

O Papel da Proteína no Doente Crítico

The Role of Protein in Critically Ill Patients

Daniela Filipa Correia Marques

ORIENTADO POR: Dr.^a Cláudia Salgado

COORIENTADO POR: Prof.^a Doutora Sílvia Pinhão

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2020



Resumo

O doente crítico, internado numa UCI, caracteriza-se por necessitar de cuidados específicos e permanentes, estando associado a diversas patologias. Normalmente estes doentes apresentam um estado hipercatabólico, caracterizado por perda de peso, principalmente de massa magra.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca do impacto que a proteína representa nestes doentes, refletindo sobre as quantidades adequadas, os possíveis tipos de administração e a importância da suplementação de aminoácidos não essenciais e essenciais.

Para isso realizou-se uma pesquisa de dados bibliográficos de artigos recentes e alusivos a esta temática, incidindo sobre as diretrizes científicas existentes.

Embora ainda se verifiquem algumas controvérsias relativamente à quantidade e forma de administração ideais, tendo em conta a evolução da doença crítica, as evidências têm demonstrado benefícios na administração progressiva e gradual de proteína no DC. Torna-se, no entanto, fundamental a realização de mais estudos, de forma a clarificar as dúvidas preexistentes relativamente a esta temática, uma vez que a recuperação e a qualidade de vida destes doentes dependem de uma prática clínica que considere as necessidades nutricionais de cada um.

Palavras-Chave: doente crítico; proteína; energia; terapêutica nutricional; aminoácidos.

Abstract

The critically ill patient, admitted to an ICU, is characterized by the need for specific and permanent care, being associated with several pathologies. Usually these patients have a hypercatabolic state, characterized by weight loss, mainly of lean mass.

The purpose of this work is to elaborate a literature review about the impact that the protein represents in these patients, reflecting on the appropriate amounts, the possible types of administration and the importance of supplementation of non-essential and essential amino acids.

For that, a research was performed in bibliographic references of recent articles related to this theme, focusing on the existing scientific guidelines.

Although there are still some controversies regarding the ideal amount and form of administration, taking into account the evolution of the critical illness, the evidence has demonstrated benefits in the progressive and gradual administration of protein in critically ill patient. However, it is essential to conduct more studies, in order to clarify the pre-existing doubts regarding this theme, since the recovery and quality of life of these patients depend on a clinical practice that considers the nutritional needs of each one of them.

Keywords: critically ill patient; protein, energy; nutrition therapy; amino acids.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

ASPEN: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

BCAA: *Branched-Chain Amino Acids*

DC: Doente Crítico

DGEM: *German Society for Nutritional Medicine*

ESPEN: *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

MODS: *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*

NE: Nutrição Entérica

NP: Nutrição Parentérica

SCCM: *Society of Critical Care Medicine*

SOFA: *Sepsis Related Organ Failure Assessment*

TN: Terapêutica Nutricional

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Metodologia	2
3. Necessidades Nutricionais do DC	2
4. O Papel da Proteína no DC	3
5. Terapêutica Nutricional no DC	7
5.1. Nutrição Entérica e Parentérica	8
6. A Importância dos Aminoácidos no DC	10
6.1. Suplementação de Glutamina	11
6.2. Suplementação de Arginina.....	12
6.3. Suplementação de Leucina	14
7. Conclusão.....	15
8. Agradecimentos	16
9. Referências	17

1. Introdução

Segundo a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), é doente crítico (DC) aquele que desenvolve uma resposta inflamatória intensa, com falência de, pelo menos, um órgão (índice SOFA>4)⁽¹⁾. Caracteriza-se por manifestar uma resposta metabólica intensa, evidenciada pelo hipermetabolismo associado ao catabolismo proteico, com conseqüente perda de massa muscular. DCs podem mesmo perder até 2% por dia do volume muscular, nos primeiros 10 dias de internamento⁽²⁾.

A condição clínica, por si só, predispõe o doente a um maior risco de desnutrição e, por conseqüência, a um pior prognóstico. O fornecimento de quantidades adequadas de energia e proteína através da terapêutica nutricional (TN) é essencial para otimizar a recuperação destes doentes. No entanto, a prática clínica tem demonstrado que a TN nem sempre alcança, com o sucesso desejado, um ponto de equilíbrio entre as respostas proteicas anabólicas e catabólicas, durante o estágio da doença^(3, 4), apesar de vários autores descreverem uma associação positiva entre o aumento do fornecimento proteico e a melhoria do quadro clínico em DCs⁽⁵⁻⁷⁾.

De forma a prevenir e detetar possíveis défices nutricionais é fundamental que, após a realização, por uma equipa multidisciplinar, de um exame completo e explícito da verdadeira situação clínica do doente, se realize, ainda, a avaliação dos parâmetros laboratoriais (perfil glicémico, função hepática e renal, perfil lipídico, ionograma, entre outros), a avaliação e monitorização do gasto energético e, sempre que possível, a avaliação antropométrica com composição corporal⁽⁸⁾.

2. Metodologia

Para a presente revisão temática foi realizada uma pesquisa de referências bibliográficas, utilizando como motor de busca a *Pubmed*, com os seguintes termos de pesquisa: “protein”, “critically ill patients”, “intensive care unit”, “nutrition therapy”, e “amino acids”. Para tal foram selecionados os artigos com maior relevância e, preferencialmente, os mais recentes, tendo sido ainda utilizadas algumas referências pertinentes de outros artigos.

3. Necessidades Nutricionais do DC

O DC sofre de alterações metabólicas específicas que requerem necessidades nutricionais adequadas e individualizadas, sendo o fornecimento nutricional fundamental para a recuperação clínica do doente. De facto, tanto o *subfeeding* como o *overfeeding* associam-se a piores resultados clínicos no DC^(7, 9, 10).

Embora a ASPEN e a SCCM⁽¹¹⁾ defendam que doentes com baixo risco nutricional não necessitem de suporte nutricional especializado na primeira semana de internamento, enquanto que doentes com alto risco nutricional devem receber TN por via entérica nas primeiras 24 a 48 horas após a admissão na UCI, a ESPEN⁽¹²⁾ defende que a TN deve ser considerada para todos os doentes críticos que permaneçam por um período de tempo superior a 48 horas na UCI, devido ao risco de desnutrição.

O método de eleição para avaliar as necessidades energéticas dos doentes críticos é, sem dúvida, a calorimetria indireta (CI), devendo ser o método utilizado sempre que possível⁽¹¹⁻¹³⁾. No entanto, devido à dificuldade em aplicar este método, bem como à falta de pessoal qualificado e ao seu elevado custo,

usam-se mais comumente equações preditivas que permitem estimar o gasto energético em repouso⁽¹³⁾.

Pode inclusivamente recorrer-se a cálculos mais simplistas baseados nas necessidades por quilo de peso corporal (20-25kcal/kg/dia ou 25-30kcal/kg/dia)^(1, 11-13).

No DC devem ser calculadas as necessidades energéticas (com energia proveniente de glícidos e lípidos) e as necessidades proteicas como parâmetros distintos⁽¹²⁾. Isto porque, enquanto que a administração energética elevada parece ser prejudicial para estes doentes, devido à ocorrência de *overfeeding*⁽⁷⁾ e/ou *refeeding*, a administração de quantidades elevadas de proteína parece ter efeitos benéficos, desde que não associada ao *overfeeding*^(12, 14). Na prática clínica parece que a quantidade de proteína fornecida à maioria dos DCs é inferior à perda deste macronutriente⁽¹⁵⁾.

Aquando da avaliação nutricional do DC é fundamental identificar a fase aguda (catabólica) e a fase pós-aguda (anabólica), para permitir uma intervenção nutricional mais específica e adequada⁽¹⁶⁾.

4. O Papel da Proteína no DC

Durante a fase inicial da doença crítica, as vias catabólicas são ativadas, o que origina um maior fluxo de proteínas, de modo a potenciar a produção de mediadores pró-inflamatórios e energia endógena. Com o evoluir da doença crítica, as necessidades anabólicas parecem ficar aumentadas, o que leva a uma maior necessidade de administração de proteína para a síntese proteica⁽¹⁴⁾.

Desta forma, e uma vez que o músculo compreende a maior quantidade de proteínas do organismo, a ingestão insuficiente deste macronutriente face às necessidades diárias, origina um balanço negativo, podendo levar à atrofia muscular esquelética, ao comprometimento do crescimento muscular e ao declínio funcional⁽¹⁵⁾.

A resposta catabólica superior ao anabolismo proteico origina um esgotamento rápido do conteúdo proteico disponível nas células e nos tecidos, o que leva à desnutrição proteica que, num estado mais avançado, está associada a piores resultados clínicos, nomeadamente a alterações musculares graves, má cicatrização de feridas, dependência de ventilação mecânica prolongada, fadiga, disfunção imunológica, incapacidade de manter as atividades diárias e, por fim, a morte^(3, 16). A resposta catabólica pode levar a reduções na massa muscular de até 1kg/dia⁽¹⁷⁾, sendo a perda proteica proporcional à gravidade da doença.

Tendo em conta que as necessidades proteicas aumentam proporcionalmente com a gravidade da doença, as diretrizes gerais e atuais na prática clínica recomendam que seja fornecido diariamente 0,8 a 1,2g/kg de proteína⁽²⁷⁾ para doentes com doenças leves a moderadas e 1,2 a 2,5g/kg de proteína para DCs^(11, 28).

Vários estudos têm demonstrado que a administração proteica de forma progressiva e gradual parece beneficiar o quadro clínico do DC^(12, 18), nomeadamente: uma quantidade reduzida e progressiva nos primeiros três dias após admissão na UCI (<0,8g/kg/dia); do terceiro ao quinto dia administrar 0,8 a 1,2g/kg/dia; após o quinto dia assegurar uma quantidade mais elevada (>1,2g/kg/dia)⁽¹⁴⁾. No período posterior à saída da UCI parece ser benéfico administrar 1,5 a 2,0g/kg/dia e após a alta hospitalar 2,0 a 2,5g/kg/dia, uma

vez que, no período pós-UCI, a administração de quantidades elevadas de proteína parece contribuir para melhorar a recuperação da massa muscular, evitar mais perdas, e conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida do doente⁽⁸⁾.

Alguns autores vieram corroborar estas evidências, tais como: *Weijs et al.* que revelaram que doentes críticos internados com uma ingestão proteica de cerca de 1,2 a 1,5g/kg/dia, ao quarto dia de internamento, reduziram a mortalidade em 28 dias⁽¹⁹⁾; *Leverve et al.* demonstraram que doentes que receberam maior quantidade de aminoácidos (>0,7g/kg/dia) apresentaram maior taxa de sobrevivência⁽²⁰⁾; da mesma forma, outros estudos evidenciaram uma melhoria clínica proporcionalmente dependente da quantidade de proteína administrada, nomeadamente, menor taxa de mortalidade^(6, 7, 10, 23-25), menor número de infecções⁽²⁶⁾ e maior número de dias de internamento sem necessidade de ventilação mecânica⁽²⁵⁾.

As diretrizes da ESPEN, por sua vez, referem que o aporte proteico no DC deve garantir uma administração progressiva de 1,3g/kg/dia de proteína⁽¹²⁾.

No entanto, em estudos randomizados controlados, as evidências são menos conclusivas. Alguns estudos realizados demonstraram que a administração de quantidades elevadas de aminoácidos melhorou a “performance” muscular, mas não diminuiu a taxa de mortalidade nem o tempo de internamento^(27, 29).

Além da escolha da quantidade adequada a fornecer, o tipo de proteína é de extrema importância, pois sabe-se que a síntese proteica muscular depende da quantidade e do tipo de proteína ingerida. De facto, as proteínas apresentam capacidades díspares no que toca à estimulação da síntese proteica,

nomeadamente a proteína do soro de leite (rica em leucina) parece aumentar mais a síntese muscular face à proteína de soja ou caseína⁽²¹⁻²³⁾.

Relativamente ao tipo de proteína a administrar, embora alguns estudos indiquem não haver evidência de que as fórmulas comerciais pré-digeridas ou hidrolisadas, fornecidas pela via entérica, sejam melhor toleradas comparativamente aos alimentos com proteína intacta^(8, 24), outros estudos demonstram que a proteína hidrolisada parece melhorar o esvaziamento e a absorção gástrica^(23, 25).

No que toca ao momento de administração, existe um forte consenso no fornecimento de quantidades proteicas elevadas (>1,2g/kg/dia) na fase tardia da doença crítica, mais especificamente, na fase de recuperação, na qual a capacidade de potenciar a síntese de proteínas musculares está aumentada^(8, 26).

No entanto, relativamente à fase inicial da doença, existem ainda algumas opiniões controversas. Enquanto que alguns estudos observaram que a administração precoce de proteínas de cerca de 1,2g/kg/dia ou a administração de, pelo menos, 80% das necessidades proteicas estava associada a uma melhor sobrevivência em doentes não sépticos e não alimentados excessivamente, comparativamente à administração tardia^(6, 7, 27, 28), o estudo retrospectivo do PROTINVENT demonstrou que doentes tratados com elevadas doses de proteína (>1,2g/kg/dia) nos primeiros três dias de internamento sofreram um aumento da mortalidade⁽¹⁴⁾. Contudo, também foi analisado que doentes tratados com doses baixas de proteína (<0,8g/kg/dia) revelaram uma mortalidade superior em 6 meses⁽¹⁴⁾. É de salientar que estes resultados podem ser influenciados pela patologia clínica do DC.

Embora os avanços da medicina nas UCIs tenham resultado em reduções anuais da mortalidade hospitalar, muitos dos sobreviventes dessas unidades são admitidos em unidades de reabilitação ou lares de idosos, com o comprometimento da sua qualidade de vida ^(8, 29).

5. Terapêutica Nutricional no DC

A via oral deve ser sempre a via preferencial para alimentar doentes que apresentem condições para o fazer, desde que seja possível assegurar pelo menos 70% das suas necessidades, desde o terceiro ao sétimo dia de internamento, sem risco de vômitos e/ou aspiração⁽¹²⁾. No entanto, geralmente o DC não é capaz de se alimentar autonomamente por um período de tempo que pode ir de dias a vários meses. Desta forma, é essencial recorrer à TN, administrando os nutrientes por via entérica, recorrendo a sondas para o efeito, e/ou parentérica, pois, caso contrário, resultará num défice energético que rapidamente contribuirá para a perda de massa magra, associada a um mau prognóstico clínico⁽⁴¹⁾. A administração de nutrientes deve estar direcionada para atingir no mínimo 70% do gasto energético em repouso, mas nunca ultrapassando os 100%⁽¹²⁾.

A via entérica deve ter em vista o alcance das necessidades de energia/proteína, de forma lenta e progressiva ao longo de 48 horas^(11, 30), evitando-se, assim, uma carga nutricional excessiva nesta fase. Importa salientar que, independentemente da via de administração, deve evitar-se fornecer nutrientes em quantidades excessivas na fase inicial da doença crítica, tendo em conta a produção de energia endógena, de modo a evitar o *overfeeding*⁽³¹⁾.

5.1. *Nutrição Entérica e Parentérica*

Ensaio clínicos randomizados demonstraram que, nos DCs, a NE precoce está associada à redução da mortalidade e de infecções, contrariamente à sua administração tardia^(11, 32). Contudo, o conceito de nutrição precoce permanece discutível e vários autores apontam que pode variar entre três a sete dias⁽³²⁾.

Embora a NE seja o método eleito para nutrir os DCs, as evidências indicam que a NE precoce é dificultada pelo atraso no esvaziamento gástrico ou pela disfunção gastrointestinal^(27, 33, 34). Normalmente, quando se opta unicamente pela via entérica, a energia administrada não atinge as necessidades calculadas, o que resulta numa associação negativa face à taxa de mortalidade, tempo de internamento e complicações infecciosas⁽³⁵⁻³⁷⁾. Razão pela qual alguns autores defendem que a suplementação através da NP deve ser iniciada quando a NE não atinge 60% das necessidades energéticas, durante os primeiros três dias de internamento na UCI, de modo a atingir um máximo de 100% dessas necessidades^(1, 12).

Relativamente à NE precoce vs. tardia, estudos mais antigos que abrangeram DCs e não críticos, demonstraram uma redução de complicações infecciosas com a administração de NE precoce. Contudo, estudos mais recentes não têm revelado diferenças quanto ao momento de administração da NE⁽¹²⁾.

Os benefícios da NE em DCs incluem a manutenção da integridade estrutural e funcional do intestino, a redução de complicações infecciosas e redução do tempo de internamento hospitalar e da taxa de mortalidade^(11, 30, 38).

O estudo EPaNIC⁽³⁹⁾ e o estudo realizado por *Casaer et al.*⁽⁴⁰⁾, demonstraram que a administração tardia de NP (uma semana após o início da doença crítica), estava associada a uma recuperação mais rápida e a menor número de

complicações, enquanto que a precoce estava associada ao aumento da morbidade, aumento do tempo de internamento na UCI, maior dependência de ventilação mecânica e aumento da taxa de infeção. Um outro estudo que avaliou os benefícios da NP precoce (nas primeiras horas após a admissão na UCI), em DCs com contra-indicações para a NE, revelou que a mesma não promove melhorias no quadro clínico⁽⁴¹⁾.

Por outro lado, *Heidegger et al.* evidenciaram que a administração de NP juntamente com a NE estava associada a uma diminuição do desenvolvimento de infeções tardias, comparativamente à NE isolada⁽⁴²⁾.

Perante estes factos, parece haver evidência científica de que a NE está associada a menores complicações infecciosas e a menor tempo de internamento na UCI^(43, 44). Além disso, estudos demonstraram que a NE é vantajosa em doentes traumatizados⁽⁴⁵⁾, não havendo, no entanto, uma evidência tão robusta para doentes com sépsis⁽⁴⁶⁾. Relativamente à NP, é importante realçar que, embora muitos dos estudos realizados revelem evidências contrastantes, de um modo geral parece perceptível e conclusiva a ausência de qualquer benefício em fornecer NP nas primeiras horas após admissão na UCI^(32, 41).

Apesar destes resultados, as novas diretrizes recomendam que, em doentes com alto risco nutricional com contra-indicações para instituir NE, se deve administrar a NP no imediato, exceto em doentes com sépsis^(11, 12).

Além disso, a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM)^(11, 47) recomendam que se recorra à NP suplementar somente após sete a dez dias de internamento, seja em doentes com baixo ou elevado risco nutricional, caso não se tenha atingido mais de 60%

das necessidades energéticas e proteicas do doente por via entérica. Da mesma forma, a ESPEN e resultados de algumas meta-análises não aconselham o recurso à NP precoce, ou seja, antes do sétimo dia de internamento, visto existir um risco aumentado de morbidade infecciosa, fruto do *overfeeding*^(8, 12, 43).

No que diz respeito à forma de administração da NE, a ESPEN⁽¹²⁾ defende que esta deve ser administrada de forma contínua, comparativamente à administração em bólus, uma vez que a contínua demonstrou alguns benefícios, como a redução significativa de complicações intestinais (diarreia) e o alcance das necessidades nutricionais de forma mais rápida e eficaz; por sua vez, a administração em bólus parece não trazer qualquer benefício ao DC. Além disso, ambos os métodos parecem atingir o mesmo objetivo nutricional, sem potenciar eventuais efeitos colaterais. Por outro lado, parece evidente que a administração em bólus fornece um maior estímulo para a síntese proteica^(16, 48).

6. A Importância dos Aminoácidos no DC

Na doença crítica, a oferta reduzida de aminoácidos provenientes da dieta, bem como as necessidades aumentadas dos mesmos, potencia a degradação de proteínas musculares. Desta forma, estudos têm demonstrado que uma dieta enriquecida em proteína e/ou aminoácidos aumenta a síntese proteica, melhorando, assim, o balanço proteico perante situações de hipercatabolismo associado à doença^(49, 50).

É sabido que os aminoácidos não essenciais são sintetizados de novo, pelo que não dependem da sua ingestão alimentar, mas os aminoácidos essenciais têm que ser obtidos através da dieta. É também facto que alguns aminoácidos não essenciais podem tornar-se essenciais perante situações de stresse e alterações

metabólicas, como o catabolismo. Assim, além da quantidade, o tipo de proteína/aminoácidos também se revela importante e fulcral no tratamento de DCs.

6.1. Suplementação de Glutamina

A glutamina é o aminoácido livre não essencial mais abundante no organismo^(35, 51), sendo o principal combustível metabólico das células do sistema imunitário⁽⁵²⁾. A sua síntese ocorre predominantemente no músculo-esquelético, pelo que baixos níveis estão associados a perda de massa muscular e, conseqüentemente, a um mau prognóstico em doenças críticas, razão pela qual é rotulada de aminoácido “condicionalmente essencial”. Isto levou à hipótese de que a suplementação em glutamina originaria melhores resultados clínicos, nomeadamente, diminuição do risco de infeção, redução do tempo de permanência em ambiente hospitalar e menor risco de morte^(35, 52, 53). Contudo, em alguns casos, essa suplementação pode agravar ainda mais o quadro clínico ao invés de beneficiar.

Enquanto que alguns autores defendem que, no DC, tanto a baixa como a alta concentração plasmática de glutamina estão associadas a situações clínicas menos favoráveis⁽⁵⁴⁾ ou até mesmo ao aumento da taxa de mortalidade^(53, 55, 56), outros defendem não existir uma forte ligação entre mortalidade e os níveis de glutamina⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Por outro lado, *Wischmeyer et al.* concluíram que a suplementação com glutamina foi eficaz na redução da taxa de mortalidade hospitalar e do tempo de internamento⁽⁶⁰⁾.

Alguns estudos randomizados colocaram em análise a segurança e a eficácia da suplementação de glutamina em doentes críticos, entre eles, o estudo REDOX⁽⁶¹⁾

e o estudo SIGNET⁽⁶²⁾. O primeiro demonstrou não haver qualquer melhoria clínica com a administração de elevadas quantidades de glutamina, tendo ainda sido associada a um aumento da mortalidade em 28 dias; o segundo evidenciou que a administração de baixas doses deste aminoácido não contribuiu para aumentar a taxa de mortalidade ou a incidência de infeção.

Assim, algumas entidades como a ESPEN⁽¹²⁾, a ASPEN⁽¹¹⁾ e a DGEM⁽⁶³⁾ não recomendam a suplementação de glutamina em todos os doentes críticos.

A suplementação diária de glutamina não deve exceder 0,5g/kg de peso corporal^(60, 64) nem exceder 30% da quantidade de azoto⁽⁶⁴⁾; além disso, não deve ser efetuada no início da fase aguda da doença crítica⁽⁶⁰⁾ nem administrada juntamente com suporte nutricional completo⁽⁶⁵⁾.

Apesar dos dados atuais serem ainda muito escassos, parece haver evidência de que os doentes queimados talvez sejam os únicos a beneficiar significativamente da suplementação com glutamina, observando-se uma redução da mortalidade, da mortalidade infecciosa e do tempo de internamento hospitalar^(56, 66).

6.2. Suplementação de Arginina

A arginina torna-se um aminoácido essencial perante doenças críticas, como no caso de sépsis, queimaduras e traumas⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾, desempenhando um papel fundamental no sistema imunológico^(70, 71).

No que diz respeito a doentes com sépsis, alguns estudos demonstraram efeitos negativos e prejudiciais da suplementação deste aminoácido, bem como um aumento na taxa de mortalidade⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Contudo, estudos mais recentes com este tipo de doentes suplementados não revelaram efeitos adversos⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾.

Segundo as diretrizes da ASPEN, é recomendada a administração de fórmulas entéricas, suplementadas com arginina, ácidos nucleicos, ómega-3 e

antioxidantes, a doentes que tenham sofrido traumas ou queimaduras ou a doentes no pós-operatório⁽¹¹⁾. Por outro lado, não recomenda a administração de arginina a doentes com sépsis, devido à falta de consistência quanto ao benefício ou devido à ausência de conhecimento quanto à sua segurança e comprometimento da saúde em DCs⁽¹¹⁾.

Preiser et al. verificaram que a arginina suplementada por via entérica é imediatamente absorvida e metabolizada, potenciando assim a cicatrização de feridas⁽⁷⁹⁾. Outros estudos evidenciaram que a suplementação deste aminoácido melhora a cicatrização de feridas após traumas e choques hemorrágicos^(80, 81). Os benefícios da suplementação nutricional via entérica, com fórmulas enriquecidas em arginina, têm sido mais evidentes e significativos em doentes cirúrgicos, sendo que no pós-operatório podem contribuir para diminuir a taxa de complicações infecciosas e o tempo de internamento hospitalar^(35, 82, 83).

O conhecimento atual permite afirmar que a arginina, disponível nas fórmulas comerciais, parece ser benéfica e segura para o doente⁽⁸⁴⁾, mas a quantidade adequada a administrar num DC é difícil de determinar pelo seu estado inflamatório e também porque as fórmulas comerciais existentes são compostas por outros nutrientes, cujas interações ainda não foram devidamente estudadas.

Radrizzani et al.⁽⁸⁵⁾ compararam a administração de arginina por via entérica com a parentérica em DCs e evidenciou que a NE parece ser benéfica neste tipo de doentes, devendo recorrer-se à NP somente quando a NE não é possível e/ou eficaz. Apesar desta evidência, embora ainda não existam estudos específicos quanto à quantidade, taxa ou métodos de administração, a suplementação de arginina por NP parece ser igualmente segura^(71, 82, 86).

Quanto à toma deste aminoácido por via oral e isolado, parece associar-se a alterações intestinais, como diarreia⁽⁸⁷⁾.

6.3. Suplementação de Leucina

Os estudos apontam que principalmente, se não exclusivamente, a leucina é que desencadeia e potencia a ativação da síntese proteica muscular, além de ser um substrato para a síntese de proteínas⁽⁸⁸⁾. Além disso, verifica-se que a proteína do soro de leite desencadeia uma resposta superior na estimulação da síntese proteica muscular, face a outras proteínas, como a caseína e a soja⁽²¹⁻²³⁾.

Quando comparada à caseína, a proteína do soro de leite parece promover o esvaziamento gástrico⁽²⁵⁾. Além disso, DCs quando suplementados com esta proteína, face à caseína⁽⁸⁹⁾, revelaram concentrações aumentadas de todos os aminoácidos essenciais após dois dias, especialmente de leucina e os restantes BCAA's⁽²⁷⁾.

Embora alguns autores tenham observado uma ineficácia por parte da suplementação de BCAA's em vários doentes críticos⁽⁹⁰⁾, *De Bandt e Cynober*⁽⁹¹⁾ revelam que, na prática clínica, observam-se mais frequentemente resultados positivos com a administração de soluções de aminoácidos, contendo uma maior proporção de leucina, uma vez que este aminoácido parece apresentar propriedades anabólicas e/ou anti-catabólicas, potenciando, assim, a síntese proteica muscular e reduzindo o catabolismo proteico.

De igual modo, em idosos institucionalizados a suplementação com leucina, duas vezes ao dia, melhorou o estado nutricional, a função muscular e o desempenho físico⁽⁹²⁾. No entanto, este tipo de suplemento ainda não foi estudado em doentes críticos desta faixa etária.

O limite superior de ingestão segura para a leucina em indivíduos saudáveis é de 0,53g/kg/dia⁽⁹³⁾. Contudo, não existe uma recomendação segura da administração de leucina em doentes críticos, devido à escassez de estudos.

7. Conclusão

Tendo em conta as evidências científicas atuais, torna-se fulcral a realização de mais estudos, com vista a esclarecer as demais incertezas quanto à administração proteica nos DCs. É importante ressaltar a dificuldade de delinear recomendações nutricionais para este tipo de doentes, devido à panóplia de patologias associadas, às diferentes alterações metabólicas desencadeadas ao longo do tempo de internamento numa UCI, que fazem do DC um doente bastante instável e imprevisível.

Relativamente à proteína, apesar de ainda não estar definida a quantidade e o momento ideais para a sua administração nestes doentes, muitos estudos observacionais têm demonstrado melhorias no quadro clínico com o fornecimento de elevadas quantidades deste macronutriente. A avaliação e intervenção nutricionais são da responsabilidade do Nutricionista que, ao implementar a terapêutica nutricional mais adequada a cada doente, irá determinar a quantidade necessária de proteína e de aminoácidos, bem como a via de administração.

A melhoria do estado nutricional poderá contribuir para um melhor prognóstico do DC, daí ser fundamental implementar um suporte nutricional adequado e devidamente capaz de colmatar os défices nutricionais, associado a uma abordagem multidisciplinar.

8. Agradecimentos

Após a conclusão deste trabalho, impõe-se o reconhecimento a quem contribuiu de forma crucial para a sua concretização:

À Prof.^a Doutora Sílvia Pinhão, pela disponibilidade, pelas valiosas sugestões e esclarecimentos transmitidos ao longo de todo este processo.

À Dr.^a Cláudia Salgado, por todo o apoio, espírito crítico, incentivo e preocupação demonstrados.

9. Referências

1. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2009; 28(4):387-400.
2. Puthuchery ZA, McPhail MJW, Hart N. Acute Muscle Wasting Among Critically Ill Patients—Reply. *JAMA*. 2014; 311(6):622-23.
3. Ochoa Gautier JB, Martindale RG, Rugeles SJ, Hurt RT, Taylor B, Heyland DK, et al. How Much and What Type of Protein Should a Critically Ill Patient Receive? *Nutrition in Clinical Practice*. 2017; 32(15):6S-14S.
4. van Zanten ARH, Petit L, De Waele J, Kieft H, de Wilde J, van Horsen P, et al. Very high intact-protein formula successfully provides protein intake according to nutritional recommendations in overweight critically ill patients: a double-blind randomized trial. *Critical Care*. 2018; 22(1):156.
5. Hoffer LJ, Bistrain BR. What is the best nutritional support for critically ill patients? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014; 3(4):172-74.
6. Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016; 40(1):45-51.
7. Weijs PJM, Looijaard WGPM, Beishuizen A, Girbes ARJ, 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. *Critical Care*. 2014; 18(6):701.

8. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Critical Care*. 2019; 23(1):368.
9. Wang CY, Huang CT, Chen CH, Chen MF, Ching SL, Huang YC. Optimal Energy Delivery, Rather than the Implementation of a Feeding Protocol, May Benefit Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. *Nutrients*. 2017; 9(5)
10. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Critical Care*. 2016; 20(1):367.
11. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. 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 Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2016; 40(2):159-211.
12. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019; 38(1):48-79.
13. Ndahimana D, Kim E-K. Energy Requirements in Critically Ill Patients. *Clin Nutr Res*. 2018; 7(2):81-90.
14. Koekkoek WAC, van Setten CH, Olthof LE, Kars JCN, van Zanten ARH. Timing of PROTEin INTake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clinical Nutrition*. 2019; 38(2):883-90.

15. Deer RR, Volpi E. Protein Requirements in Critically Ill Older Adults. *Nutrients*. 2018; 10(3):378.
16. Batt J, Dos Santos CC, Herridge MS. Muscle Injury During Critical Illness. *JAMA*. 2013; 310(15):1569-70.
17. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*. 2013; 310(15):1591-600.
18. Koekkoek WAC, van Zanten ARH. Primum non nocere in early nutrition therapy during critical illness: Balancing the pros and cons of early very high protein administration. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2019; 38(4):1963-64.
19. Weijs PJM, Stapel SN, de Groot SDW, Driessen RH, de Jong E, Girbes ARJ, et al. Optimal Protein and Energy Nutrition Decreases Mortality in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012; 36(1):60-68.
20. Leverve X, Guignier M, Carpentier F, Serre JC, Caravel JP. Effect of parenteral nutrition on muscle amino acid output and 3-methylhistidine excretion in septic patients. *Metabolism*. 1984; 33(5):471-77.
21. Burd NA, Yang Y, Moore DR, Tang JE, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Greater stimulation of myofibrillar protein synthesis with ingestion of whey protein isolate v. micellar casein at rest and after resistance exercise in elderly men. *British Journal of Nutrition*. 2012; 108(6):958-62.
22. Pennings B, Boirie Y, Senden JM, Gijsen AP, Kuipers H, van Loon LJ. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than

do casein and casein hydrolysate in older men. *The American journal of clinical nutrition*. 2011; 93(5):997-1005.

23. Koopman R, Crombach N, Gijsen AP, Walrand S, Fauquant J, Kies AK, et al. Ingestion of a protein hydrolysate is accompanied by an accelerated in vivo digestion and absorption rate when compared with its intact protein. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 90(1):106-15.

24. van Zanten ARH, Elke G. Hydrolysed protein enteral nutrition is not superior to polymeric whole protein feeding with regard to gastrointestinal feeding tolerance and feeding adequacy. *Critical Care*. 2017; 21(1):232.

25. Meyer R, Foong R-XM, Thapar N, Kritas S, Shah N. Systematic review of the impact of feed protein type and degree of hydrolysis on gastric emptying in children. *BMC Gastroenterology*. 2015; 15(1):137.

26. Heyland DK, Stapleton R, Compher C. Should We Prescribe More Protein to Critically Ill Patients? *Nutrients*. 2018; 10(4):462.

27. Looijaard WGPM, Denneman N, Broens B, Girbes ARJ, Weijs PJM, Oudemans-van Straaten HM. Achieving protein targets without energy overfeeding in critically ill patients: A prospective feasibility study. *Clinical Nutrition*. 2019; 38(6):2623-31.

28. Bendavid I, Zusman O, Kagan I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Early Administration of Protein in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2019; 11(1):106.

29. Preiser J-C. High protein intake during the early phase of critical illness: yes or no? *Critical Care*. 2018; 22(1):261.

30. Preiser J-C, van Zanten ARH, Berger MM, Biolo G, Casaer MP, Doig GS, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Critical Care*. 2015; 19(1):35.
31. Fraipont V, Preiser J-C. Energy Estimation and Measurement in Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013; 37(6):705-13.
32. 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 medicine*. 2017; 43(9):1239-56.
33. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou J-B, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *The Lancet*. 2018; 391(10116):133-43.
34. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Holloway RH. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two? *Crit Care Med*. 2007; 35(11):2561-67.
35. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the Acute Phase of Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(13):1227-36.
36. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux Rn M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition*. 2005; 24(4):502-09.
37. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: Depends on how you slice the cake!*. *Crit Care Med*. 2011; 39(12):2619-26.

38. McClave SA, Martindale RG, Rice TW, Heyland DK. Feeding the Critically Ill Patient. *Crit Care Med.* 2014; 42(12):2600-10.
39. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013; 187(3):247-55.
40. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *The New England journal of medicine.* 2011; 365(6):506-17.
41. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, et al. Early Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients With Short-term Relative Contraindications to Early Enteral Nutrition: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2013; 309(20):2130-38.
42. 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 randomised controlled clinical trial. *The Lancet.* 2013; 381(9864):385-93.
43. Elke G, van Zanten ARH, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care.* 2016; 20(1):117.
44. McClave SA, Heyland DK. The Physiologic Response and Associated Clinical Benefits From Provision of Early Enteral Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice.* 2009; 24(3):305-15.

45. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury*. 2011; 42(1):50-56.
46. Weijs PJM, Cynober L, DeLegge M, Kreymann G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2014; 18(6):591-91.
47. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. 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.). *Crit Care Med*. 2016; 44(2):390-438.
48. Patel JJ, Rosenthal MD, Heyland DK. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2018; 21(2):116-20.
49. de Betue CT, van Waardenburg DA, Deutz NE, van Eijk HM, van Goudoever JB, Luiking YC, et al. Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*. 2011; 96(9):817-22.
50. Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, Duggan CP, Heyland DK. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study¹. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 102(1):199-206.
51. Martins P. Glutamine in critically ill patients: is it a fundamental nutritional supplement? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28(2):100-03.

52. Coëffier M, Déchelotte P. The Role of Glutamine in Intensive Care Unit Patients: Mechanisms of Action and Clinical Outcome. *Nutrition Reviews*. 2005; 63(2):65-69.
53. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive care medicine*. 2001; 27(1):84-90.
54. Smedberg M, Grass JN, Pettersson L, Norberg Å, Rooyackers O, Wernerman J. Plasma glutamine concentration after intensive care unit discharge: an observational study. *Critical Care*. 2014; 18(6):677.
55. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2012; 122(12):591-7.
56. van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2015; 19(1):294.
57. Pérez-Bárcena J, Marsé P, Zabalegui-Pérez A, Corral E, Herrán-Monge R, Gero-Escapa M, et al. A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. *Intensive care medicine*. 2014; 40(4):539-47.
58. Ling HH, Pan Y-P, Fan C-W, Tseng W-K, Huang J-S, Wu T-H, et al. Clinical Significance of Serum Glutamine Level in Patients with Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2019; 11(4):898.
59. Tsujimoto T, Shimizu K, Hata N, Takagi T, Uejima E, Ogura H, et al. Both high and low plasma glutamine levels predict mortality in critically ill patients. *Surgery Today*. 2017; 47(11):1331-38.

60. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Critical care (London, England)*. 2014; 18(2):R76.
61. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A Randomized Trial of Glutamine and Antioxidants in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(16):1489-97.
62. Andrews PJD, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ*. 2011; 342:d1542.
63. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, Adolph M, Felbinger TW, Graf T, et al. Clinical Nutrition in Critical Care Medicine - Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM). *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019; 33:220-75.
64. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017; 17:75-85.
65. Heyland DK, Dhaliwal R. Role of Glutamine Supplementation in Critical Illness Given the Results of the REDOXS Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013; 37(4):442-43.
66. Tan HB, Danilla S, Murray A, Serra R, El Dib R, Henderson TOW, et al. Immunonutrition as an adjuvant therapy for burns. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(12)

67. Pribis JP, Zhu X, Vodovotz Y, Ochoa JB. Systemic Arginine Depletion After a Murine Model of Surgery or Trauma. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012; 36(1):53-59.
68. Morris Jr SM. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 157(6):922-30.
69. Zhou M, Martindale RG. Arginine in the Critical Care Setting. *The Journal of nutrition*. 2007; 137(6):1687S-92S.
70. Morris SM, Jr. Arginases and arginine deficiency syndromes. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2012; 15(1):64-70.
71. Morris CR, Hamilton-Reeves J, Martindale RG, Sarav M, Ochoa Gautier JB. Acquired Amino Acid Deficiencies: A Focus on Arginine and Glutamine. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017; 32(1S):30S-47S.
72. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intensive care medicine*. 2003; 29(5):834-40.
73. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should Immunonutrition Become Routine in Critically Ill Patients? A Systematic Review of the Evidence. *JAMA*. 2001; 286(8):944-53.
74. López A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock*. *Crit Care Med*. 2004; 32(1):21-30.

75. Tadié J-M, Cynober L, Peigne V, Caumont-Prim A, Neveux N, Gey A, et al. Arginine administration to critically ill patients with a low nitric oxide fraction in the airways: a pilot study. *Intensive care medicine*. 2013; 39(9):1663-65.
76. Luiking Yvette C, Poeze M, Deutz Nicolaas E. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability. *Clinical Science*. 2014; 128(1):57-67.
77. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NE. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *The American journal of clinical nutrition*. 2008; 89(1):142-52.
78. Kao Christina C, Bandi V, Guntupalli Kalpalatha K, Wu M, Castillo L, Jahoor F. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clinical Science*. 2009; 117(1):23-30.
79. Preiser J-C, Berré J, Van Gossum A, Cynober L, Vray B, Carpentier Y, et al. Metabolic Effects of Arginine Addition to the Enteral Feeding of Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2001; 25(4):182-87.
80. Debats IJG, Wolfs TGAM, Gotoh T, Cleutjens JPM, Peutz-Kootstra CJ, van der Hulst RRWJ. Role of arginine in superficial wound healing in man. *Nitric Oxide*. 2009; 21(3):175-83.
81. Shi HP, Wang SM, Zhang GX, Zhang YJ, Barbul A. Supplemental l-arginine enhances wound healing following trauma/hemorrhagic shock. *Wound Repair and Regeneration*. 2007; 15(1):66-70.
82. Rosenthal MD, Carrott PW, Patel J, Kiraly L, Martindale RG. Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy. *The Journal of nutrition*. 2016; 146(12):2594S-600S.

83. Stechmiller JK, Childress B, Porter T. Arginine Immunonutrition in Critically Ill Patients: A Clinical Dilemma. *American Journal of Critical Care*. 2004; 13(1):17-23.
84. Mazaki T, Ishii Y, Murai I. Immunoenhancing Enteral and Parenteral Nutrition for Gastrointestinal Surgery: A Multiple-treatments Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2015; 261(4):662-69.
85. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, Zanforlin G, et al. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive care medicine*. 2006; 32(8):1191-98.
86. Rosenthal MD RC, Patel J, Jordan J, Go K, et al. . Arginine in the Critically Ill: Can we Finally Push Past the Controversy? *International Journal of Critical Care and Emergency Medicine*. 2016; 2:017(2)
87. Evans RW, Fernstrom JD, Thompson J, Morris SM, Kuller LH. Biochemical responses of healthy subjects during dietary supplementation with L-arginine. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2004; 15(9):534-39.
88. Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008; 11(3):222-26.
89. Vermeulen MAR, van Stijn MFM, Visser M, Lemmens SMP, Houdijk APJ, van Leeuwen PAM, et al. Taurine Concentrations Decrease in Critically Ill Patients With Shock Given Enteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016; 40(2):264-72.

90. Phillips SM, Dickerson RN, Moore FA, Paddon-Jones D, Weijs PJM. Protein Turnover and Metabolism in the Elderly Intensive Care Unit Patient. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017; 32(1S):112S-20S.
91. De Bandt J-P, Cynober L. Therapeutic Use of Branched-Chain Amino Acids in Burn, Trauma, and Sepsis. *The Journal of nutrition*. 2006; 136(1):308S-13S.
92. Rondanelli M, Opizzi A, Antoniello N, Boschi F, Iadarola P, Pasini E, et al. Effect of essential amino acid supplementation on quality of life, Amino acid profile and strength in institutionalized elderly patients. *Clinical Nutrition*. 2011; 30(5):571-77.
93. Cynober L, Bier DM, Kadowaki M, Morris SM, Jr, Renwick AG. A Proposal for an Upper Limit of Leucine Safe Intake in Healthy Adults. *The Journal of nutrition*. 2012; 142(12):2249S-50S.

