



## Ingestão proteica e balanço nitrogenado em pacientes adultos críticos: uma revisão integrativa

### Protein intake and nitrogen balance in critically ill adult patients: an integrative review

Recebido: 22/10/2022 | Aceito: 01/12/2022 | Publicado: 03/12/2022


#### Mahara Vicente Nazareno<sup>1</sup>


 <https://orcid.org/0000-0003-2723-2234>

 <http://lattes.cnpq.br/0406174730642493>

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, SES DF, Brasil  
E-mail: nazarenomahara@gmail.com

#### Juliana Frossard Ribeiro Mendes<sup>2</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-1040-6920>

 <http://lattes.cnpq.br/9122748425433082>

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, SES DF, Brasil  
E-mail: jufrossard@gmail.com

### Resumo

Esta revisão tem como objetivo identificar os principais achados sobre a oferta proteica ideal necessária para estimular o equilíbrio de nitrogênio e balanço nitrogenado positivo em pacientes adultos criticamente enfermos. Trata-se de um estudo de revisão integrativa, com a inclusão de 4 artigos originais selecionados nas bases de dados PubMed e Cochrane. Os dados foram sintetizados e organizados em uma tabela. Os principais achados evidenciados são que uma maior ingestão proteica está associada com melhores resultados no balanço nitrogenado, menor mortalidade e aumento na sobrevivência. Conclui-se que todos os estudos incluídos nesta revisão concordaram que maior incremento na oferta proteica estimulou o balanço nitrogenado positivo, no entanto a quantidade ideal de aporte proteico ainda é controversa na literatura, indicando uma lacuna para pesquisas futuras.

**Palavras-chaves:** Balanço Nitrogenado. Ingestão Proteica. Terapia Intensiva.

### Abstract

*This review aims to identify key findings regarding the optimal protein supply required to stimulate nitrogen balance and positive nitrogen balance in critically ill adult patients. This is an integrative review study, with the inclusion of 4 original articles selected from PubMed and Cochrane databases. The data were synthesized and organized in a table. The main findings evidenced are that a higher protein intake is associated with better results in nitrogen balance, lower mortality and increased survival. It is*

<sup>1</sup> Graduação em Nutrição, residente no Programa de Residência Multiprofissional em Rede: Terapia Intensiva pela Escola de Ciências da Saúde /SES-DF.

<sup>2</sup> Doutorado (2013) e mestrado (2009) em Nutrição Humana pela Universidade de Brasília; especialização em Nutrição Clínica, Enteral e Parenteral (2011) pelo GANEP; residência em Nutrição Clínica (2005) pela Escola Superior em Ciências da Saúde/SES-DF e graduação em Nutrição (2002) pela Universidade de Brasília. Experiência profissional em ensino no nível superior e nutrição clínica. Em pesquisa, tem experiência na área de bioquímica nutricional com os temas micronutrientes, estresse oxidativo e nutrigenômica e na área de nutrição clínica com os temas avaliação e terapia nutricional em pacientes hospitalizados e críticos.

*concluded that all studies included in this review agreed that a greater increase in protein supply stimulated positive nitrogen balance, however the ideal amount of protein intake is still controversial in the literature, indicating a gap for future research.*

**Keywords:** *Nitrogen Balance. Protein Intake. Intensive Care.*

## 1. Introdução

Em decorrência da injúria durante a doença crítica, ocorre elevação dos hormônios contrarreguladores e citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez aumenta os níveis de glucagon e promove resistência anabólica<sup>1</sup>. O hipercatabolismo proveniente desse cenário é uma condição frequentemente encontrada, sendo caracterizado pela mobilização e utilização das reservas proteicas provocada pela resposta inflamatória, e associado a perda progressiva da massa muscular e declínio funcional<sup>1</sup>.

A otimização da oferta proteica durante a doença crítica é indispensável para suprir a demanda de proteínas e promover balanço nitrogenado positivo<sup>2</sup>. Conceitualmente, o Balanço Nitrogenado (BN) é a diferença entre a ingestão e as perdas de nitrogênio, sendo que o BN positivo (em torno de +4 a +6g/dia) reflete fornecimento proteico superior ao eliminado, e em contrapartida o BN negativo sinaliza que houve mais perdas em relação ao ingerido<sup>3</sup>.

Embora a mensuração do BN pode ser uma ferramenta útil na prática clínica, fornecendo informações acerca da diferença entre o teor de nitrogênio ingerido/excretado, e possibilitando avaliar a eficácia da terapia nutricional implementada de forma mais individualizada, não existem consensos acerca da oferta proteica ideal diante de BN negativo para promover equilíbrio de nitrogênio ou BN positivo.

Portanto, esta revisão integrativa tem como objetivo investigar os principais achados disponíveis na literatura sobre a ingestão proteica ideal para viabilizar a manutenção do equilíbrio de nitrogênio e minimizar o catabolismo proteico em pacientes adultos criticamente enfermos.

## 2. Métodos

Realizou-se um estudo do tipo revisão integrativa a fim de sanar à pergunta de pesquisa sobre a oferta ideal de proteína para promover equilíbrio de nitrogênio ou balanço nitrogenado positivo durante a doença crítica.

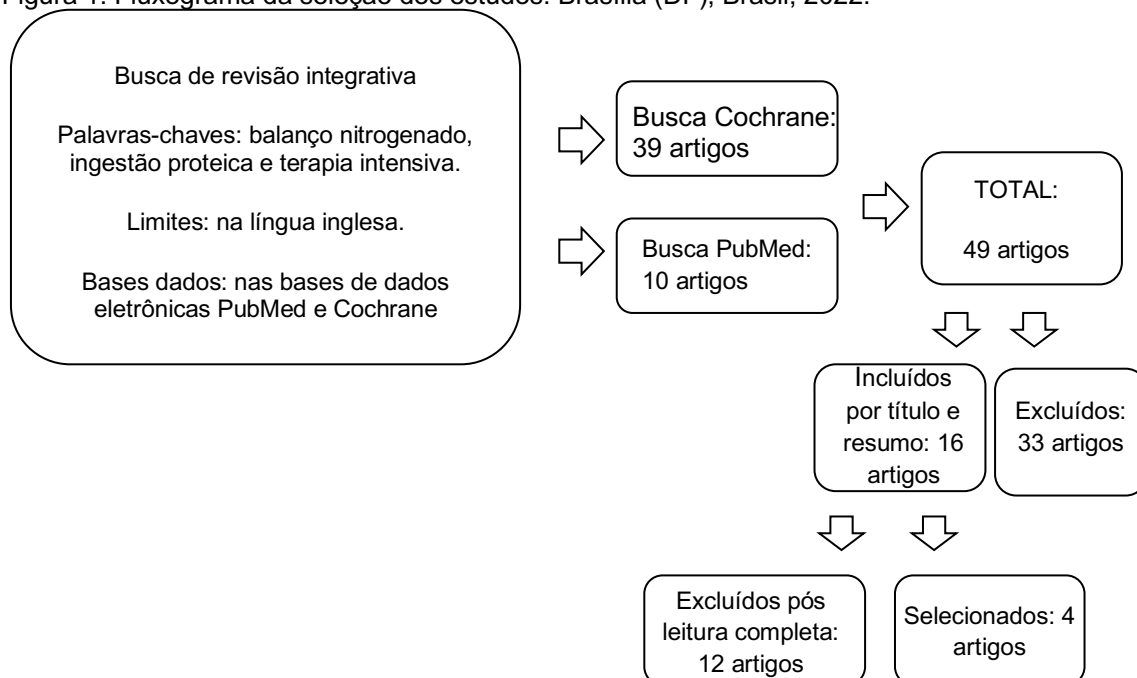
Foram elegíveis estudos originais e em língua inglesa, realizados com indivíduos adultos, de ambos os sexos, internados em unidade de terapia intensiva e que estivessem recebendo terapia nutricional enteral e/ou parenteral. Não houve restrição quanto ao ano de publicação, tendo em vista a dificuldade de encontrar artigos recentes que abordasse o tema.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: estudos realizados com indivíduos adultos com idade <18 anos, pacientes que estivessem recebendo aporte nutricional por via oral, apresentando insuficiência renal, oligoanúricos e/ou em terapia de substituição renal e estudos de revisão.

A busca pelos artigos científicos foi realizada em 24 de agosto de 2022 na base de dados PubMed e Cochrane, por meio da combinação de palavras-chaves e termos booleanos “*nitrogen balance*”AND “*protein intake*”AND “*intensive care*”. No primeiro momento foram identificadas 77 publicações, sendo filtrados para estudos em língua inglesa resultando em 49 artigos, dos quais 10 eram da PubMed e 39 da Cochrane. Em seguida realizou-se a triagem inicial através da leitura do título e do resumo,

retendo 16 artigos. Posteriormente foi realizado a leitura complementar dos artigos previamente triados, sendo por fim selecionados 4 estudos através dos critérios de elegibilidade. As etapas de identificação e seleção dos artigos estão dispostas a seguir (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos. Brasília (DF), Brasil, 2022.



Fonte: autoras do estudo, 2022.

### 3. Resultados

Foram encontrados um total de 49 artigos sobre a temática ingestão proteica e balanço nitrogenado em pacientes críticos. Porém, após triagem inicial por meio da leitura do título e resumo apenas 16 foram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, e 33 descartados sendo 6 por duplicidade, totalizando 12 artigos para leitura completa da metodologia, resultados e conclusões.

Posteriormente, 4 artigos foram selecionados para compor esta revisão integrativa por apresentarem resultados pertinentes à pergunta de pesquisa. Os principais achados dos estudos foram agrupados em um quadro em ordem crescente por ano de publicação, contendo dados referentes a autoria e ano de publicação, objetivos, desenho do estudo e principais resultados encontrados (Quadro 1).

**Quadro 1** – Apresentação dos estudos selecionados para compor esta revisão integrativa. Brasília, Brasil, 2022

N°	Autor e ano	Objetivos	Método	Principais resultados
1	Allingstrup et al. <sup>4</sup> , 2012	Associar adequações no fornecimento proteico com o desfecho mortalidade.	Coorte observacional prospectivo	Os resultados mostraram melhora no desfecho mortalidade conforme aumentou a quantidade de proteína/aminoácido (26%, 24% e 16% para baixa, média e alta proteína/AA, respectivamente). A sobrevida aumentou paralelamente ao fornecimento proteico/AA, respectivamente em 49%, 79% e 88% para baixa, média e alta proteína/AA, com tendência significativa ( $p = 0,011$ ). As perdas de nitrogênio foram significativamente maiores no subgrupo baixa ingestão proteica/AA ( $p < 0,01$ ). Não houve correlação estatística entre resultados de balanço de nitrogênio e mortalidade.
2	Dickerson et al. <sup>5</sup> , 2012	Identificar o aporte proteico adequado para viabilizar o equilíbrio nitrogenado ou balanço nitrogenado positivo.	Estudo observacional retrospectivo	Identificou-se que 54% dos pacientes que receberam aporte proteico de 2g/kg por dia, alcançaram equilíbrio nitrogenado ou BN positivo. Incrementos na ingestão de proteína predizem melhores resultados de BN ( $p < 0,001$ ). Médias de ingestão proteica de 1,7g/kg/dia (0,1), 2,2g/kg/dia (0,1) e 2,7g/kg/dia (0,2) foram associadas a melhores valores de BN ( $p < 0,05$ ).

3	Danielis et al. <sup>6</sup> , 2019	Comparar o balanço nitrogenado com diferentes tipos de dieta (dieta padrão e dieta enriquecida com proteína).	Estudo controlado randomizado	Os pacientes que receberam dieta rica em proteína (1,8g/kg) apresentaram melhor balanço nitrogenado ( $p < 0,001$ ), acumulando 5,22g a mais de nitrogênio em comparação ao grupo dieta padrão ao terceiro dia 95% IC (3,86 – 6,58). Maior ocorrência de desfechos secundários, como lesões cutâneas, foram identificados no grupo controle (28%) em relação ao grupo intervenção (5%).
4	Kim et al. <sup>7</sup> , 2020	Analisar o balanço nitrogenado, a ingestão proteica e sua relação com desfechos clínicos	Estudo observacional retrospectivo	Maior oferta proteica foi encontrada em pacientes com balanço nitrogenado positivo ( $1,58 \pm 0,40$ e $0,58 \pm 0,48$ ) no início da terapia nutricional. O balanço nitrogenado de seguimento revelou que maior ingestão proteica promoveu melhora no equilíbrio nitrogenado ( $1,94 \pm 0,63$ g/kg e $1,28 \pm 0,54$ g/kg, $p < 0,001$ ). A mortalidade hospitalar foi significativamente maior entre os pacientes com balanço nitrogenado negativo (20%) em comparação ao balanço nitrogenado positivo (5,7%) ( $p = 0,045$ ). O balanço nitrogenado negativo esteve associado a maior tempo de permanência na UTI ( $p < 0,001$ ) e internação hospitalar prolongada ( $p = 0,002$ ).

AA = Aminoácidos; BN = Balanço Nitrogenado; NE = Nutrição Enteral; NP = Nutrição Parenteral; UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

#### 4. Discussão

Esta revisão integrativa contribuiu para sintetizar os principais achados disponíveis na literatura acerca da oferta proteica necessária para minimizar o catabolismo e sobre a utilização do balanço nitrogenado como ferramenta para direcionar essa terapia nutricional no doente crítico. Os principais resultados evidenciados nesta revisão são que a maioria dos pacientes se beneficiam de ingestão proteica mais elevadas; dietas contendo maior teor proteico em sua formulação estão associadas a melhores resultados de balanço nitrogenado; médias de ingestão proteica em torno de 2g/kg ou mais foram capazes de estimular o equilíbrio de

nitrogênio e alcançar balanço nitrogenado positivo; a sobrevida aumentou naqueles que receberam maior aporte de proteínas; e balanço nitrogenado negativo está associado a piores desfechos clínicos, incluindo maior tempo de permanência na UTI, internação hospitalar prolongada e mortalidade.

Os 4 artigos analisados utilizaram amostras de pacientes recebendo nutrição enteral, nutrição parenteral ou em combinação, sendo um critério de exclusão a utilização da via oral por apresentar limitações quanto a estimativa do consumo proteico em comparação com a NE e NP, evitando assim a subestimação da ingestão proteica e erros no cálculo do balanço nitrogenado. Todos os estudos concordaram que maior incremento na oferta proteica esteve associado a melhores resultados no balanço nitrogenado, impactando significativamente na manutenção do equilíbrio de nitrogênio.

Apesar dos estudos incluídos nesta revisão apoiarem maior fornecimento de proteínas durante a doença crítica para promover um balanço nitrogenado positivo, a dose exata que garante o aporte proteico adequado necessário para superar a resistência anabólica ainda é controversa. Semelhantemente, uma revisão da literatura sinalizou que diversos são os motivos que dificultam o consenso sobre o aporte proteico ideal, destacando que a maioria dos estudos disponíveis não corroboram entre si por apresentarem limitações quanto ao tamanho da amostra, heterogeneidade da população estudada e variações na oferta proteica e calórica utilizada na metodologia do estudo, dificultando a análise<sup>8</sup>.

Um estudo observacional, realizado com 175 pacientes críticos de uma UTI neurointensiva, acompanhou os resultados do balanço nitrogenado durante a internação e identificou que a maioria (80%) dos pacientes apresentavam BN negativo na primeira avaliação, e, no entanto, o grupo que recebeu maior aporte proteico (1,58 g/kg/dia,  $p < 0,001$ ) teve BN positivo<sup>7</sup>. Na avaliação posterior o grupo que apresentou melhoria no BN recebeu aporte proteico de 1,94 g/kg/dia, sendo significativamente maior ( $p > 0,001$ ) em relação ao grupo sem melhora/agravamento (1,28 g/kg/dia), de modo que o grupo que apresentou maior ingestão proteica foi associado com menor chance de mortalidade (12,8 %; 31,6 %,  $p = 0,047$ ) respectivamente<sup>7</sup>. Tais achados também foram evidenciados em um estudo de coorte observacional envolvendo 113 doentes críticos, no qual os pacientes que receberam maior aporte proteico apresentaram melhores resultados no balanço nitrogenado e nos desfechos mortalidade e sobrevida<sup>4</sup>.

Adicionalmente, um ensaio clínico randomizado envolvendo 40 doentes críticos comparou dois grupos recebendo terapia nutricional enteral em relação ao fornecimento de proteínas (dieta padrão e dieta hiperproteica) e monitorou o balanço nitrogenado, concluindo que a entrega de uma oferta proteica adequada prediz melhores resultados no BN<sup>4</sup>. Em outro ensaio clínico randomizado, os autores avaliaram o balanço nitrogenado de 249 pacientes internados em uma UTI trauma e identificaram que o equilíbrio de nitrogênio e/ou BN positivo foi mais frequentemente alcançado em pacientes criticamente enfermos que tiveram ingestão proteica em torno de 2g/kg ou mais<sup>5</sup>.

Sabe-se que o declínio acentuado e acelerado do tecido muscular e fraqueza adquirida são condições frequentemente encontradas na doença crítica, sendo vastamente conhecida sua relação com piores desfechos clínicos<sup>9</sup>. Achados na literatura sugerem que uma oferta proteica adequada e adaptada as diferentes fases da doença crítica são indispensáveis para atenuar a perda de massa muscular<sup>2, 10</sup>. Nesse sentido, evidências atuais recomendam alcançar o mínimo de 1,2 g/kg de proteína nos primeiros quatro dias da injúria, visto que observaram tendência ao



equilíbrio de nitrogênio e menor mortalidade neste ponto de corte<sup>11</sup>. Em consonância, um estudo controlado randomizado com 181 pacientes críticos avaliou a ingestão gradual de proteínas e verificou que o alcance de metas otimizadas (aproximadamente 1,9 g/kg/d) foi associado a menor mortalidade<sup>12</sup>.

As limitações do método utilizado na estimativa do balanço nitrogenado dificultam a obtenção de valores fidedignos, pois existe a possibilidade de subestimar a excreção total de nitrogênio através do viés das perdas intestinais, tegumentares e insensíveis, erros na transformação de proteína em nitrogênio para aminoácidos parenterais, conhecimento limitado da real infusão proteica no período e coleta urinária de forma inadequada, sem completar 24 horas<sup>3</sup>.

As limitações encontradas nesta revisão integrativa abrangem a falta de ensaios clínicos randomizados voltados a investigar o fornecimento ideal de proteína para mitigar a perda de massa muscular e o declínio funcional, direcionado pela estimativa do balanço nitrogenado na população adulta de pacientes críticos. Ademais, a maior parte dos estudos disponíveis apresentam população amostral pequena e heterogênea, dificultando a análise dos dados.

#### 4. Considerações finais

Conclui-se que os estudos utilizados nessa revisão integrativa sugerem que maior ingestão proteica está associado a promoção do equilíbrio de nitrogênio, porém a quantidade do aporte proteico ideal ainda é controverso. Ademais, os estudos destacam algumas limitações, como a imprecisão na mensuração das perdas de nitrogênio não ureico durante quadros de diarreia e abdômen aberto, diferenças na absorção das proteínas ou aminoácidos conforme a via de administração enteral e/ou parenteral, população de estudo com condições clínicas heterogêneas e falta de estimativa do gasto energético de repouso por meio de calorimetria indireta. São necessários mais estudos randomizados e controlados que investiguem a ingestão proteica ideal para alcançar balanço nitrogenado positivo, bem como sua relação com a adequação do aporte calórico.

#### 6. Referências

<sup>1</sup> Patel, J. J., McClain, C. J., Sarav, M., Hamilton-Reeves, J., & Hurt, R. T. (2017). Protein requirements for critically ill patients with renal and liver failure. *Nutrition in Clinical Practice*, 32(1\_suppl), 101S-111S. <https://doi.org/10.1177/0884533616687501>

<sup>2</sup> Weijs, P. J., Looijaard, W. G., Beishuizen, A., Girbes, A. R., & Oudemans-van Straaten, H. M. (2014). Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Critical Care*, 18(6), 701. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0701-z>

<sup>3</sup> Dickerson, R. N. (2005). Using nitrogen balance in clinical practice. *Hospital Pharmacy*, 40(12), 1081–1087. <https://doi.org/10.1177/001857870504001210>

<sup>4</sup> Allingstrup, M. J., Esmailzadeh, N., Wilkens Knudsen, A., Espersen, K., Hartvig Jensen, T., Wiis, J., Perner, A., & Kondrup, J. (2012). Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clinical Nutrition*, 31(4), 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.12.006>

<sup>5</sup> Dickerson RN, Pitts SL, Maish GO, Schroepel TJ, Magnotti LJ, Croce MA, et al. (2012). A reappraisal of nitrogen requirements for patients with critical illness and trauma. *J Trauma Acute Care Surg*.73(3):549-557.

<sup>6</sup> Danielis, M., Lorenzoni, G., Azzolina, D., Iacobucci, A., Trombini, O., De Monte, A., Gregori, D., & Beltrame, F. (2019). Effect of protein-fortified diet on nitrogen balance in critically ill patients: Results from the opinib trial. *Nutrients*, 11(5), 972. <https://doi.org/10.3390/nu11050972>

<sup>7</sup> Kim, T. J., Park, S.-H., Jeong, H.-B., Ha, E. J., Cho, W. S., Kang, H.-S., Kim, J. E., & Ko, S.-B. (2020). Optimizing nitrogen balance is associated with better outcomes in neurocritically ill patients. *Nutrients*, 12(10), 3137. <https://doi.org/10.3390/nu12103137>

<sup>8</sup> Arabi, Y. M., Al-Dorzi, H. M., & Sadat, M. (2020). Protein intake and outcome in critically ill patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 23(1), 51–58. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000619>

<sup>9</sup> Machado JC, Castro MG, Ceniccola GD, Giacomassi IW, Giorelli GV, Isola AM, et al. (2021). Bundles for combating weakness acquired in the intensive care unit. *BRASPEN J*,36(2):131-44.

<sup>10</sup> Nakamura, K., Nakano, H., Naraba, H., Mochizuki, M., Takahashi, Y., Sonoo, T., Hashimoto, H., & Morimura, N. (2021). High protein versus medium protein delivery under equal total energy delivery in critical care: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 40(3), 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.036>

<sup>11</sup> Weijs, P. J. M., Dickerson, R. N., Heyland, D. K., Moore, F. A., Rugeles, S. J., & McClave, S. A. (2017). Experimental and outcome-based approaches to protein requirements in the intensive care unit. *Nutrition in Clinical Practice*, 32(1\_suppl), 77S-85S. <https://doi.org/10.1177/0884533617692774>

<sup>12</sup> Azevedo, J. R. A., Lima, H. C. M., Frota, P. H. D. B., Nogueira, I. R. O. M., de Souza, S. C., Fernandes, E. A. A., & Cruz, A. M. (2021). High-protein intake and early exercise in adult intensive care patients: A prospective, randomized controlled trial to evaluate the impact on functional outcomes. *BMC Anesthesiology*, 21(1), 283. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01492-6>