Whey protein: da UTI à reabilitação pós-alta

Thiago José Martins Gonçalves
Médico Nutrólogo
Especialista em Nutrologia em Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN)
Especialista em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral pela BRASPEN
Coordenador clínico das EMTNs dos Hospitais Sancta Maggiore

Otimizando a Terapia Nutricional da UTI à Reabilitação Pós-Alta

A massa muscular esquelética é determinada pelo equilíbrio entre síntese e degradação de proteínas. Além disso, o músculo esquelético pode estar aumentado (músculo hipertrófico) quando a alteração nesse equilíbrio favorece a síntese de proteínas. Por outro lado, a perda de massa muscular esquelética (músculo atrófico), ocorre quando a degradação excede a síntese proteica. Essa perda de massa muscular é uma complicação grave causada por ampla variedade de doenças agudas, como ocorre, por exemplo após a internação prolongada em unidade de terapia intensiva (UTI) e/ou condições crônicas, como envelhecimento, desuso, distrofias musculares, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, sepse, câncer e muitas outras patologias que impactam negativamente na qualidade de vida.[1]

A perda do músculo esquelético é um problema quase universal em pacientes sobreviventes de UTI e está associada à morbidade significativa em curto e longo prazo, em geral pela ocorrência de fraqueza muscular e pelo tempo prolongado de suporte ventilatório mecânico. Esse distúrbio é conhecido como **fraqueza adquirida na UTI**, que é caracterizado por miopatia difusa acompanhada por atrofia, infiltração gordurosa e fibrose das fibras musculares, o que costuma ser mais prevalente em pacientes após 7 dias em ventilação mecânica. Além disso, está intrinsicamente relacionada com a disfunção dos nervos periféricos devido ao edema endoneural e à hipoperfusão periférica consequente à hipóxia microvascular do paciente no estado crítico.[2]

Múltiplos fatores podem desencadear a síndrome da fraqueza adquirida na UTI: intensidade da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS), imobilidade no leito (desuso), hiperglicemia com resistência periférica à insulina, uso de corticoides em altas doses, uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares, balanço hídrico excessivo e terapia nutricional (TN) inadequada, conforme mostrado na **figura 1**.

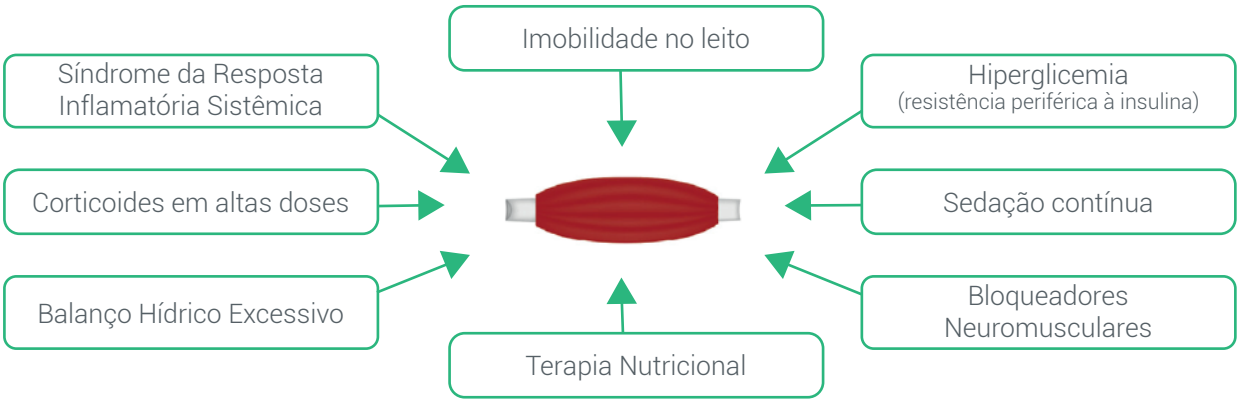

Figura 1. Fatores precipitantes na síndrome da fraqueza adquirida em unidade de terapia intensiva

Em relação à TN inadequada, pode-se citar a gastroparesia, a intolerância do trato gastrintestinal e os procedimentos realizados na UTI como principais fatores limitantes de um suporte nutricional efetivo no doente crítico. O retardo no esvaziamento gástrico ocorre frequentemente e está associado com a intolerância à nutrição enteral (NE), com consequentes alterações na absorção de nutrientes, podendo estar comprometida por atrofia de vilosidades da mucosa, edema local e perfusão esplâncnica reduzida na vigência de uso de vasopressores.[3]

Outro fator que limita a otimização da terapia nutricional no doente crítico em síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é a interrupção da infusão da NE durante a posição prona, amplamente utilizada como estratégia ventilatória para recrutamento de alvéolos na SDRA grave.[4] Recentes estudos demonstraram segurança, tolerabilidade e eficácia da administração da NE em posição prona, desde que haja protocolos institucionais de gerenciamento de risco e monitorização da TN em UTI.[5,6]

Já as alterações na composição corporal com perda de quantidade e qualidade da massa muscular em doentes críticos, podem ser observadas a partir da primeira semana de internação. Puthucheary et al. demonstraram uma redução de 17,5% na área transversal do músculo reto femoral em pacientes críticos após 10 dias de ventilação mecânica. Além disso, a perda muscular foi maior naqueles com disfunções orgânicas múltiplas e aumentou o tempo de permanência na UTI.[7] Herridge et al. avaliaram que as consequências da disfunção muscular em UTI após internação prolongada por SDRA não só ocorrem em curto prazo, mas são observadas redução da capacidade funcional e diminuição na qualidade de vida que permanecem mesmo após 5 anos do evento agudo.[8,9]

Sendo assim, pode-se citar que a massa e a função muscular durante e após a internação em UTI **(figura 2)** são afetadas em três fases distintas:[10]

- *catabólica aguda:* o catabolismo rápido das proteínas musculares devido à resistência periférica à insulina dependente da intensidade da SRIS, pode causar perda intensa de massa e função muscular. Esse processo ocorre ainda durante a internação na UTI;
- *recuperação precoce:* o equilíbrio de proteínas é restaurado. Em seguida, há alguma recuperação da massa e, em menor grau, da função muscular. Isso ocorre após alta da UTI e se mantém por até 1 ano;
- *recuperação persistente:* a recuperação da massa e função muscular ficam estagnadas e o retorno da função muscular é persistentemente menor do que antes da admissão na UTI. Pode ocorrer até 5 anos após a alta da UTI.

Dessa maneira, faz-se necessário criar programas de intervenção interdisciplinares envolvendo o binômio formado por reabilitação motora e estratégias nutricionais com adequada oferta proteica com aminoácidos específicos sinalizadores de sinalizadores de síntese proteica em taxas adequadas. Esses fatores são importantes na tentativa de amenizar o desequilíbrio entre a quebra e a síntese de proteínas nos pacientes que sobrevivem à UTI. Além disso, sobreviver à UTI é só o início de uma longa jornada que se estende para a fase de reabilitação e intervenção com monitoramento nutricional, cognitivo e comportamental.[11,12]

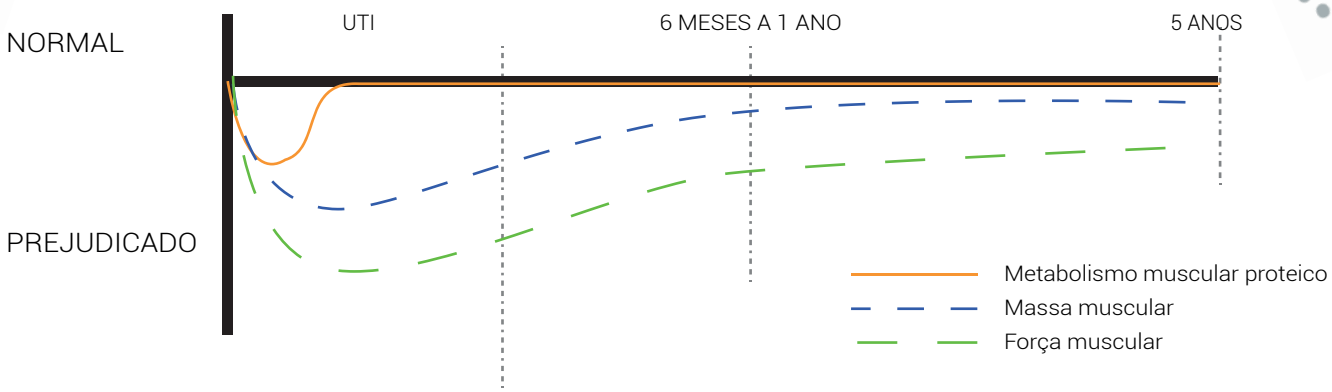

Figura 2. Metabolismo de proteínas na doença crítica e impacto na massa e função muscular. Adaptado de van Gassel R et al., 2020.

Doença Crítica e Metabolismo Muscular

A perda rápida de músculo esquelético em doenças críticas decorre da consequência de um estado catabólico agudo e prolongado, em que a quebra de proteínas musculares excede a taxa de síntese de proteínas (balanço nitrogenado negativo).[7] Durante doenças críticas, a taxa de catabolismo proteico muscular aumenta acentuadamente, o que parece ser o principal fator do estado hipercatabólico e não uma diminuição na síntese de proteínas, especialmente influenciada pelos altos níveis de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF-α, que inicialmente ativam as vias sinalizadoras catabólicas musculares.[10]

Nesse contexto, vale lembrar que a via central para a sinalização de uma síntese muscular efetiva está na ativação da proteína mTOR *(mammalian target of rapamycin)* e na regulação do equilíbrio entre a síntese e degradação proteica e, portanto, é importante para o controle do metabolismo muscular esquelético. A mTOR é o regulador celular citoplasmático principal para garantir o tamanho das células musculares, a integração da sinalização de nutrientes (por exemplo, aminoácidos), a regulação por fatores de crescimento (por exemplo, insulina e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 IGF-1) e o controle de status de energia muscular (ATP) e por modulação da via AMPK.[13]

Os nutrientes se tornam essenciais no processo de ativação da mTOR, pois alguns aminoácidos específicos são necessários e suficientes para essa sinalização inicial da síntese proteica.[1,13] A mTOR existe como dois complexos proteicos: o complexo mTOR1 e 2 (mTORC1 e mTORC2). O complexo mTORC1 é ativado por aminoácidos e considerado o regulador principal da síntese de proteínas. Após sua ativação, mTORC1 leva a fosforilação e ativação de duas vias de sinalização paralelas envolvidas no controle da transcrição de fatores da síntese proteica: a fosforilação da S6 quinase 1 (S6K1) leva à ativação da proteína ribossômica S6, enquanto a fosforilação do fator de iniciação eucariótico 4E (eIF4E) - proteína de ligação (4EBP1) libera sua inibição da tradução do fator de iniciação eIF-4E, permitindo o início da transcrição e síntese de novas proteínas musculares.[14]

Fatores de crescimento (insulina, IGF-1) estimulam o mTORC1 por um mecanismo bem definido, envolvendo a fosforilação de uma proteína quinase - AKT, permitindo que o pequeno homólogo da GTPase chamado Ras (via Rag) se ligue ao mTORC1 e promova sua atividade quinase. Contudo, fatores de crescimento não podem ativar eficientemente o mTORC1 sem a presença de aminoácidos específicos. [15] **Assim, na presença desses aminoácidos ocorre a ativação do mTORC1 através de um mecanismo independente dos fatores de crescimento, modulando o metabolismo das proteínas através desse estímulo, que deve receber considerável atenção como um tratamento potencial nas condições de perda de massa muscular na UTI.**

Whey protein e leucina

Diante desse contexto, a proteína do soro do leite (whey protein) ganha grande destaque pela sua composição nitrogenada formada por diferentes proporções de ß-lactoglobulinas, α-lactoalbuminas, lactoferrina e imunoglobulinas. Além disso, contém todos os aminoácidos essenciais para a síntese proteica muscular em concentrações mais elevadas do que outras fontes proteicas, como por exemplo as proteínas vegetais. Além disso, é abundante em leucina (14%) e em outros aminoácidos de cadeia ramificada (26%).[16]

O whey protein também é rico em aminoácidos contendo enxofre, como a cisteína e a metionina, que melhoram a função imunológica através da conversão intracelular em glutationa, um potente antioxidante intracelular e, por essa razão, pode favorecer a atividade da glutationa peroxidase, derivado do selênio e cisteína, sendo um antioxidante endógeno que converte peróxidos lipídicos em hidroxiácidos menos prejudiciais, assim controlando o estresse oxidativo celular.[16,17] Outro componente importante é a lactoferrina, presente no whey protein (1%), que tem propriedades antibacterianas e antivirais, com ações na prevenção do crescimento de organismos patogênicos intestinais, na estimulação do sistema imunológico e na regulação no metabolismo do ferro.[18]

Com relação à qualidade proteica, comparando com outras fontes nitrogenadas, o whey protein tem uma maior concentração de leucina e foi demonstrado ter um pico mais rápido e mais efetivo na disponibilidade muscular pós-prandial do que a caseína ou a proteína de soja, embora todas contenham os aminoácidos necessários para estimular a síntese de proteínas musculares.[1,17] Além disso, o whey protein mostrou preservar a massa muscular durante a perda de peso intencional em adultos obesos, pois peptídeos bioativos gerados a partir da sua hidrólise têm estimulado a liberação de vários hormônios intestinais, incluindo colecistocinina, peptídeo YY, polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP-1) e peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) que potencializam a secreção de insulina.[16] Isso pode explicar também a melhor resposta à insulina após a ingestão do whey protein em comparação à caseína ou proteína da soja.

Em doentes críticos, o whey protein facilita a digestão e absorção dos aminoácidos, pois diminui a precipitação e a coagulação de proteínas na cavidade gástrica. Como resultado, o tempo total de esvaziamento gástrico se reduz e a disponibilidade muscular pós-prandial tem concentrações mais elevadas em comparação às outras fontes proteicas. Por isso, são consideradas "proteínas rápidas", pois atingem o jejuno rapidamente, porém, a hidrólise dos peptídeos é mais lenta do que a da caseína, permitindo maior absorção ao longo de todo o comprimento do intestino delgado proximal.[17]

Todavia, o ponto mais importante na administração do whey protein para recuperação da massa muscular está na quantidade de leucina, que é seu principal aminoácido essencial e, cujos carbonos derivados da sua transaminação, são a principal fonte de energia do músculo esquelético.[1,14] Além disso, a leucina estimula a síntese proteica, pela via mTOR e inibe a degradação do músculo esquelético.[1] Recentes estudos demonstram que a leucina diretamente induz o acúmulo de proteína miofibrilar nas células do músculo esquelético e que isso envolve um mecanismo pré-traducional, parcialmente independente da atividade do mTOR.[13]

A leucina modula a síntese e a quebra de proteínas através de dois mecanismos distintos, convergindo na via da 3-fosfatidilinositol quinase (via PI3K-AKT-mTOR). A liberação de insulina estimulada pela leucina, ativa a AKT através do receptor de insulina e de seu substrato (IRS). Contudo, a leucina também pode estimular o mTORC1 através de um mecanismo independente da insulina que envolve a via GTPase relacionada à Ras (Rag). A ativação do mTORC1 estimula a síntese de proteínas através da fosforilação de S6K1 e 4E-BP1 e consequente transcrição de sinalizadores da síntese proteica. A inflamação e estresse oxidativo, comuns durante a perda de massa muscular no doente crítico catabólico, atenuam a ativação de mTORC1, enquanto a ativação crônica de mTORC1 leva à sinalização prejudicada da insulina, devido à resistência periférica

aumentada, através de um loop de feedback negativo da S6K1 e do IRS, podendo ser controlada com uma oferta adequada de leucina, conforme mostrado na **figura3.**

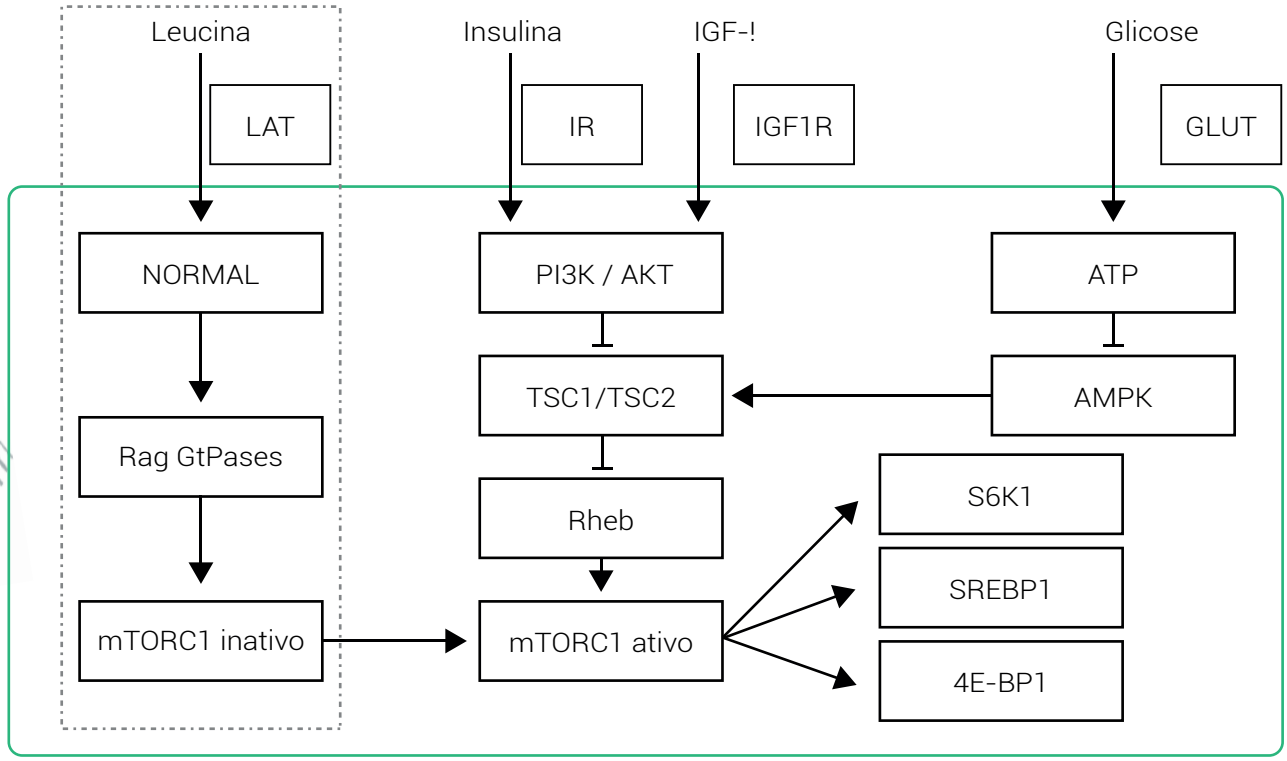

Figura 3. O papel da leucina no metabolismo proteico muscular. Adaptado de Melnik BC, 2012.

Concluindo, o whey protein é a fonte proteica ideal no doente crítico e na fase de recuperação muscular pós-alta da UTI, pois tem boa digestibilidade e tolerância no trato gastrintestinal, além da efetiva cinética de absorção, com rápido esvaziamento gástrico e controle do estresse oxidativo gerado pela doença crítica. Além disso, sua composição em leucina fornece proteção contra a perda de massa muscular durante os estágios iniciais da doença crítica e também reduz a expressão de genes de regulação da perda muscular em longo prazo, fazendo com que a fase de recuperação pós-alta da UTI seja mais efetiva e encurtada com melhor modulação dos mecanismos sinalizadores da síntese proteica no músculo esquelético.

Referências: 1 – Ham DJ, Caldow MK, Lynch GS, Koopman R. Leucine as a treatment for muscle wasting: a critical review. Clin Nutr. 2014;33(6):937-945. **2 -** Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. Lancet Neurol. 2011;10(10):931-941. **3 -** Reintam Blaser A, Preiser JC, Fruhwald S, et al. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: a systematic scoping review and research agenda proposed by the Section of Metabolism, Endocrinology and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care. 2020;24(1):224. **4 -** Mezidi M, Guérin C. Effects of patient positioning on respiratory mechanics in mechanically ventilated ICU patients. Ann Transl Med. 2018;6(19):384. **5 -** Linn DD, Beckett RD, Foellinger K. Administration of enteral nutrition to adult patients in the prone position. Intensive Crit Care Nurs. 2015;31(1):38-43. **6 -** Saez de la Fuente I, Saez de la Fuente J, Quintana Estelles MD, et al. Enteral Nutrition in Patients Receiving Mechanical Ventilation in a Prone Position. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(2):250-255. **7 -** Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA. 2013;310(15):1591-1600. **8 -** Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2003;348(8):683-693. **9 -** Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011;364(14):1293-1304. **10 -** van Gassel RJJ, Baggerman MR, van de Poll MCG. Metabolic aspects of muscle wasting during critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2020;23(2):96-101 **11 -** Toledo DO, Castro MG. Terapia Nutricional em UTI. 1ª. edição. Rio de Janeiro: Ed. Rubio, 2015. **12 -** Wischmeyer PE, Puthucheary Z, San Millán I, Butz D, Grocott MPW. Muscle mass and physical recovery in ICU: innovations for targeting of nutrition and exercise. Curr Opin Crit Care. 2017;23(4):269-278. **13 -** Haegens A, Schols AM, van Essen AL, van Loon LJ, Langen RC. Leucine induces myofibrillar protein accretion in cultured skeletal muscle through mTOR dependent and -independent control of myosin heavy chain mRNA levels. Mol Nutr Food Res. 2012;56(5):741-752. **14 -** Melnik BC. Excessive Leucine-mTORC1-Signalling of Cow Milk-Based Infant Formula: The Missing Link to Understand Early Childhood Obesity. J Obes. 2012;2012:197653. **15 -** Jewell JL, Russell RC, Guan KL. Amino acid signalling upstream of mTOR. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013;14(3):133-139. **16 -** Marik PE. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view. Ann Intensive Care. 2015;5(1):51. **17 -** Abrahão V. Nourishing the dysfunctional gut and whey protein. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(5):480-484. **18 -** Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. Int J Mol Sci. 2017;18(9):1985.

Nutrição até Você
Sempre o melhor cuidado

Loja virtual da Nestlé:
www.nutricaoatevoce.com.br

NHS000327

Nestlé HealthScience

Para mais informações, acesse: www.avantenestle.com.br
Serviço de atendimento ao profissional de saúde 0800-7702461

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde. Proibida a distribuição aos consumidores.