

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MITOCONDRIAL EM LINFÓCITOS E TERAPIA
NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO DO HOSPITAL
CONCEIÇÃO DE PORTO ALEGRE**

THALIA FAVRETTO

Porto Alegre
2021

THALIA FAVRETTO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MITOCONDRIAL EM LINFÓCITOS E TERAPIA
NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO DO HOSPITAL
CONCEIÇÃO DE PORTO ALEGRE**

Trabalho de conclusão de graduação
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito parcial para obtenção do grau
de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Luis Valmor Cruz Portela

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Favretto, Thalia
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MITOCONDRIAL EM LINFÓCITOS E
TERAPIA NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO DO
HOSPITAL CONCEIÇÃO DE PORTO ALEGRE / Thalia Favretto.
-- 2021.
55 f.
Orientador: Luis Valmor Cruz Portela.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2021.

1. Sepsis. 2. Choque séptico. 3. Mitocôndria. 4.
Terapia nutricional. I. Portela, Luis Valmor Cruz,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MITOCONDRIAL EM LINFÓCITOS E TERAPIA
NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO DO HOSPITAL
CONCEIÇÃO DE PORTO ALEGRE**

Trabalho de conclusão de graduação apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Carolina Guerini

Prof^ª. Dr^ª. Lisiane de Oliveira Porciúncula

Orientador - Prof. Dr. Luis Valmor Cruz Portela

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha nonna, Nair Maria Favretto, mulher que me ensinou a ser forte, resiliente e justa como ela. Um dia prometi lutar pelos meus sonhos assim como você lutou por mim, sei que está me olhando incansavelmente de onde estiver.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais pela vida, pelo exemplo e pelo incentivo diário para que me tornasse a minha melhor versão. Sem vocês eu não teria um propósito.

Agradeço a minha irmã por ser minha maior incentivadora, és um exemplo de mulher. Obrigada por nunca soltar a minha mão.

Agradeço ao meu namorado pela paciência e por estar sempre presente em cada momento importante da minha vida.

Agradeço a Aline por todo amor, todo companheirismo, suporte e principalmente por sempre acreditar em mim e no meu potencial.

Agradeço ao restante da minha família e amigos pelo suporte e apoio.

Agradeço ao meu orientador e professor Luis Valmor Cruz Portela por ter se tornado meu segundo pai, por todos os ensinamentos e principalmente pelo acolhimento em momentos difíceis que passei ao longo da graduação. Obrigada por sempre me tratar como família. E agora, obrigada por ter me orientado com maestria, como você sempre faz.

Agradeço a Professora Zilda por servir de exemplo a tantos estudantes de nutrição e nutricionistas, me sinto honrada por ter você como parte da minha formação

Agradeço ao Wagner Nedel por ter disponibilizado seu tempo e suporte para auxiliar com o andamento do trabalho.

Agradeço ao Afonso Kopczynski Carvalho por sua dedicação e apoio para realizar meu trabalho e principalmente por ser um grande amigo.

Agradeço ao Nathan Strogulski pelo auxílio e por dedicar seu tempo para que eu conseguisse finalizar meu trabalho.

Agradeço aos professores que me formaram nessa longa caminhada que sempre fizeram com que eu quisesse dar o meu melhor à eles por acreditar na importância de cada um.

Por fim, agradeço a mim mesma por nunca ter desistido dos meus sonhos. Por aproveitar cada oportunidade que tive ao longo da graduação. Por nunca deixar que terceiros impedissem que eu conquistasse meus objetivos e metas.

EPÍGRAFE

“Com o tempo aprenderás a confiar em
teus instintos, então serás invencível.”

Obi-Wan Kenobi

RESUMO

O choque séptico é definido como sendo o subgrupo da sepse associado a severos distúrbios circulatórios e celulares. As mitocôndrias são organelas reconhecidamente importantes para os processos de produção de ATP. O estado catabólico do paciente com choque séptico requer um aporte calórico e proteico adequado. Desta forma o objetivo deste estudo é avaliar a função do complexo 1 e 2 da mitocôndria nos linfócitos, os níveis de mediadores pró-inflamatórios, investigar a influência do conteúdo calórico e aporte proteico da dieta na sobrevida dos pacientes e investigar assinaturas metabólicas com valor prognóstico. Metodologicamente, trata-se de um estudo prospectivo de Coorte desenhado para avaliar aspectos nutricionais e inflamatórios metabólicos de pacientes admitidos na UTI do Hospital Conceição com choque séptico, com n=25. Demonstramos que a atividade dos complexos mitocondriais 1 e 2 medida em linfócitos estão diminuídas nos pacientes que evoluíram para óbito na UTI quando comparados com os que sobreviveram. Além disso, a terapia nutricional baseada na diretriz da European Society by Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), não teve influência sobre os desfechos de sobrevivência e mortalidade. Em conclusão, a atividade mitocondrial em linfócitos é um parâmetro que diferencia desfechos clínicos desfavoráveis na UTI e em seis meses após a admissão. Intervenções terapêuticas pela ESPEN não influenciaram desfechos de sobrevivência e mortalidade.

Palavras chave: Choque Séptico; Terapia Nutricional; Mitocôndria

ABSTRACT

Septic shock is defined as the subgroup of sepsis associated with severe metabolic disorders at the circulatory and cellular level. The catabolic condition of the patient with septic shock requires an adequate caloric and protein intake. Thus, the objective of this study is to evaluate the function of mitochondria complex 1 and 2 lymphocytes, levels of proinflammatory mediators, investigate the influence of caloric and protein intake of patient survival and investigate metabolic signatures with prognostic value. Methodologically, this is a prospective cohort study designed to assess nutritional and inflammatory metabolic aspects of patients admitted to the ICU of Hospital Conceição with septic shock, with n=25. We demonstrated that the activity of mitochondrial complexes 1 and 2 measured in lymphocytes is reduced in patients who died in the ICU compared to those who survived. In addition, nutritional therapy based on the ESPEN guideline didn't have influence on survival and mortality outcomes. In conclusion, mitochondrial activity in lymphocytes is a parameter that differentiates unfavorable clinical outcomes in the ICU and six months after admission. Therapeutic interventions by ESPEN did not influence survival and mortality outcomes.

Key words: Septic Shock; Nutritional Therapy; Mitochondria

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	36
Figura 2.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.....	34
Tabela 2.....	35
Tabela 3.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ADP - Adenosina difosfato

ASG - Avaliação Nutricional Subjetiva Global

ASPEN - American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

ATP - Adenosina trifosfato

BPANE - Boas Práticas de Administração da Nutrição Enteral

BRASPEN - Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral

CI - Calorimetria indireta

CTI - Centro de terapia intensiva

DMOS - Disfunção múltipla de órgãos e sistemas

EMTN - Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional

ESPEN - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

GER - Gasto energético em repouso

GNRI - Geriatric Nutritional Risk Index

IL-1 β - Interleucina 1 beta

IMC - Índice de massa corporal

KCAL - Quilocaloria

KG - Quilograma

MAN - Mini Avaliação Nutricional

MST - Ferramenta de triagem de Desnutrição

MUST - Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição

NP - Nutrição parenteral

NRS-2002 - Triagem de Risco Nutricional-2002

NUTRIC - Risco Nutricional no Doente Crítico

PCR - Proteína C reativa

PICC - Cateter central de inserção periférica

PTN - Proteína

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

TGI - Trato gastrointestinal

TN - Terapia nutricional

TNE - Terapia nutricional enteral

TNF α - Fator de necrose tumoral

TNP - Terapia nutricional parenteral

UTI - Unidade de terapia intensiva

VO - Via oral

VCO₂ - Produção de dióxido de carbono

VO₂ - Volume de oxigênio consumido

SUMÁRIO	
1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Seps e choque séptico – Epidemiologia	16
2.2 Mecanismos patofisiológicos	17
2.3 Inflamação	19
2.4 Disfunção mitocondrial na seps	20
2.5 Triagem nutricional no choque séptico	21
2.6 Avaliação de necessidade energética	22
2.7 Terapia nutricional	23
2.7.1 Terapia Nutricional Enteral	23
2.7.2 Terapia Nutricional Parenteral	25
3 JUSTIFICATIVA	27
4 OBJETIVO	28
4.1 Objetivo geral	28
4.2 Objetivos específicos	28
5 METODOLOGIA	29
5.1 Pacientes e desenho do estudo	29
5.2 Avaliação clínico laboratorial	30
5.3 Respiração mitocondrial em linfócitos	30
5.4 Avaliação do perfil inflamatório	31
5.5 Terapia nutricional	31
5.6 Análises estatísticas	31
6. RESULTADOS	32
6.1 Características clínicas e epidemiológicas	32
6.2 Parâmetros laboratoriais não discriminam a sobrevivência e morte dos pacientes com choque séptico	33
6.3 Respiração mitocondrial	33
6.4 Marcadores inflamatórios e mortalidade	35
6.5 Terapia nutricional	36
7 DISCUSSÃO	38
8 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma condição de saúde associada a uma elevada mortalidade (Samraj e et al, 2013). Ela se caracteriza por uma resposta sistêmica, prejudicial ao hospedeiro, em resposta a um insulto infeccioso. Trata-se de um problema de saúde que afeta milhões de pessoas ao ano no mundo (Fleischmann e et al, 2016). A sua principal e potencialmente fatal complicação – o choque séptico – é definido como sendo o subgrupo da sepse associado a severos distúrbios circulatórios e celulares, que elevam substancialmente a mortalidade do paciente (Singer e et al, 2016).

Notavelmente, o curso altamente catabólico e inflamatório da sepse desafia os leucócitos a aumentar a síntese de anticorpos e moléculas de sinalização ao longo do tempo, o que depende de um aporte de ATP sustentado principalmente pelas mitocôndrias (Kraft e et al, 2019). As mitocôndrias são organelas reconhecidamente importantes para os processos de produção de ATP para sustentar diferentes funções celulares. Sem um aporte adequado de energia na forma de ATP as células morrem por mecanismos que se propagam para as células vizinhas levando, muitas vezes, à perda da função dos órgãos. A transferência de elétrons nos complexos oxidativos mitocondriais (Complexos 1, 2, 3, 4 e 5) gera o potencial para a produção de ATP pela ATP sintase (complexo 5) (Lehninger, 2014.) As alterações bioenergéticas em células imunes causam uma resposta inflamatória descontrolada ou ineficiente, o que sugere que a atividade das mitocôndrias na sepse poderia influenciar nos desfechos clínicos dos pacientes.

Existe um acréscimo na necessidade de manejo de injúrias orgânicas associada a sepse, porque muitas vezes elas evoluem para um quadro de disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS), o que tem demonstrado ser potencialmente letal (Consenso Brasileiro de Sepse, 2004; CFM, 2015). A prescrição adequada da terapia nutricional ao paciente grave depende da resposta metabólica que ele apresenta. Nessa ocasião, ocorre uma grande mobilização de energia para estimular a função imune e o reparo dos tecidos lesados. Por esse motivo, a terapia nutricional tem como objetivo prevenir a deterioração do estado nutricional (McClave e et al, 2009; Shills e et al, 2009).

O perfil nutricional e as intervenções nutricionais na unidade de terapia intensiva são importantes e complementam o manejo do paciente com choque séptico.

Aparentemente, a resistência ao efeito anabólico do aporte nutricional resulta em desfechos clínicos desfavoráveis. Portanto, a prescrição nutricional nos pacientes nas unidades de terapia intensiva bem como o perfil prévio nutricional dos pacientes surgem como fatores influenciadores da resposta à terapia ao choque séptico e da sobrevivência.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Seps e choque séptico – Epidemiologia

Seps é uma condição de saúde comumente associada a elevada morbimortalidade (Samraj e et al, 2013). Caracteriza-se por uma resposta sistêmica deletéria do hospedeiro em reflexo a um insulto infeccioso, de etiologia viral, bacteriana, fúngica, ou protozoária. Trata-se de um problema de saúde de grande magnitude, afetando milhões de pessoas ao ano no mundo todo, cuja incidência crescente está relacionada ao envelhecimento populacional (Fleischmann e et al, 2016).

No Brasil dados demonstram aumento progressivo do número de casos de seps nas UTIs, de 19,4% do total de internações em 2010 para 25,2% em 2016, mas queda estável e constante na mortalidade. As taxas de mortalidade caíram de 39%, em 2010, para 30%, em 2016 (Lobo e et al, 2019).

Mais ainda, a disparidade existente entre a mortalidade em hospitais públicos (55,7%) e hospitais particulares (32%) no Brasil, demonstra que a capacitação e a padronização de protocolos clínicos para tratar os pacientes sépticos, salvar vidas nos hospitais públicos e, potencialmente, diminuir estas diferenças. A busca por novos marcadores clínicos laboratoriais também tem sido de extrema relevância para se identificar indicadores biológicos capazes de predizer os desfechos clínicos, possibilitando intervenções mais precoces e redução de custos. O tempo médio das internações nas UTIs de hospitais públicos é maior que nos particulares, gerando custos elevados ao Sistema Único de Saúde - SUS. No Brasil, o custo anual por pacientes é de US\$24.284,00. Nas UTIs de hospitais públicos brasileiros, 36 % dos leitos são majoritariamente ocupadas por

pacientes com sepse. Baseado nestes dados, fica claro a importância da sepse como uma condição de saúde grave, que impõe elevado custo econômico e alto risco de vida para os pacientes, principalmente nas UTIs dos hospitais públicos. Também fica evidente que investir nesta área de pesquisa clínica pode gerar impacto imediato à vida dos pacientes internados nas UTIs (Conde e et al 2013).

2.2 Mecanismos patofisiológicos

A sepse é definida como sendo um dano orgânico novo, de etiologia viral, bacteriana, fúngica, ou protozoária, causado por uma resposta orgânica desregulada do hospedeiro a um insulto infeccioso (Consenso Brasileiro de Sepse, 2004). A gravidade desta disfunção é definida por uma elevação do *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) que é o escore utilizado para determinar a extensão do funcionamento ou taxa de falência dos órgãos. Esse escore consiste em um somatório de 6 parâmetros que avaliam os sistemas cardiovascular, nervoso, respiratório, renal, hepático e de coagulação do paciente, e é uma ferramenta que utiliza critérios clínico-laboratoriais para acompanhamento de prognóstico e de gravidade de pacientes criticamente enfermos (Minne, 2008). A sua principal e potencialmente fatal complicação – o choque séptico – é definido como sendo o subgrupo da sepse associado a severos distúrbios metabólicos a nível circulatório e celular, profundas o bastante para elevar substancialmente a mortalidade do paciente. Como terapia farmacológica ao choque séptico utiliza-se a infusão de aminas vasoativas para a manutenção de pressão arterial média (PAM) alvo maior ou igual a 65 mmHg, a despeito de reposição volêmica vigorosa (Annane e et al, 2016). Também há um acréscimo na necessidade de manejo de injúrias orgânicas associada a sepse, porque muitas vezes elas

evoluem para um quadro de disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS), o que tem demonstrado ser potencialmente letal (Consenso Brasileiro de Sepsis, 2004; CFM, 2015).

A despeito da magnitude e do impacto significativo da doença, o substrato fisiopatológico da sepsis ainda é pouco esclarecido. A insuficiência circulatória aguda associada a infecção é caracterizada por uma perfusão tissular inadequada e uma oxigenação insuficiente relativa a sua demanda metabólica. A disfunção endotelial, associada à heterogeneidade e hipoperfusão tissular regional, com alterações isquêmicas em microcirculação em virtude da resposta inflamatória sistêmica são entidades bem caracterizadas na resposta do hospedeiro à sepsis. Estas alterações acarretam numa entrega de oxigênio insuficiente e posterior hipoperfusão tissular com impacto significativo no metabolismo celular. Entretanto, tal mecanismo não explica a totalidade das disfunções metabólicas e a progressão das falências orgânicas que ocorrem após o insulto infeccioso ou após a instabilidade hemodinâmica e a falência circulatória (Westphal e et al, 2011).

Tradicionalmente define-se hipoperfusão tissular secundária a sepsis através da dosagem arterial de lactato, onde um nível >4 mmol/L define o paciente como apresentando uma hipoperfusão grave, apesar de uma eventual normalização de valores macro-hemodinâmicos, em especial na pressão arterial. No entanto, considera-se que uma redução nos níveis de lactato entre 10 e 20% nas primeiras 6 horas de ressuscitação como alvo efetivo de uma ressuscitação microvascular periférica bem sucedida, estando ainda associada a redução de mortalidade (Rivers e et al, 2001). Desta forma, a *Surviving Sepsis Campaign*, principal diretriz mundial de manejo da sepsis nas suas diferentes matizes - sepsis grave e choque séptico - define a dosagem arterial de lactato como o principal biomarcador metabólico com finalidade de alvo terapêutico. Além de alterações do

metabolismo glicolítico expressos pelos altos níveis de lactato, o choque séptico vem acompanhado de uma alta taxa metabólica tecidual associado a uma resposta inflamatória não controlada denominada "tempestade de citocinas" que determina a perda de massa magra proporcional ao grau de estresse metabólico induzido pela infecção. A resposta inflamatória exagerada causaria efeitos bioquímicos semelhantes à resistência à insulina. Assim, pode se inferir que outros componentes associados a resposta do pacientes ao choque séptico podem estar atuando como influenciadores ou modificadores da doença, mesmo quando o manejo clínico é capaz de corrigir os distúrbios circulatórios (SSC, 2017).

2.3 Inflamação

O conceito de inflamação foi descrito nos tempos antigos. No século IV a.C., Hipócrates descreveu sinais de inflamação, que em uma visão clássica foi articulada por Celsius: vermelhidão (rubor), dor (dolor), ardor (calor) e inchaço (tumor). Galeno, que viveu no século II d.C., descreveu um quinto sinal: perturbação da função (functio laesa). A inflamação é uma das reações protetoras e fundamentais do organismo. Ela compreende um grande número de agentes celulares e moleculares, que interagem de maneiras extremamente complexas. A ativação de plaquetas por trombina ou outros agonistas resulta na liberação de múltiplos mediadores inflamatórios, incluindo, quimiocinas, citocinas, peptídeos antimicrobianos, mediadores lipídicos bioativos e substâncias vasoativas, sendo todos eles de suma importância para a resposta inflamatória (Kuprash; Nedospasov, 2016; Kumar, 2019).

Quando os microrganismos penetram no corpo, eles são detectados pelo sistema imunológico inato; um conjunto de mecanismos celulares e humorais, que atuará quase automaticamente contra um insulto e gerará a inflamação. Sabe-se que uma liberação moderada de citocinas pró-inflamatórias pode exercer o papel protetor no combate à infecção, contudo, uma regulação exacerbada dessas moléculas, a já citada tempestade de

citocinas, está relacionada a desfechos graves e geralmente fatais relacionados à ocorrência de disfunção orgânica (Kumar, 2019).

Em virtude da pandemia de coronavírus, o termo tempestade de citocinas foi muito utilizado. Esse termo define uma resposta explosiva, hiperativa e descontrolada do sistema imune, decorrente de uma infecção, que provoca manifestações severas no paciente. (Antonio e et al., 2020). Essa resposta inflamatória exacerbada ocorre em três fases: ativação de células apresentadoras de antígeno; ativação, proliferação, diferenciação e migração de células T doadoras; e, destruição de tecidos alvo (Abud e et al, 2018).

2.4 Disfunção mitocondrial na sepse

Notavelmente, o escasso conhecimento sobre a contribuição do metabolismo, limita a sua importância para os processos de “tomada decisão” durante o manejo nutricional em pacientes com sepse. As mitocôndrias são organelas envolvidas com a sinalização celular, e com processos de produção de ATP sustentando diferentes funções celulares. Sem um aporte adequado de energia na forma de ATP as células morrem por mecanismos que se propagam para as células vizinhas levando, muitas vezes, à perda da função dos órgãos. Nesse sentido, a transferência de elétrons nos complexos oxidativos mitocondriais (Complexos 1, 2, 3, 4 e 5) gera o potencial para a produção de ATP pela ATP sintase (complexo 5) (Lehninger, 2014.) Estudos experimentais recentes têm demonstrado que alterações bioenergéticas em células imunes causam uma resposta inflamatória descontrolada ou ineficiente, o que sugere que a atividade das mitocôndrias na sepse poderia influenciar nos desfechos clínicos dos pacientes. Notavelmente, o curso altamente catabólico e inflamatório da sepse desafia os leucócitos a aumentar a síntese de anticorpos e moléculas de sinalização, o que depende de um aporte de ATP sustentado principalmente pelas mitocôndrias (Kraft e et al, 2019). Estas características únicas, destacam a

importância de uma terapia nutricional apropriada para atender as demandas energéticas associadas à resposta imune em pacientes com choque séptico. Assim, as intervenções nutricionais podem exercer um papel ativo na melhora dos desfechos clínicos dos pacientes.

2.5 Triagem nutricional no choque séptico

Um dos aspectos relevantes e complementares do manejo da sepse, é o perfil nutricional e as intervenções nutricionais na UTI. Aparentemente, a resistência ao efeito anabólico do aporte nutricional resulta em desfechos clínicos desfavoráveis. Portanto, a prescrição nutricional nos pacientes nas unidades de terapia intensiva bem como o perfil prévio nutricional dos pacientes surgem como fatores influenciadores da resposta à terapia ao choque séptico e da sobrevivência (Waele, 2021). A triagem nutricional é uma ferramenta que tem por objetivo reconhecer pacientes que estão desnutridos ou em risco de desnutrição e posteriormente implementar uma terapia nutricional adequada. Indivíduos desnutridos ou com risco de desnutrição apresentam aumento do tempo e do custo da internação, maiores complicações e aumento do risco de morte (Costa Filho, 2011). A Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral (BRASPEN) recomenda a realização da triagem nutricional em até 48h após a admissão no hospital. Contudo, considerando que o estado nutricional tem rápida deterioração em pacientes críticos, é indicado que a triagem nutricional seja realizada em até 24h de admissão hospitalar (BRASPEN, 2018).

Existem inúmeras ferramentas para realizar a triagem nutricional, são elas: Risco Nutricional no Doente Crítico (NUTRIC), Triagem de Risco Nutricional-2002 (NRS-2002), Avaliação Nutricional Subjetiva Global (ASG), Mini Avaliação Nutricional (MAN), Ferramenta de triagem de Desnutrição (MST), Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição (MUST). Considerando que o estado inflamatório e hipercatabólico do paciente aceleram o processo de desnutrição, a gravidade da doença necessita de um destaque. As avaliações que abordam a gravidade de desnutrição são NUTRIC e NRS-2002. O NUTRIC permite uma análise que abrange um conjunto de índices de

prognósticos em UTI, o Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) e o Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA). A NRS-2002 utiliza apenas o ponto de corte de APACHE II > 10 para determinar a gravidade máxima (BRASPEN, 2018). Outro método utilizado é o Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), que existe, especialmente, para avaliar risco nutricional em pacientes idosos hospitalizados. O GNRI não é um índice para avaliar desnutrição, mas é útil como preditor de risco nutricional. (BRASPEN 2019).

2.6 Avaliação de necessidade energética

Estabelecer a meta calórica é essencial para implementar a terapia nutricional no paciente séptico. Contudo, essa etapa torna-se complexa na UTI, uma vez que há uma grande diversidade de complicações clínicas que afetam o gasto energético.

O gasto energético em repouso (GER) pode ser aferido pela calorimetria indireta (CI). A CI é um método não invasivo, que determina as necessidades energéticas e a taxa de utilização dos substratos a partir do volume de oxigênio consumido (VO₂) e da produção do dióxido de carbono (VCO₂), obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões. Existem mais de 200 equações preditivas documentadas, entretanto a mais utilizada na prática clínica é a equação de Harris-Benedict (Côrtes e et al, 2003). A American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) e European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recomendam equações de mais fácil aplicabilidade para estimar o GER (ASPEN, 2016; ESPEN, 2018). Neste trabalho foi utilizado o protocolo da ESPEN, que já era estabelecido pelo Hospital Conceição.

2.7 Terapia nutricional

A terapia nutricional (TN) é definida como a administração de nutrientes por via oral, enteral e/ou parenteral. O objetivo é ofertar quantidades apropriadas de proteínas, carboidratos, lipídeos, vitaminas, minerais e água, gerando um aporte calórico adequado e individualizado para o paciente. A prescrição adequada da terapia nutricional ao paciente grave depende da resposta metabólica que se segue à sepse. Nessa ocasião, ocorre uma grande mobilização de energia para estimular a função imune e o reparo dos tecidos lesados. Por esse motivo, a terapia nutricional tem como objetivo prevenir a deterioração do estado nutricional (McClave e et al, 2009; Shills e et al, 2009).

Como conduta geral, a terapia nutricional é manejada de diferentes vias (oral, enteral ou parenteral). Ela é implementada quando: 1) paciente sem nutrição há sete dias com índice de massa corporal (IMC) $> 18 \text{ kg/m}^2$; 2) paciente sem nutrição há três dias, se $\text{IMC} \leq 18 \text{ kg/m}^2$; 3) estimativa da duração da doença, que impede a ingestão via oral de alimentos acima de 10 dias; 4) pacientes com perda ponderal aguda maior que 10%; 5) pacientes de alto risco. Em todas essas situações, deve-se iniciar a terapia nutricional após a estabilização hemodinâmica. Durante a internação, o paciente pode apresentar limitações para se alimentar via oral (VO), necessitando de vias alternativas para realizar um aporte nutricional adequado. A escolha da via de nutrição depende das condições clínicas do paciente e se o trato gastrointestinal (TGI) está íntegro (Côrtes e et al, 2003).

2.7.1 Terapia Nutricional Enteral

A terapia de nutrição enteral (TNE) abrange inúmeros cuidados e procedimentos para a recuperação e manutenção do estado nutricional por meio da nutrição enteral (NE). A indicação precoce da TNE é um importante fator na recuperação da saúde do paciente

crítico e tem como objetivo evitar ou minimizar o processo de desnutrição. (Fujino; Noqueira; Assis e et al, 2010; Waitzber, 2011).

A NE é indicada para pacientes que possuem problemas funcionais no TGI, ingestão oral abaixo do recomendado e insuficiente para suprir as necessidades nutricionais diárias e em casos de desnutrição (Waitzberg, 2009).

No Brasil, a RDC 63/2000 fixa os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Enteral, tais como: 1) necessidade de funcionamento, concedida pela ANVISA; 2) procedimento de Boas Práticas de Preparação Nutrição Enteral (BPPNE); 3) procedimento de Boas Práticas de Administração da Nutrição Enteral (BPANE); 4) presença de uma Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN), grupo obrigatoriamente constituído de pelo menos um profissional de cada categoria, sendo médico, nutricionista, enfermeiro e farmacêutico (RDC, 63/2000).

As fórmulas de nutrição enteral são divididas em:

- Poliméricas: fórmula padrão, nutricionalmente completa e composta por nutrientes íntegros. Possuem proteínas intactas, carboidratos na forma de polímeros de glicose e gorduras de origem vegetal.
- Oligoméricas/Monoméricas: fórmula composta por nutrientes hidrolisados ou semi hidrolisados, nutricionalmente completa. São utilizadas em pacientes que possuem comprometimento na digestão ou absorção dos nutrientes.
- Necessidade metabólicas específicas: tem como objetivo abranger pacientes que possuem necessidade metabólicas específicas, tais como defeitos metabólicos congênitos, insuficiência renal, diabetes mellitus e outras doenças com demandas específicas
- Imunomoduladoras: fórmula que contém nutrientes que melhoram a resposta imunológica, como ômega 3, arginina e glutamina. Apesar de haver vários estudos, não há indícios de vantagem clínica para a sua utilização.
- Artesanais: fórmula preparada pelo paciente ou cuidador com alimentos que estão disponíveis comercialmente. Não há como avaliar seu conteúdo nutricional de uma maneira precisa, não se pode garantir que ela seja nutricionalmente completa.

- Modulares: componentes nutricionais isolados que podem ser administrados puros ou misturados com outros produtos enterais.
- Solução de hidratação: fornece água, minerais e pequenas quantidades de carboidratos (Shills e et al, 2009; Cunha e et al, 2011).

As sondas enterais podem ser nasogástrica, nasoduodenal ou nasojejunal. Elas são indicadas quando a previsão da terapia nutricional é curta, por volta de quatro semanas. Se o período for maior que quatro semanas, a literatura sugere a utilização de gastrostomia ou jejunostomia (Sobotka e et al, 2008).

2.7.2 Terapia Nutricional Parenteral

Segundo a Portaria MS/SNVS nº 272, de 8 de abril de 1998, a Nutrição Parenteral (NP) representa uma solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, estéril e aprotinogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (PORTARIA MS/SNVS nº 272, 1998). As principais indicações de NP complementar são para pacientes que não toleram dose completa de TNE na primeira semana na CTI (ESPEN, 2019), após 7 a 10 dias de TNE inadequada (<60%) (ASPEN, 2016), de 5 a 7 dias em pacientes que não conseguiram atingir aporte calórico proteico >60% por via digestiva (BRASPEN, 2018).

A escolha da via de acesso venoso é fundamental para minimizar os efeitos adversos e assegurar uma TNP adequada para o paciente. O tipo e o local de acesso é relacionado ao volume, composição e a concentração da solução utilizada, além do tempo previsto para a terapia (BRASPEN, 2018).

A administração da NP pode ser periférica, central ou cateter central de inserção periférica (PICC). A nutrição parenteral periférica é a administração de solução nutricional completa, contendo glicose, emulsão gordurosa, aminoácidos, vitaminas e minerais por

veias periféricas, indicada para curtos períodos de tempo (< 15 dias), pois causa risco de flebite e esclerose das veias periféricas (Waitzberg, 2017). A indicação da nutrição parenteral central é para pacientes que necessitam da terapia nutricional por mais de 2 semanas, quando o acesso periférico é limitado, paciente que precisa de grandes quantidades de nutrientes e possui restrição de fluídos. A colocação da ponta do cateter deve ser em uma veia de grande calibre, de alto fluxo de sangue (subclávia ou jugular) (Waitzberg, 2017; Toledo; Castro, 2015; Sánchez-Rodríguez, 2018). O PICC é um dispositivo intravenoso inserido através de uma veia superficial ou profunda da extremidade e que progride até o terço distal da veia cava superior ou proximal da veia cava inferior. Seu principal benefício é diminuir as complicações infecciosas (Waitzberg, 2017).

A NP é recomendada quando existe uma disfunção parcial ou total do TGI, sendo indicada também no pré-operatório ou em casos de subnutrição, além disso, pode ser utilizada como complemento quando a dieta enteral ou oral não alcançarem as necessidades nutricionais do paciente. A NP não deve ser iniciada ou mantida em pacientes em condições terminais ou quando a expectativa de vida é de menos de 3 meses (Lameu, 2005; Cuppari, 2002).

A realização de um acesso venoso central requer extremo cuidado para evitar ou minimizar possíveis complicações (Frankel, 2005). As complicações imediatas decorrentes da introdução do cateter incluem: arritmias, pneumotórax, lesão arterial (incluindo punção de artéria carótida), lesão nervosa, embolia gasosa, hemotórax, lesão de ducto torácico, hidrotórax, sangramento, tamponamento cardíaco, entre outros (Ferrante; Silviero, 2000; Hijuelos, 1998; Frankel, 2005; Haas, 2004; Godoy, 2005; Pelicano e et al, 2005). As principais complicações tardias são problemas de ordem mecânica (obstrução de cateter), trombóticas ou infecciosas (Ferrante; Silviero, 2000). A terapia parenteral tem indicações específicas e critérios preestabelecidos, e no caso específico deste estudo, nenhum dos pacientes recebeu esse suporte nutricional porque possuíam o TGI funcional e toleraram bem a TNE.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando a importância do adequado aporte calórico e proteico no manejo terapêutico em pacientes com choque séptico e a implicação da condição clínica dos pacientes sépticos na função mitocondrial, é de suma importância investigar associações entre o metabolismo mitocondrial, perfil inflamatório e o manejo nutricional com a mortalidade de pacientes com choque séptico.

4 OBJETIVO

4.1 Objetivo geral

Investigar a associação entre o metabolismo mitocondrial, perfil inflamatório, manejo nutricional com a mortalidade de pacientes com choque séptico.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar a função do complexo 1 e 2 da mitocôndria nos linfócitos
- Avaliar os níveis de mediadores pró-inflamatórios
- Investigar a influência do conteúdo calórico global
- Avaliar a influência da ingestão de proteínas na sobrevida dos pacientes
- Investigar assinaturas metabólicas com valor prognóstico

5 METODOLOGIA

5.1 Pacientes e desenho do estudo

Este é um estudo prospectivo de Coorte desenhado para avaliar aspectos nutricionais e inflamatórios metabólicos de pacientes admitidos na UTI do Hospital Conceição com choque séptico. Estes parâmetros foram utilizados para dicotomizar os desfechos de sobrevivência e morte dos pacientes na UTI, e seis meses após a admissão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética (Plataforma Brasil 566240017.0.0000.5530).

Participaram pacientes adultos (> 18 anos) admitidos na UTI entre novembro de 2017 e julho de 2018. Os pacientes foram excluídos se apresentavam doença mitocondrial conhecida, gravidez, recusa do paciente ou parente próximo a assinar o consentimento informado, pacientes com morte iminente e pacientes com recusa ou retirada de tratamentos. Choque séptico foi definido como a presença de hipotensão persistente, com necessidade de terapia vasopressora para manter uma pressão arterial média de 65 mmHg ou mais e um nível de lactato sérico maior que 2 mmol / L, na ausência de hipovolemia (Singer e et al, 2016).

Os desfechos clínicos e laboratoriais, incluindo respirometria mitocondrial em linfócitos, foram avaliados em dois momentos: o primeiro dia de admissão na UTI (D1) e três dias após a admissão (D3). A mortalidade foi registrada na UTI, e seis meses após a admissão.

As seguintes características demográficas e clínicas foram registradas prospectivamente: sexo, idade, sitio primário da infecção, comorbidades, dose máxima de adrenalina, nível de lactato débito urinário, PaO₂: FiO₂, creatinina sérica, bilirrubina total, plaquetas, escala de coma de Glasgow, tempo de enchimento capilar, saturação venosa central (SvO₂), tempo de UTI e tempo de internação. Também calculamos a pontuação Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), que é o padrão ouro (Vincent e et al, 1996; Moreno e et al, 2005).

5.2 Avaliação clínico laboratorial

Parâmetros laboratoriais de rotina da UTI foram registrados nos D1 e D3. Foram quantificados no plasma os níveis de glicose, albumina, lactato, ureia e creatinina. Na rotina clínica estes dados proporcionam uma estimativa da homeostasia da glicose, nível circulante de proteínas, função renal e estresse catabólico.

5.3 Respiração mitocondrial em linfócitos

Foram coletados 10 ml de sangue dos pacientes no D1 e D3 para realizar a separação dos linfócitos e realização de ensaio de respirometria mitocondrial em tempo real. Os linfócitos foram isolados conforme descrito por PECINA e et al (2014). Avaliamos a respiração mitocondrial basal e ligada aos complexos 1 (CI), 2 (CII) e 5 (CV, ATP sintase) em linfócitos permeabilizados. Antes de cada ensaio de respirometria, adicionamos digitonina ao meio de respiração (0,005% p / v) para permeabilizar o linfócitos. As medições de respirometria de alta resolução foram realizadas dentro de três horas após a coleta de sangue. As medições foram realizadas em uma oxigrafia de alta resolução (Oxygraph-2k; Oroboros Instruments, Innsbruck, Áustria) a 37°C. Concentração de oxigênio (micromolar) e fluxo de oxigênio (expresso em pmol O₂.s⁻¹. 1 mg de proteína) foram registrados com o software DatLab 6.0. O consumo de oxigênio foi medido em cada amostra de plasma. Após a estabilização do consumo de O₂, a respiração “basal” foi estabelecida. Quando a respiração basal foi atingida, piruvato, malato e glutamato (10, 10 e 20 mM, respectivamente) foram adicionados sequencialmente, seguido por adições graduais de ADP 2,5 mM, succinato 10 mM e um segundo ADP 2,5 mM. Este protocolo de titulação de substrato permite a derivação da atividade dos complexos 1, 2, e 5 avaliando o consumo máximo da taxa de fluxo de oxigênio acoplado à produção de ATP. Todos os reagentes possuem alto nível de pureza e foram adquiridos da Sigma Aldrich (EUA).

5.4 Avaliação do perfil inflamatório

A partir dos exames de hemograma completo dos pacientes realizados em contadores de células extraímos os valores da contagem total de leucócitos no D1 e D3. Essa contagem proporciona uma visão geral da resposta imunológica do paciente a uma infecção ou processo inflamatório. Além disso, foram quantificadas no plasma dos pacientes os níveis de citocinas que representam um perfil pró inflamatório clássico em doenças. A proteína C reativa foi medida por turbidimetria e as citocinas IL-1 beta, TNF-alfa foram analisadas pelo método de imunoenensaio ELISA (Thermo Fisher Scientific, EUA)

5.5 Terapia nutricional

A terapia nutricional utilizada como rotina na UTI do Hospital Conceição é baseada no protocolo padronizado ESPEN. Foi coletado através dos prontuários: peso, quantidade calórica, quantidade proteica e via de administração da dieta.

5.6 Análises estatísticas

As comparações entre os grupos dos pacientes que sobreviveram e os pacientes que vieram a óbito na UTI, e seis meses após a admissão foram feitas por ANOVA de duas vias. Resultados de comparação entre grupos com $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos. Análises de associações entre duas variáveis foram feitas pelo teste de Pearson. As análises foram realizadas através do software SPSS versão 21.0.

6. RESULTADOS

6.1 Características clínicas e epidemiológicas

Um total de 90 pacientes foram incluídos em D1, mas 15 morreram antes de D3. Assim, um total de 75 pacientes foram incluídos nas análises bioquímicas em D1 e D3. No entanto, apenas 25 pacientes fizeram o uso de terapia nutricional, sendo assim o n final foi de 25. A idade média dos pacientes era de 67,2 (\pm 13,1) anos, e não houve diferença significativa no número de homens e mulheres. Os focos de sepse mais frequentes foram infecções pulmonares e abdominais. O escore SOFA médio nos D1 e D3 da admissão na UTI e as principais características clínicas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Dados epidemiológicos na admissão na UTI

Variáveis	Valores
Pacientes	n=25
Idade (anos)	67,12 (\pm 13,1)
Sexo	56% Masc (14)
	44% Fem (11)
SOFA	D1 7,32 (\pm 2,39)
	D3 4,36 (\pm 3,48)
Lactato D1	2,0 mmol/L
Foco de Sepse	48% Pulmão (12)
	40% Abdomen (11)
	4% Sanguíneo (1)
	4% Cutânea (1)

D1 e D3, representam os dias 1 e 3 da admissão na UTI.

Resultados estão expressos como (%), média \pm D.P.

6.2 Parâmetros laboratoriais

Os níveis plasmáticos de biomarcadores bioquímicos rotineiramente utilizados para o manejo de pacientes na UTI são demonstrados na Tabela 2. Não houveram diferenças estatísticas entre os níveis de biomarcadores medidos nos dias 1 (D1) e 3 (D3). Também não houveram diferenças entre os pacientes que sobreviveram e os que evoluíram para óbito na UTI e seis meses após a admissão. Clinicamente, estes dados representam estados metabólicos associados a da homeostasia da glicose, estimativa dos níveis circulantes de proteínas (albumina), catabolismo proteico (ureia), assim como funcionalidade renal (creatinina e ureia). Para todas as comparações, $p > 0,05$.

Tabela 2. Resultados laboratoriais nos dias 1 (D1) e 3 (D3) após a admissão na UTI

Variáveis	Sobreviventes		Mortalidade UTI		Mortalidade 6 meses	
Pacientes	11 (44%)		8 (32%)		6 (24%)	
Coleta	D1	D3	D1	D3	D1	D3
Glicose	140,36 (±27,68)	126,2 (±46,44)	168,75 (±67,94)	164,625 (±78,22)	111,83 (±20,62)	135,75 (±99,53)
Albumina	2,67 (±0,65)	2,78 (±0,54)	2,30 (±0,62)	2,22 (±0,65)	2,35 (±0,35)	2,70 (±0,68)
Uréia	46,90 (±21,62)	55,09 (±31,71)	75,92 (±56,35)	95,25 (±54,71)	73,67 (±42,63)	46,33 (±19,00)
Creatinina	1,26 (±0,59)	1,22 (±0,66)	2,82 (±1,85)	2,43 (±1,59)	1,036 (±0,42)	1,05 (±0,21)

Os resultados estão expressos como média \pm DP.

6.3 Respiração mitocondrial

A avaliação de distribuição de oxigênio corporal no D1 demonstrou que os níveis de saturação de oxigênio venosa mista (SvO₂) não são estatisticamente diferentes entre os pacientes que sobreviveram daqueles que evoluíram para óbito na UTI e seis meses após a admissão ($p > 0,05$). Também, os valores de Gap de CO₂ venoso, que mede a capacidade de depuração do CO₂ dos tecidos periféricos, não foram diferentes entre os grupos ($p > 0,05$).

(Figura 1A). No entanto, o consumo de oxigênio basal pelas mitocôndrias dos linfócitos (sem adição de substratos metabólicos) foi significativamente menor nos pacientes que evoluíram para óbito no D1 ($p=0,02$) e D3 ($p=0,010$) na UTI comparados com os sobreviventes (Figura 1B). Além disso, o consumo de oxigênio associado ao complexo 1 (adição de Piruvato, malato e glutamato + ADP) foi diferente nos pacientes que evoluíram para óbito no D1 ($p=0,0018$). No D3 a atividade do complexo 1 foi menor nos pacientes que morreram na UTI ($p=0,0024$) e seis meses ($p=0,007$) após a admissão (Figura 1C). A atividade do complexo 2 (adição de succinato +ADP) foi diferente entre os pacientes sobreviventes e os que foram a óbito na UTI e seis meses após a admissão ($p=0,0048$) (Figura 1D).

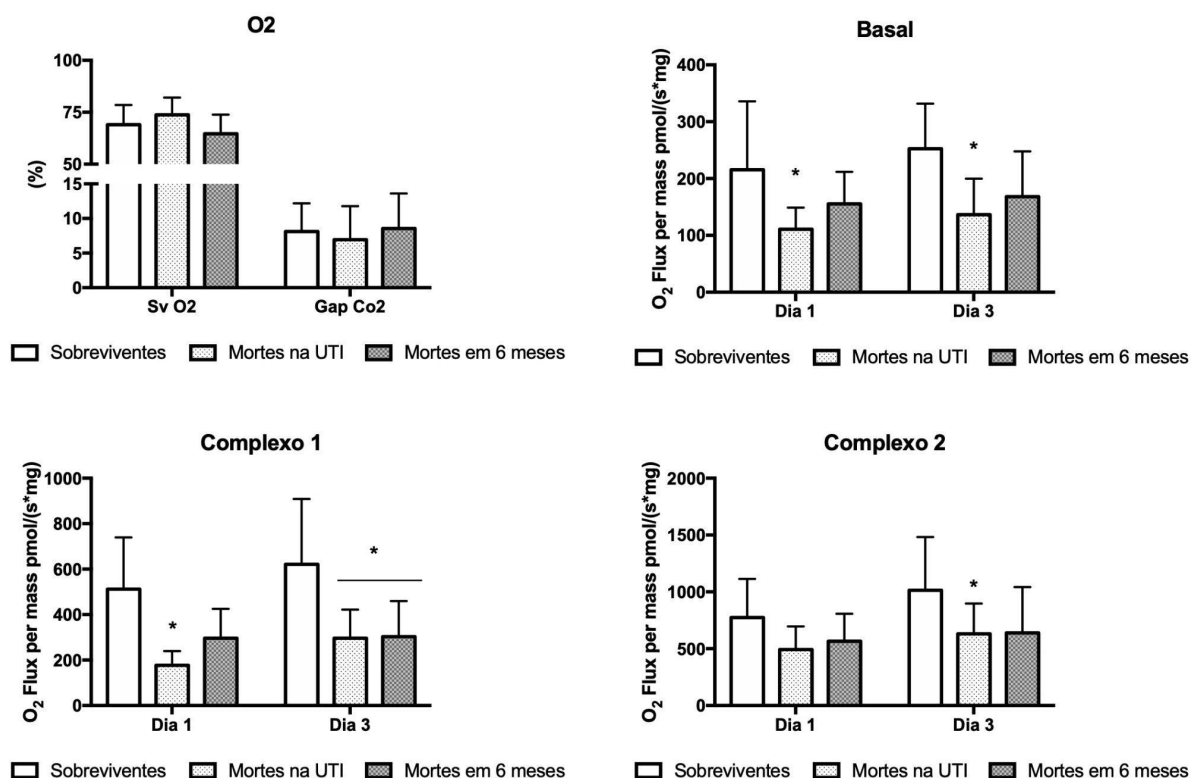


Figura 1. Avaliação do oxigênio plasmático e consumo de oxigênio pelos complexos mitocondriais. Medidas associadas à disponibilidade de oxigênio como saturação de oxigênio venosa mista (SvO₂) e extração venosa de CO₂ dos tecidos periféricos realizadas nos dias 1 (D1) e 3 (D3) da admissão, e sua distribuição em relação aos pacientes que sobreviveram e que foram a óbito na UTI e 6 meses após a admissão (A). Consumo de oxigênio basal (B), associado aos complexos mitocondriais 1 (estimulado por piruvato,

malato e glutamato + ADP) (C) e 2 (estimulado por succinato + ADP) (D). * Denota diferenças entre pacientes sobreviventes e óbitos, $p < 0,05$.

6.4 Marcadores inflamatórios e mortalidade

A contagem total de leucócitos no D1 e D3 não foi estatisticamente diferente entre os grupos (Figura 2A). Ainda, os níveis da proteína C reativa (PCR), um indicador inflamatório clássico de fase aguda, também não apresentaram diferenças significativas entre os grupos no D1 e D3 (Figura 2B). Igualmente, os níveis das citocinas pró inflamatórias, TNF α e IL-1 β não foram diferentes entre os grupos no D1 e D3 (Figura 2C e D). Para todas as comparações deste painel de resultados, $p < 0,05$.

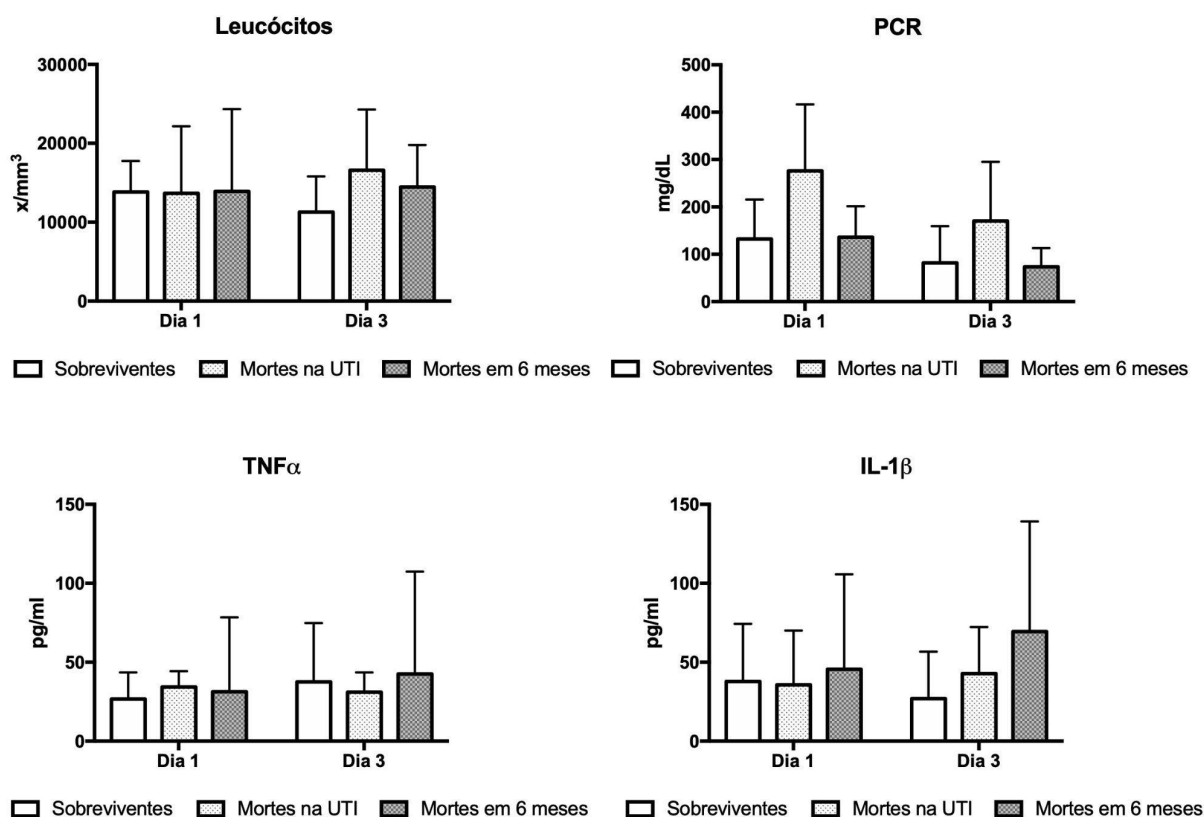


Figura 2. Avaliação de parâmetros inflamatórios. Contagem total de leucócitos nos dias 1 (D1) e 3 (D3) da admissão, e sua distribuição em relação aos pacientes que sobreviveram e que foram a óbito na UTI e 6 meses após a admissão (A). Níveis plasmáticos de proteína C reativa (B), TNF α (C) e IL-1 β nos dias D1 e D3. Não houveram diferenças significativas entre pacientes sobreviventes e óbitos, $p > 0,05$.

6.5 Terapia nutricional

Os valores médios da terapia nutricional foram baseados no protocolo da ESPEN e demonstram que o aporte calórico total e o total de proteína suplementada na dieta não foi estatisticamente diferente entre os pacientes sobreviventes e os que evoluíram para óbito na UTI ou seis meses após a admissão (Tabela 3). Para todas as comparações $p > 0,05$. Realizamos correlações bivariadas pelo teste de Pearson entre os níveis plasmáticos de uréia e a quantidade de proteína total administrada aos pacientes que sobreviveram, e os que foram a óbito. A magnitude dessas correlações foi na sua maioria fraca ($r= 0,2$), e não alcançaram significância estatística ($p > 0,05$). Com esses resultados podemos inferir que no nosso estudo, diante das informações coletadas, a terapia nutricional não teve impacto direto na sobrevivência ou morte dos pacientes.

Tabela 3. Terapia nutricional administrada aos pacientes e relação com os desfechos clínicos, sobrevivência e mortalidade.

Sobreviventes					
Pacientes	Peso	kcal/kg/dia	kcal total	g/ptn/kg	ptn total
11	65	25	1625	1,5	97,5
44	42	25	1125	1,5	63
57	70	25	1775	1,5	105
84	74	25	1850	1,5	111
47	80	25	2000	1,5	120
14	69	25	1725	1,5	103,5
18	67	25	1675	1,5	100,5

46	68	25	1700	1,5	102
72	64	25	1600	1,5	96
76	68	25	1700	1,5	102
56	60	25	1500	1,5	90
Média	66,1	25	1661,4	1,5	99,2
Mortalidade UTI					
Pacientes	Peso	kcal/kg/dia	kcal total	g/ptn/kg	ptn total
25	59	25	1475	1,5	88,5
73	62	25	1550	1,5	93
35	100	25	2500	1,5	150
75	64	25	1600	1,5	96
24	75	25	1875	1,5	112,5
50	63	25	1575	1,5	94,5
27	75	25	1875	1,5	112,5
87	67	25	1675	1,5	100,5
Média	70,6	25	1765,6	1,5	105,9
Mortalidade 6 meses					
Pacientes	Peso	kcal/kg/dia	kcal total	g/ptn/kg	ptn total
20	75	25	1875	1,5	112,5
68	50	25	1250	1,5	75
37	46	25	1150	1,5	69
45	40	25	1000	1,5	60
28	59	25	1475	1,5	88,5
31	60	25	1500	1,5	90
Média	55	25	1375	1,5	82,5

7 DISCUSSÃO

O choque séptico, é o espectro mais grave da sepse pois pode evoluir para disfunção orgânica levando à falência de órgãos. Este conjunto de alterações representa uma condição clínica com risco de vida iminente e que necessita de uma terapia com vasopressores para tratar as disfunções circulatórias e metabólicas que, na maioria das vezes, levam à falência orgânica. O diagnóstico precoce e os tratamentos podem minimizar a mortalidade, embora ainda não se conheça muito bem o conjunto de componentes biológicos capazes de influenciar os desfechos clínicos. Ampliar esses conhecimentos poderia ser usado para apoiar as decisões terapêuticas incluindo as estratégias de suporte nutricionais junto ao leito dos pacientes (Fleischmann e et al, 2013; Conde e et al, 2013; Dellinger e et al, 2013)

Durante o choque séptico, o metabolismo oxidativo pode ser limitado pelos níveis circulantes de oxigênio e pela utilização pelas mitocondriais. Portanto, muitas vezes os medicamentos vasopressores ajudam a aumentar o fluxo de oxigênio nos capilares mas podem não exercer efeitos diretos na utilização de oxigênio pelas mitocôndrias, resultando em prejuízos na relação entre demanda e aporte de energia na forma de ATP (Japiassú e et al, 2011). Assim, pode se dizer que defeitos mitocondriais específicos podem prejudicar o consumo de oxigênio, contribuindo para os mecanismos que levam a morte celular e falência de órgãos (Puskarich e et al, 2016).

Nesse estudo, demonstramos que o consumo de oxigênio associado ao complexo 1 e complexo 2 das mitocôndrias dos linfócitos, diminui nos pacientes que evoluíram para óbito na UTI e seis meses após a admissão por choque séptico. A respirometria das mitocôndrias dos linfócitos indica uma deterioração do estado clínico dos pacientes nos dia D1 e D3 na UTI, cujos efeitos negativos podem se prolongar até seis meses após a admissão. Estas alterações em complexos específicos resultam em prejuízos no transporte de elétrons e no acoplamento da respiração mitocondrial com a síntese de ATP no complexo 5 F1Fo-ATP sintase.

Os avanços atuais do imunometabolismo reforçam a compreensão da fisiopatologia da sepse pela relação entre a resposta imune e o metabolismo (Artyomo; Van den Bossche, 2020). Realmente, as células mononucleares do sangue são enriquecidas em mitocôndrias, além da ideia de que respostas eficazes das células imunes contra a sepse são principalmente dependentes em um metabolismo mitocondrial (Mills e et al, 2017)

Baseados neste conceito, além do metabolismo em mitocôndrias de linfócitos também medimos marcadores inflamatórios no sangue. Apesar do choque séptico envolver uma resposta inflamatória descompensada do tipo "tempestade de citocinas", não encontramos variações significativas entre os pacientes que sobreviveram e os que evoluíram para óbito. Um aspecto relevante que pode ter limitado os nossos resultados, é que muitas vezes a resposta anti-inflamatória pode ser mais prejudicial que a resposta pró inflamatória (Rossi e et al, 2021). No nosso estudo, avaliamos PCR, TNF α , IL-1 β que são classicamente citocinas envolvidas na resposta pró-inflamatória. Estes marcadores não demonstraram nenhuma associação com os desfechos de sobrevivência e mortalidade. Um outro aspecto a considerar é que os pacientes fazem uso de antibioticoterapia de amplo espectro, o que pode ter atenuado a resposta pró-inflamatória das células imunes mas não causou aparente interferências no metabolismo mitocondrial.

Os níveis dos marcadores bioquímicos laboratoriais de rotina glicose, albumina, ureia, creatinina não apresentaram diferenças entre os pacientes que sobreviveram e os que evoluíram para óbito. Particularmente, a ureia e a albumina são marcadores bioquímicos amplamente utilizados para estimar síntese protéica endógena e catabolismo protéico, respectivamente. Estas análises são relevantes para as tomadas de decisão em relação à terapia nutricional, embora uma grande variedade de parâmetros deva ser levada em conta. Estes parâmetros são monitorados constantemente e são muito dinâmicos pois uma vez alterados eles necessitam de um manejo imediato. Do ponto de vista de validade, como indicadores dos desfechos de morte e sobrevivência, estes marcadores aparentemente não foram discriminatórios nem na UTI ou seis meses após a admissão. A falência renal é uma complicação muito comum associada ao choque séptico (Tang e et al, 2021). Neste estudo, a ureia e creatinina apresentaram níveis elevados, muito acima dos valores internacionais de referência (ureia 16-40 mg/dL e Creatinina 0,6-1,2 mg/dL), indicando um comprometimento da função renal. No entanto, estas alterações bioquímicas normalmente

indicam a necessidade de intervenções como diálise, por exemplo, o que muitas vezes aumenta a sobrevida dos pacientes. Ainda, elevações exageradas na glicemia são tratadas com administração de insulina. De maneira geral, as alterações evidenciadas nos exames laboratoriais orientam procedimentos terapêuticos para estabilizar os pacientes e aumentar a sobrevida. Esses procedimentos poderiam explicar a falta de diferenças entre os pacientes que sobreviveram e os que foram a óbito. Alternativamente estes marcadores bioquímicos podem não ser sensíveis para discriminar estes desfechos.

Ao avaliar o aporte calórico e proteico ofertado aos pacientes, podemos observar que o conjunto de resultados demonstraram que, mesmo seguindo as recomendações de sociedades internacionais (ESPEN), a terapia nutricional não teve impacto direto na sobrevivência ou morte dos pacientes, visto que todos os indivíduos admitidos receberam a mesma recomendação calórica e proteica. A literatura mostra que esse achado não é incomum, Heidegger e et al (2013) descreveu que quando as metas nutricionais são alcançadas ocorre uma redução nas taxas de infecção adquiridas na UTI, entretanto não houve diferença no desfecho mortalidade (Heidegger e et al, 2013).

O consumo de oxigênio associado ao complexo 1 e complexo 2 das mitocôndrias dos linfócitos, é menor nos pacientes que evoluíram para óbito na UTI e seis meses após admissão por choque séptico. Quando avaliamos o estado metabólico e a terapia nutricional, podemos observar que mesmo com a dietoterapia adequada para o peso do paciente, de acordo com a diretriz internacional, não há indícios de melhora do estado clínico em virtude da TN ofertada em pacientes que foram a óbito. Isso porque não ocorre uma utilização eficiente do oxigênio ofertado às mitocôndrias, que resulta num prejuízo do aproveitamento da energia fornecida em forma de ATP.

8 CONCLUSÃO

Ao avaliar a função do complexo 1 e 2 da mitocôndria nos linfócitos, os níveis de mediadores pró-inflamatórios, investigar a influência do conteúdo calórico global, avaliar a influência do aporte de proteínas na sobrevivência dos pacientes e investigar assinaturas metabólicas com valor prognóstico, concluímos que, a oferta calórica e proteica adequada a pacientes hospitalizados e criticamente doentes na UTI é essencial para uma evolução e recuperação efetiva. Entretanto, o consumo de oxigênio associado ao complexo 1 e complexo 2 das mitocôndrias dos linfócitos, diminuiu nos pacientes que evoluíram para óbito na UTI e seis meses após a admissão por choque séptico. Visto que não ocorre uma utilização eficiente do oxigênio ofertado às mitocôndrias, que resulta num prejuízo do aproveitamento da energia fornecida em forma de ATP, podemos supor que mesmo com uma terapia nutricional adequada e padronizada, essa disfunção mitocondrial não permite que a dietoterapia atue de maneira efetiva.

REFERÊNCIAS

- 1- ABUD, TB. e et al. Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 78, n. 1, p. 1-5, 12 out. 2018. GN1 Genesis Network. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbof/v78n1/0034-7280-rbof-78-01-0065.pdf>. Acesso em: 11 de mar. 21
- 2- ANNANE, D. e et al. Septic shock. **The Lancet**, p. 63-78, jan. 2005. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)17667-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)17667-8/fulltext). Acesso em 09 mar. 2021
- 3- ANTONIO e et al. Tempestade de citocinas na COVID-19. **Journal Of Medicine**, p. 1-20, jan. 2020. Disponível em: <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/255/234>. Acesso em: 14 nov 2020.
- 4- ARTYOMOV, MN., VAN DEN BOSSCHE J. Immunometabolism in the Single-Cell Era. **Cell Metabolism**, v. 32 p. 710-725, Nov 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(20\)30491-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413120304915%3Fsho%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(20)30491-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413120304915%3Fsho%3Dtrue). Acesso em: 20 mai. 2021.
- 5- ASSIS, MCS e et al. Nutrição enteral: diferenças entre volume, calorias e proteínas prescritos e administrados em adultos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, p. 346-350, dez 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2010000400006&script=sci_arttext&tln_g=pt. Acesso em: 04 fev. 2021.

- 6- CECCONI M, e et al. Sepsis and septic shock. **Lancet**, v. 392. p.75-87, 2018 Jul. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30696-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30696-2/fulltext). Acesso em: 20 mai. 2021.
- 7- CFM. Sepse: Um problema de saúde pública. **Instituto Latino Americano Para Estudos da Sepse (Ilas)**, p. 1-90, 2015. Disponível em: [https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS\(Sepse-CFM-ILAS\).pdf](https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS(Sepse-CFM-ILAS).pdf). Acesso em: 13 dez. 2020
- 8- CONDE, KAP. e et al. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: a multicenter observational study. **Plos One**, v. 8, n. 6, p. 1-11, jun. 2013. Public Library of Science (PLoS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064790>. Acesso em: 13 dez. 2020
- 9- CUNHA, SFC. e et al. Fórmulas enterais no mercado brasileiro: classificação e descrição da composição nutricional. **International Journal of Nutrology**, v.4, n.3, p.71-86, set. 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Camila-Braga-5/publication/279925702_Formulas_enterais_no_mercado_brasileiro_classificacao_e_descricao_da_composicao_nutricional/links/559e7a8008aea946c06a0e7e/Formulas-enterais-no-mercado-brasileiro-classificacao-e-descricao-da-composicao-nutricional.pdf. Acesso em: 04 fev. 2021
- 10- Consenso Brasileiro de Sepse- Parte I. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.16, n.2, 2004. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2018/junho/15/ConsensoSepse.pdf. Acesso em 26 abr. 2021
- 11- CORREIA, MI. e et al. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. **Nutrition**, v. 19, p. 823-825, out. 2003. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900703001680>. Acesso em: 2 abr. 2021

12- CÔRTEZ, JFF. e et al. TERAPIA NUTRICIONAL NO PACIENTE CRITICAMENTE ENFERMO. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 36, p. 394-398, dez. 2003. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/749/762>. Acesso em: 2 abr. 2021

13- COSTA FILHO, RC e et al. Diretrizes Clínicas na Saúde Complementar - Sepse: Nutrição. 31 de Janeiro de 2011. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/ans/sepse-nutricao.pdf>. Acesso em: 3 abr. 2021

14- CUPPARI, L. Nutrição clínica no adulto – Guia de medicina ambulatorial e hospitalar (UNIFESP/Escola Paulista de Medicina). 1 ed. São Paulo: Manole, 2002.

15- DAVID, CD. e et al.. Terapia nutricional no paciente grave. Rio de Janeiro. Editora Revinter, 2001.

16- DELLINGER, RP e et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive Care Med**, v. 39, p. 165–228, fev. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095153/>. Acesso em: 29 jan. 2021

17- DE WAELE, E. e et al. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. **Nutrients**. 2020 Feb. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071318/>. Acesso em: 01 fev. 2021

18- FERRANTE, S. M. R.; SILVIERO, I. Problemas Especiais em Cirurgia Neonatal. In: Vieira, O.M. Clínica Cirúrgica: fundamentos teóricos e práticos. São Paulo: Atheneu, 2000. P.687-688.

- 19- FLEISCHMANN, C. e et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. **Am J Respir Crit Care Med**, p. 259 – 72, fev. 2016. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201504-0781OC?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em 03 mar. 2021
- 20- FRANKEL, L. R. Técnicas de Monitoração para o Lactente e a Criança Criticamente Doentes. In: BEHRMAN, R.E.; KLILGMAN, R.M.; Jenson, H.B. Nelson Tratado de Pediatria. São Paulo: Elsevier; 2005. p. 294-299.
- 21- FUJINO, V., NOGUEIRA LABNS. Terapia nutricional enteral em pacientes graves: revisão de literatura. **Arq Ciênc Saúde**, p. 220 - 226, dez. 2007. Disponível em: http://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-14-4/ID248.pdf. Acesso em: 27 mar. 2021
- 22- GODOY, J. L., et al. Central Venous Access through the External Jugular Vein in Children Submitted to Bone Marrow Transplantation. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, Curitiba, v.48, n.1, p.41-44, jan. 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-89132005000100007&script=sci_arttext. Acesso em: 23 abr. 2021
- 23- HAAS N. A .Clinical review: Vascular access for fluid infusion in children. **Critical Care**, v.8, n.6, p.478-484, 2004. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc2880>. Acesso em: 13 jan. 2021
- 24- HEIDEGGER CP., e et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. **The Lancet**, v. 381, p. 385-393, fev. 2013 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673612613518>. Acesso em: 14 mar. 2021

25- HEYLAND DK., e et al. The prevalence of iatrogenic underfeeding in the nutritionally 'at-risk' critically ill patient: result of an international, multicenter, prospective study. **Clinical Nutrition**, v. 34, p. 659-66, Ago. 2015. Disponível em: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(14\)00184-8/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(14)00184-8/fulltext). Acesso em: 23 fev. 2021

26- HIJUELOS, L. C. M. Cateterismo Venoso Central En Pediatría. **Revista Colombiana de Pediatría**. v.33, n.3, 1998

27- JAPIASSÚ AM e et al. Bioenergetic failure of human peripheral blood monocytes in patients with septic shock is mediated by reduced F1Fo adenosine- 5'-triphosphate synthase activity. In: **Critical Care Medicine**, v. 39, p. 1056-1063, mai. 2011. Disponível em: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2011/05000/Bioenergetic_failure_of_human_peripheral_blood.19.aspx. Acesso em: 14 abr. 2021

28- KRAFT BD e et al. Peripheral Blood Mononuclear Cells Demonstrate Mitochondrial Damage Clearance During Sepsis. **Crit Care Med**, v. 47, p. 651-658, mai 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6465124/>. Acesso em: 15 fev. 2021

29- KUMAR V. Immunometabolism: Another Road to Sepsis and Its Therapeutic Targeting. **Inflammation**, v. 42 p. 765–788, jun. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10753-018-0939-8>. Acesso em: 11 nov. 2020**

30- KUPRASH DV e NEDOSPASOV SA. Molecular and Cellular Mechanisms of Inflammation. **Biochemistry (Mosc)**, p. 1237-1239, nov. 2016.. Disponível em: <http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v81/full/81111477.html>. Acesso em: 23 mar. 2021

- 31- LAMBDEN S e et al. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. **Critical Care**, v. 23, nov 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6880479/>. Acesso em: 25 mar. 2021 ****
- 32- LAMEU, E. Clínica Nutricional. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p. 153-69; p. 477-529.
- 33- LEHNINGER, T. M., NELSON, D. L. & COX, M. M. Princípios de Bioquímica. 6ª Edição, 2014. Ed Artmed
- 34- LOBO SM e et al. Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario: the Brazilian ICUs project. **Rev Bras Ter Intensiva**. Nov 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6443303/>. Acesso em: 02 nov. 2020
- 35- MCCLAVE SA e et al. A.S.P.E.N. American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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 (ASPEN). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition and Critical Care Medicine**, p. 277-316, fev. 2016. Disponível em: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0148607115621863><https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0148607115621863>. Acesso em 13 abr. 2021
- 36- MILLS EL e et al. Mitochondria are the powerhouses of immunity. **Nature Immunology**, v. 18, p. 488-498, abr. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418387/>. Acesso em: 24 fev. 2021

- 37- MINNE L e et al. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. **Critical Care**, v. 12, dez. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646326/>. Acesso em: 28 mar. 2021 ***
- 38- MORENO RP e et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Med**, v. 31, p. 1345–1355, out. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1315315/>. Acesso em: 16 mar. 2021
- 39- PECINA P e et al. Noninvasive diagnostics of mitochondrial disorders in isolated lymphocytes with high resolution respirometry. **BBA Clinical**, p. 62-71, out. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633944/>. Acesso em: 12 nov. 2020
- 40- PELICANO JF e et al. Complicação de acesso venoso central: hidrotórax. **São Paulo Medical Journal**. 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-31802005000700020&script=sci_arttext. Acesso em: 13 abr. 2021
- 41- PUSKARICH MA e et al. Early alterations in platelet mitochondrial function are associated with survival and organ failure in patients with septic shock. **Journal of Critical Care**, v. 31, p. 63–67, fev. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690781/>. Acesso em: 24 fev. 2021
- 42- RASMUSSEN HH e et al. A method for implementation of nutritional therapy in hospitals. **Clinical Nutrition**, v. 25, p. 515-523, mai. 2006. Disponível em: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(06\)00008-2/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(06)00008-2/fulltext). Acesso em: 26 mar. 2021

- 43- RIVERS E e et al. Early Goal- Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **New England Journal of Medicine**. p. 1368-1377, nov. 2001. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa010307?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 13 fev. 2021
- 44- ROSENFELD R. Terapia nutricional no paciente grave. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.
- 45- ROSSI JF e et al. Dynamic Immune/Inflammation Precision Medicine: The Good and the Bad Inflammation in Infection and Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 12, fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7940508/>. Acesso em: 29 abr. 2021
- 46- SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ D e et al. A postacute-care comparison of the basic definition of malnutrition from the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Academy of Nutrition and Dietetics with the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism definition. **Clinical Nutrition**, v. 38, p. 297-302, fev. 2018. Disponível em: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30018-9/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30018-9/fulltext). Acesso em: 16 abr. 2021
- 47- SAMRAJ R.S e et al.. Role of biomarkers in sepsis care. **Shock**, v.40, p. 358–365, nov. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806047/>. Acesso em: 25 abr. 2021
- 48- SINGER M e et al.. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 23, p. 801-810, fev. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/>. Acesso em: 29 jan. 2021

- 49- SINGER P e et al.. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. **Clinical Nutrition**, p. 48-79, set. 2018. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261-5614\(18\)32432-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261-5614(18)32432-4). Acesso em: 29 mar. 2021
- 50- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. **Critical Care Medicine**, v. 45, p. 486-552, mar. 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2017/03000/Surviving_Sepsis_Campaign_International.15.aspx. Acesso em: 17 fev. 2021
- 51- SHILLS ME e et al.. Nutrição Moderna na saúde e na doença. 10 ed. Barueri: SP. Manole, 2009.
- 52- SOBOTKA L e et al. Bases da Nutrição clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2008
- 53- TANG Y e et al.. Bioinformatic analysis identifies potential biomarkers and therapeutic targets of septic-shock-associated acute kidney injury. **Hereditas**, abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052759/>. Acesso em 02 mai. 2021
- 54- TOLEDO D e CASTRO M. Terapia Nutricional em UTI. 2015. Cap 16. p. 338-406. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=uuOSBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA361&dq=Toledo+D%CD%BE+Castro+M.+Terapia+Nutricional+em+UTI.+2015.+Cap+16&ots=s_iYN7CviM&sig=-8gK4k-JDr17T3O-VT3vJCvP1ts#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 23 abr. 2021
- 55- VINCENT JL e et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, v. 22, p. 707-710, jul 1996. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/14361654_The_SOFA_Sepsis-related_Organ_Failure_Assessment_score_to_describe_organ_dysfunctionfailure_On_behalf_of_the_Working_Group_on_Sepsis-Related_Problems_of_the_European_Society_of_Intensive_Care_Medicine. Acesso em: 15 mar. 2021

56- WAITZBERG DL. Nutrição Oral, enteral e parenteral na Prática Clínica. **Atheneu** 2017. Cap 53-54. p. 921-940.

57- WESTPHAL GA e et al . Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: avaliação da perfusão tecidual. **Revista brasileira de terapia intensiva**, São Paulo , v. 23, p. 6-12, mar. 2011 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000100003&lng=en&nrm=iso. Acesso em 27 Abr. 2021