados a pacientes que receberam 25kcal/kg/dia de calorias e 1,4 a 1,5g/kg/dia de proteínas. Outro ponto forte é que, embora tenhamos incluído pacientes com expectativa de permanecer na UTI por pelo menos 3 dias, a maioria dos pacientes incluídos na análise permaneceu na UTI por pelo menos 10 dias. Isto resultou em que os pacientes permaneceram sob ventilação mecânica por 5 ou mais dias, o que nos permitiu evitar fatores de confusão causados por uma curta permanência na UTI, já que estes pacientes receberiam suporte nutricional por pouco tempo e, em geral, teriam desfecho favorável. Assim, estudamos um grupo de pacientes realmente críticos.

Nosso estudo não é isento de limitações. Foram incluídos pacientes admitidos a duas UTIs de um mesmo hospital. Além disto, recentes conceitos como autofagia, que é um mecanismo fisiológico para remover proteínas disfuncionais e tóxicas que é inibido pelo fornecimento precoce de proteínas, e a produção endógena de calorias nos primeiros dias de tratamento do paciente crítico podem resultar em superalimentação, se não formos cuidadosos para utilizar ingestão calórica plena apenas após 5 a 7 dias de evolução. Em nosso estudo, a terapia nutricional

foi iniciada logo que possível após a admissão, e o alvo calórico e proteico foi atingido até o quinto dia de terapia nutricional.

O principal ponto, tanto de nosso estudo quanto do de Allingstrup et al., foi o fato de não termos examinado sistematicamente a atividade física representada por exercícios contra resistência em associação com a terapia nutricional. Recentemente o *Journal of Intensive Care Medicine* publicou uma agenda de pesquisa sobre nutrição e metabolismo em pacientes críticos.⁽²²⁾ No topo desta agenda, encontra-se a necessidade de estudos prospectivos a respeito de ingestão proteica associada com atividade física. Diversas publicações recentes trataram do exercício físico como método para melhorar dos desfechos de pacientes internados em UTIs.⁽²³⁻²⁵⁾ Entretanto, ainda faltam estudos que combinem a ingestão nutricional ideal com um programa de exercícios. Faltam ainda definições a respeito de quando dar início à atividade física e que exercícios utilizar.

CONCLUSÃO

Neste estudo, uma estratégia de ingestão ideal de calorias e elevada ingestão proteica não pareceu melhorar a qualidade de vida física ou algum outro desfecho importante, quando comparada com o programa nutricional padrão. Contudo, após ajustar para covariáveis importantes, identificamos que receber menos proteínas do que o alvo estabelecido associou-se com um escore mais baixo no componente físico nas avaliações aos 3 e aos 6 meses após a randomização, independentemente do alvo proteico ser de 2,0 a 2,2g/kg/dia ou 1,4 a 1,5g/kg/dia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate differences in outcomes for an optimized calorie and high protein nutrition therapy versus standard nutrition care in critically ill adult patients.

Methods: We randomized patients expected to stay in the intensive care unit for at least 3 days. In the optimized calorie and high protein nutrition group, caloric intake was determined by indirect calorimetry, and protein intake was established at 2.0 to 2.2g/kg/day. The control group received 25kcal/kg/day of calories and 1.4 to 1.5g/kg/day protein. The primary outcome was the physical component summary score obtained at 3 and 6 months. Secondary outcomes included handgrip strength at intensive care unit discharge, duration of mechanical ventilation and hospital mortality.

Results: In total, 120 patients were included in the analysis. There was no significant difference between the two groups in calories received. However, the amount of protein received by

the optimized calorie and high protein nutrition group was significantly higher compared with the control group. The physical component summary score at 3 and 6 months did not differ between the two groups nor did secondary outcomes. However, after adjusting for covariates, a negative delta protein (protein received minus predetermined protein requirement) was associated with a lower physical component summary score at 3 and 6 months postrandomization.

Conclusion: In this study optimized calorie and high protein strategy did not appear to improve physical quality of life compared with standard nutrition care. However, after adjusting for covariates, a negative delta protein was associated with a lower physical component summary score at 3 and 6 months postrandomization. This association exists independently of the method of calculation of protein target.

Keywords: Diet, high-protein; Energy intake; Food relief; Critical illness

REFERÊNCIAS

1. Thibault R, Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(2):177-83.
2. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-304.
3. Weijs PJ, Atapel 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.
4. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision 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.). *Crit Care Med*. 2016;44(2):390-438.
5. 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.
6. Hoffer LJ, Bistran BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):591-600.
7. 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.
8. Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, Claudius C, Pedersen UG, Hein-Rasmussen R, et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomized, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1637-47.
9. Ware JE, Kosinski M. SF-36 Physical and mental health summary scales: a manual for users of version 1. 2nd ed. Lincoln (RI): Quality Metric; 2001.
10. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
11. Su L, Li H, Xie A, Liu D, Rao W, Lan L, et al. Dynamic changes in amino acid concentration profiles in patients with sepsis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121933.
12. Klauke M, Mori M, Tjäder I, Gustafsson T, Wernerman J, Rooyackers O. Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(3):133-42.
13. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(6):795-805.
14. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Hyland DK. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1569-79.
15. 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.
16. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, Hopkins RO; NIH NHLBI ARDS Network. NIH NHLBI ARDS Network. One year outcomes in patients with acute lung injury randomized to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomized trial. *BMJ*. 2013;346:f1532.
17. 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.
18. Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: a multicenter, multinational observation study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(1):45-51.
19. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, Heighes PT, Sweetman EA, Chesher D, et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1197-208.
20. Heyland DK. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in under and over weight critically ill patients: the TOP UP pilot trial. Paper presented at: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Nutrition Week; January 18, 2016; Austin, TX.
21. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimization of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet*. 2013;381(9864):385-93.
22. Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, Heyland DK, Ichai C, Marik PE, et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1239-56.
23. Gruther W, Pieber K, Steiner I, Hein C, Hiesmayr JM, Paternostro-Sluga T. Can early rehabilitation on the general ward after an intensive care unit stay reduce hospital length of stay in survivors of critical illness?: A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017;96(9):607-15.
24. Morris PE, Berry MJ, Files DC, Thompson JC, Hauser J, Flores L, et al. Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(24):2694-702.
25. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, Heim M, Houle T, Kurth T, Latronico N, Lee J, Meyer MJ, Peponis T, Talmor D, Velmahos GC, Waak K, Walz JM, Zafonte R, Eikermann M; International Early SOMS-guided Mobilization Research Initiative. Early goal-directed mobilization in the surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10052):1377-88.