

XX. Sepsis: Nutrição

- Autoria:** Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia
Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
- Elaboração final:** 30 de julho de 2009
- Participantes:** Costa Filho RC, Gomes PN, Gutierrez F, Silva E, Salomão R, Machado FR, Lutke C, Instituto Latino Americano de Sepsis, Rosenfeld R

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A fonte primária de consulta foi a base de dados MEDLINE através de acesso ao serviço PubMed de Pesquisa Bibliográfica em Publicações Médicas. Pela interface MeSH (Medical Subject Heading), inseriu-se os descritores da seguinte forma: (sepsis OR critical illness AND calorimetry, indirect AND nutritional support), (Energy Intake AND Critical Illness/therapy) (Nutritional Support AND Septic Shock - Limits: Humans, Adults. Filtro: Humans, RCT. Pela base PubMed/PICO, foram utilizados os seguintes descritores: (Early nutrition AND Sepsis), (Glutamine AND Sepsis) c/ filtro: Meta-análise ou RCT, (Arginine AND Sepsis) c/ filtro: Meta-análise ou RCT, (Enteral Glutamine AND Sepsis). Pela base de dados Ovid, utilizamos (Early enteral AND shock).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Fornecer orientações a respeito da adequação nutricional no paciente séptico, aplicáveis à realidade brasileira.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado – parcial.

INTRODUÇÃO

Desnutrição é um estado de nutrição que influencia negativamente o prognóstico de uma intervenção terapêutica. A desnutrição inicia-se no momento em que o paciente deixa de compensar seu gasto metabólico com o aporte proporcional de nutrientes. A resposta inflamatória sistêmica vem acompanhada de alterações do metabolismo intermediário, que determinam a perda de massa magra de modo expressivo, proporcional ao grau de estresse metabólico, resistente ao efeito anabólico do aporte nutricional^{1,2}(B). Esta alteração, denominada efeito alostático do estresse, pode resultar em sobrecarga alostática autoperpetuada, contribuindo para a morte por meio da disfunção de múltiplos órgãos³(D).

Como forma de ofertar a nutrição de modo seguro, algoritmos vem sendo aplicados para pacientes graves, garantindo a segurança na administração e monitoração dos efeitos da terapia nutricional, em especial no seu início ou como resultado da combinação de vias de nutrição enteral e parenteral.

Todos os pacientes devem receber uma quantidade de nutriente tal que previna uma desnutrição acelerada, que resultará em maior tempo de hospitalização e maior número de complicações a um maior custo hospitalar.

1. O ADEQUADO CÁLCULO DO APORTE CALÓRICO PARA ESSES PACIENTES É IMPORTANTE PARA EVITAR A HIPER OU HIPONUTRIÇÃO?

A desnutrição influencia negativamente o prognóstico de uma intervenção terapêutica. Esta se inicia no momento em que o paciente deixa de compensar seu gasto metabólico com o aporte proporcional de nutrientes. A resposta inflamatória sistêmica vem acompanhada de alterações do metabolismo intermediário, que determinam a perda de massa magra de modo expressivo, proporcional ao grau de stress metabólico, resistente ao efeito anabólico do aporte nutricional^{1,2}(B).

Estudos observacionais em populações mistas de pacientes críticos, não exclusivamente sépticos, sugerem haver um momento ideal onde o aporte de nutrientes, qualitativa e quantitativamente, deva ser proporcionado. É consenso que a recuperação de funções vitais como função mitocondrial, força muscular ou imunidade estão diretamente ligadas à otimização do aporte protéico global, que se situa acima de 1,5 g de proteína por quilo de peso⁴⁻⁷(B)⁸(C)⁹(D).

Foi avaliada a aplicação das recomendações da meta calórica do American College of Chest Physicians-ACCP (25-27,5 kcal/kg) e sua influência na sobrevida de pacientes de terapia intensiva recebendo dieta standard¹⁰(B). Foi estratificado o aporte calórico entre < 33%, 33-65% e > 65% do alvo calórico, concluindo ser o grupo intermediário o de melhor prognóstico quanto à sobrevida. O mesmo grupo analisou dados relativos à gênese de complicações infecciosas concluindo que um aporte calórico menor que 6 kcal/kg/dia estava relacionado ao aumento de eventos bacterêmicos numa população de pacientes críticos clínicos¹¹(B). Estabeleceram meta calórica de 1,3 vezes o gasto energético metabólico (GEM) ou 30 kcal/kg, calculando assim o déficit energético de uma população semelhante ao outro estudo¹²(B). Ao final da primeira semana, o taxa de infecção correlacionou-se diretamente com a magnitude do déficit calórico global ($p < 0,0042$). Em estudo observacional prospectivo sequencial, encontrou-se maior tempo de ventilação mecânica e maior taxa de infecção naqueles com maior balanço energético negativo cumulativo, cuja meta foi relacionada à equação de Harris-Benedict com fator de stress¹³(B). Foram estudados 55 pacientes críticos por meio de calorimetria indireta seriada e demonstraram forte correlação do balanço energético negativo com o desenvolvimento de sepse, insuficiência renal, síndrome de desconforto respiratório agudo, úlceras de pressão e cirurgia, mas não com a mortalidade¹⁴(B). Ampliaram esta discussão ao estabelecer análise comparativa entre a população clínica e cirúrgica, incluindo cálculo de fontes calóricas adicionais e suas especificidades (glicose hipertônica, uso de propofol), concluindo que aqueles que atingiram um aporte calórico de 82% (clínica) e

67% (cirúrgica) da meta calórica (média de 23 kcal/kg) tiveram menor tempo de internação na UTI e hospitalar¹⁵(B). A dificuldade em administrar-se um aporte definido de nutrientes levou a adoção de diferentes protocolos e algoritmos, manuseados diretamente pela equipe de nutricionistas e enfermeiras¹⁶(A)^{17,18}(B). Recomendam-se estudos adicionais sobre a quantidade ótima de nutrientes para os pacientes críticos¹⁹(D).

Assim, considerando-se as evidências acima expostas de que o aporte nutricional tem implicação direta na morbidade dos pacientes, o cálculo das calorias a serem ofertadas é importante para se evitar os malefícios da hiponutrição ou da desnutrição.

Recomendação:

Todos os pacientes sépticos devem ter o seu gasto energético metabólico avaliado de forma a evitar os malefícios da hipo e da hipernutrição.

2. O CÁLCULO DO GASTO ENERGÉTICO ATRAVÉS DA CALORIMETRIA INDIRETA APRESENTA VANTAGENS SOBRE AS TÉCNICAS CONVENCIONAIS PARA ADEQUAÇÃO DO APORTE CALÓRICO NO PACIENTE SÉPTICO?

As equações de gasto energético para pacientes sépticos não demonstram precisão e podem induzir à prática da hiper ou hiponutrição, ambas traduzindo-se em formas de desnutrição no paciente grave. As consequências do excesso de nutrientes numa fase de resposta inflamatória são a hiperglicemia, a esteatose hepática, a azotemia e o aumento do trabalho respiratório. Já a falta de nutrientes afetará paulatinamente a resposta imune-celular, a força muscular (musculatura respiratória, cardíaca, esquelética) e a atividade orgânica de modo geral, trazendo apatia e inatividade.

O cálculo das necessidades nutricionais que devemos ofertar é baseado nos estudos por calorimetria indireta, mas várias equações foram comparadas com esta metodologia, para diferentes populações, proporcionando estimativas de aporte energético a serem implementadas ao indivíduo.

O GEM do paciente séptico tem grande variação individual, situando-se entre 16-35 kcal/kg. Tal limite abrange desde o paciente hipometabólico idoso até o paciente grande queimado, e varia conforme a fase de evolução da doença²⁰(B)²¹(D). A variação do gasto energético no paciente crítico com choque séptico nos mostra uma fase inicial de hipometabolismo (relativo), denominada ebb-phase, com duração de horas a poucos dias, podendo representar uma resposta adaptativa do organismo. Nesta fase, a presença da disfunção mitocondrial tem particular importância prognóstica. Após a restauração de processos energéticos da economia, desenvolve-se um estado hipermetabólico e catabólico, denominado flow-phase, que durará de dias a semanas-meses (encerrando-se num processo de flow-phase anabólico). Durante a fase flow catabólica, recomenda-se fornecer de 100-140% do GEM, de acordo com a fase do tratamento^{22,23}(B)^{24,25}(D). Embora não tenha sido demonstrado que a monitoração por calorimetria indireta afete o prognóstico de pacientes graves, ela é seguramente a única ferramenta disponível para a monitoração desta resposta metabólica pós-choque. Entretanto, os aparelhos para sua monitoração não estão disponíveis na grande maioria dos hospitais brasileiros.

Recomendação:

O cálculo do gasto energético metabólico nos pacientes sépticos idealmente deve ser feito através da calorimetria indireta em razão da imprecisão das equações nesta população. Nos locais onde essa determinação não é possível, o aporte calórico deve ser estimado.

3. EXISTEM EVIDÊNCIAS A FAVOR DO INÍCIO PRECOCE – NAS PRIMEIRAS 48 HORAS DE TRATAMENTO INTENSIVO - DO SUPORTE NUTRICIONAL ENTERAL NO PACIENTE SÉPTICO?

O conceito de priorizar o estado metabólico-nutricional na abordagem inicial do paciente grave é antigo, mas o modo de aplicá-lo sofreu alteração ao longo do tempo, deslocando-se da facilidade de fornecimento de calorias e segurança da nutrição parenteral, percebida em pacientes com disfunção gastrointestinal, para ênfase na nutrição enteral, trófica, mais custo-eficaz e capaz de modificar a resposta orgânica. Os principais elementos negativos à prática da nutrição enteral são a disfunção gastrointestinal e o posicionamento e manutenção do acesso nutricional, fazendo com que esta seja uma via difícil e arriscada. A capacidade de posicionamento da sonda enteral além do piloro permitiu dar ênfase ao jargão Se o intestino funciona, use-o! Na individualização do suporte nutricional, devemos considerar as particularidades de pacientes com função gastrointestinal limitada (íleo metabólico por drogas, doença inflamatória intestinal extensa, fístula entérica, intestino curto). Os benefícios fisiológicos de aporte mínimo-parcial da dieta enteral para pacientes graves reside na promoção dos elementos da barreira mucosa e estímulo trófico ao tecido linfóide intestinal^{26(A)}^{27(B)}^{28(D)}.

A nutrição enteral precoce no paciente crítico, definida por seu início dentro das primeiras 48 horas, reduz de 8 a 12% a mortalidade hospitalar, conseguindo ser praticada em apenas 50% dos mesmos^{29(A)}^{30(B)}.

Quanto ao emprego da nutrição parenteral, com base no algoritmo proposto pelo estudo ACCEPT^{31(A)}, recomenda-se sua utilização no caso da impossibilidade de uso do tubo gastrointestinal após 24 horas de tratamento intensivo. Quando comparada com aqueles que receberam a nutrição enteral tardiamente (após 48 horas), a nutrição parenteral reduz a mortalidade significativamente (RR= 0,51; 95% CI= 0,27-0,97), muito embora a mesma favoreça uma maior taxa de infecção^{32(A)}. No entanto, a população estudada não era representativa de pacientes sépticos. Deve-se ter em mente que o risco relativo de mortalidade do paciente desnutrido grave é três vezes maior, permanecendo esta população a que mais se beneficiará do início precoce da nutrição intravenosa de qualidade.

Recomendação:

Havendo viabilidade do tubo digestivo, o suporte nutricional deve ser iniciado nas primeiras 48 horas do tratamento intensivo.

4. PACIENTES INSTÁVEIS HEMODINAMICAMENTE (EM CHOQUE SÉPTICO) DEVEM RECEBER SUPORTE NUTRICIONAL?

O paciente séptico hemodinamicamente instável, do ponto de vista de suporte nutricional, é aquele que ultrapassou as primeiras 6 a 24 horas de intervenção do choque séptico, e vem recebendo drogas vasoativas para adequação da oferta tecidual de oxigênio, mantendo-se ainda com sinais de hipoperfusão tecidual. São exemplos a presença de níveis baixos de saturação venosa central ou níveis elevados de lactato sérico. Poderemos considerar também um outro tipo de instabilidade, no paciente já envolvido com longa internação na UTI, e portador de diferentes disfunções orgânicas adquiridas de quadros graves anteriores, com respostas fisiopatológicas distintas, dentro do conceito de sobrecarga alostática desenvolvido em tópico acima^{33(B)}^{34-36(D)}.

A segurança no início do suporte nutricional para pacientes instáveis hemodinamicamente ainda é matéria de debate. A perpetuação da resposta inflamatória após o choque pode ter origem nas alterações sofridas pelo tecido gastrointestinal, tornando-o um alvo prioritário das ações de suporte terapêutico^{37,38(D)}. Como pré-requisito para sua utilização, a motilidade, capacidade absorptiva e função de barreira devem estar minimamente preservados. As maiores vantagens da utilização precoce da via enteral no paciente hemodinamicamente instável são: a) favorecimento da distribuição do fluxo esplâncnico pela presença do alimento; b) preservação funcional da barreira mucosa; c) modulação da resposta neuroendócrina, atenuando o estresse metabólico; d) fornecimento de energia à célula; e) atenuação da translocação bacteriana.

A resposta neuroendócrina e exócrina do alimento no tubo gastrointestinal sofre modificações no paciente hemodinamicamente instável^{39,40}(B)^{41,42}(D). Estudos por técnicas manométricas e testes de absorção com acetoaminofen revelam que 50% dos pacientes críticos em ventilação mecânica possuem consideráveis alterações da motilidade gastrointestinal. Foi analisada a frequência de sintomas gastrointestinais em pacientes críticos, com destaque para o volume de resíduo gástrico (VRG)⁴³(B), e sua correlação com aumento da morbi-mortalidade⁴⁴(B). Ambos os estudos sustentam a recomendação em diferentes algoritmos da medida do VRG como modo de trazer mais segurança para o ajuste da nutrição enteral para pacientes críticos. Por outro lado, modelos experimentais de hipóxia intestinal demonstram o potencial deletério do estímulo de nutrientes num tempo inoportuno, agravando o déficit de oxigênio e aumentando o dano celular⁴⁵⁻⁴⁷(D).

A isquemia mesentérica não-oclusiva é a entidade nosológica resultante do insulto isquêmico da mucosa gastrointestinal no paciente com hipoperfusão esplâncnica. Sua fisiopatogenia envolve o comprometimento do fluxo central, bem como alterações de regulação de microcirculação, com a presença de vasoespasmos por ação de substâncias pró-inflamatórias ou por efeito de drogas. Uma vez suspeitada, a interrupção da nutrição enteral é imperiosa, reduzindo o consumo de oxigênio derivado da função absorptiva⁴⁸(C)⁴⁹(D).

Estudos observacionais em pacientes não sépticos suportam o emprego de nutrição a pacientes cirúrgicos hemodinamicamente instáveis. Descreveram a tolerância da dieta enteral em pacientes com instabilidade hemodinâmica pós- cirurgia cardíaca, que necessitavam de balão de contrapulsção aórtico e drogas vasoativas, sugerindo ser possível a utilização desta via para a maioria dos pacientes, no entanto sujeita a oferta reduzida e condicionada à monitoração do abdome e das variáveis oxidinâmicas⁵⁰(C).

Pacientes submetidos a métodos de suporte extracorpóreo com oxigenador de membrana (VV-ECMO) também suportam a nutrição enteral precoce sem complicações específicas⁵¹(C).

O suporte nutricional de pacientes hemodinamicamente instáveis, apresentando disfunções de múltiplos órgãos pós-choque séptico e submetidos à hemofiltração veno-venosa contínua, foi satisfatório mesmo na presença de grande catabolismo (N2 urêico= 15-73 g/dia; média 33,5 g/dia)⁵²(C).

Embora as evidências para a prática da nutrição enteral precoce venham se acumulando, a nutrição de pacientes instáveis hemodinamicamente vem acompanhada de riscos potenciais. No momento, não está recomendada a nutrição enteral em pacientes sépticos hemodinamicamente instáveis até melhor elucidação quanto ao momento de início, quais nutrientes são úteis para a modificação da resposta local e sistêmica e como monitorar o efeito local da dieta.

Recomendação:

Pacientes sépticos instáveis hemodinamicamente não devem receber aporte nutricional enteral ou parenteral até que a perfusão esteja restabelecida.

5. A SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA OU ARGININA REDUZ MORBI-MORTALIDADE NO PACIENTE SÉPTICO?

A terapia nutricional do paciente crítico vem mudando seu enfoque ao longo dos últimos anos, convergindo para a busca da individualização dos efeitos farmacológicos de cada nutriente específico. Desenvolveu-se o termo “imunonutrição”, para dietas contendo aminoácidos essenciais ou semi-essenciais (notadamente arginina e glutamina), nucleotídeos, ácidos graxos ômega – 3 e antioxidantes.

Em revisão sistemática realizada sobre o assunto, considerando pacientes críticos sépticos e não sépticos, o emprego de imunonutrição com fórmulas contendo arginina por via enteral reduziu a ocorrência de complicações infecciosas, porém não a mortalidade⁵³(B). Estudos que

avaliaram apenas a população de pacientes sépticos identificaram dano – aumento da mortalidade - com uso deste tipo de formulação⁵⁴(B).

Tal efeito pode estar relacionado às alterações do metabolismo da arginina na sepse, relacionada com desmodulação da microcirculação secundária ao aumento da produção de óxido nítrico, ou por potencialização da resposta inflamatória sistêmica.

Criticam-se as conclusões das meta-análises sobre imunonutrição no paciente crítico, em razão da heterogeneidade dos estudos e a diversidade das fórmulas e diferentes proporções de seus elementos.

Com relação à glutamina, permanece crescente o número de descobertas sobre suas funções regulatórias e contribuição deste aminoácido no organismo, particularmente em situações de estresse. Assim como a arginina, pode ser considerado um aminoácido semiessencial, o que significa dizer que na dependência de sua disponibilidade, uma ou mais funções essenciais serão afetadas. Atua regulando a expressão de diversos genes relacionados ao metabolismo, defesa celular e reparo, transdução do sinal celular e ativação de vias preferenciais de resposta, em especial via PPAR-gamma e reduzindo a ativação da iNOS. Curiosamente, ativa a resposta efetora Th1 nas células de defesa, e Th2 nos enterócitos. É precursora da glutatona (importante no mecanismo antioxidante hepático), da citrulina (nutriente específico do enterócito) e da arginina (síntese de novo nos rins, via citrulina). Sendo precursora do anel purínico de nucleotídeos como ADP, ATP, AMP e GTP, favorecem as células de rápida replicação. Aumenta também a expressão das heat shock proteins (HSP), reduzindo a apoptose celular⁵⁵(D). Diferentes meios de administração revelaram diferentes efeitos metabólicos e sistêmicos⁵⁶(B). Seu nível sérico é fator-limitante de suas ações celulares, e encontra-se diminuída em pacientes sépticos⁵⁷(B).

O maior número de estudos envolve o uso de glutamina parenteral na forma de dipeptídeo, mais solúvel e estável, que facilitou sua adição nas soluções de nutrição parenteral (NP). Embora seu emprego junto com a NP tenha recebido nível de evidência A pelos critérios do comitê canadense de práticas clínicas, apenas um estudo foi voltado para uma população primariamente séptica⁵⁸(A) enquanto três outros envolveram população mista que incluiu pacientes sépticos⁵⁹⁻⁶¹(A).

Foram demonstrados efeitos benéficos da glutamina endovenosa em pacientes com disfunção orgânica múltipla, necessitando de nutrição parenteral, revelando-se especialmente benéfica na recuperação de sepse grave e disfunção multi-orgânica, com redução de mortalidade de 57% para 33% (p=0,049)⁵⁸(A). Analisaram 33 pacientes pós-tratamento cirúrgico de peritonite secundária, utilizando 0,4 g Al-Gln/kg, comprovando menor incidência de novas complicações infecciosas no grupo tratado⁵⁹(A).

Os benefícios associados com a administração endovenosa de glutamina não devem ser repassados à reposição por via enteral, em parte devido ao metabolismo de primeira passagem no enterócito e no fígado (50-80%), onde serve como fonte de energia ou como precursor de outros aminoácidos (prolina, arginina, citrulina, glutatona). Por este motivo, o modo de administração pode ser decisivo na obtenção de efeitos sistêmicos. Numa fórmula padrão com proteína intacta, a oferta de glutamina não ultrapassa 4-6 g e de 1-5 g naquelas a base de dipeptídeos, fazendo-se necessária sua suplementação. Tomando como referência revisão sistemática com meta-análise⁶²(A), e documento canadense³³(B), existem evidências favoráveis ao emprego da glutamina por via entérica, em queimados e em politraumatizados, reduzindo a taxa de complicações infecciosas (queimados e politraumatizados) e a mortalidade (queimados). A dose sugerida é de 0,3 g/kg/dia de glutamina enteral. Tal benefício ainda não foi demonstrado em pacientes sépticos.

Recomendação:

Recomenda-se emprego de glutamina endovenosa na dose de 15 a 40 gramas/dia (0,2-0,5 g/kg/dia), diretamente proporcional à gravidade da doença primária. O modo de infusão pode ser

tanto dentro da solução de NP como em infusão individual, por período de 4 a 24 horas, preferencialmente por via central (devido a sua alta osmolaridade). Para pacientes em terapia dialítica contínua a dose de glutamina deve sofrer incremento de $3,6 \pm 1,9$ g/24h. Não se recomenda a suplementação nutricional com arginina.

6. O USO DE DIETAS IMUNOMODULADORAS, CONTENDO ANTIOXIDANTES E ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3 TEM IMPLICAÇÃO PROGNÓSTICA NA SEPSE?

Durante o metabolismo normal, as chamadas substâncias antioxidantes são os responsáveis em lidar com o estresse oxidativo. Tais substâncias são divididas em:

- Não-enzimáticas - como as vitaminas, o beta-caroteno e as proteínas ligadas ao heme, e
- Sistemas enzimáticos - tais como a superóxido dismutase, catalase, glutatona-peroxidase, associadas à co-fatores como o selênio, zinco, manganês e ferro.

Situações de estresse grave ultrapassam a capacidade de proteção de nossos sistemas de defesa antioxidantes, acarretando danos celulares difusos, produzindo oxidação de proteínas, ácidos graxos poli-insaturados, polissacarídeos, ácidos nucleicos e resultam em necrose e disfunção tissular^{63(D)}.

Ainda não existem estudos abrangentes sobre qual dose, quando e por quanto tempo utilizaríamos antioxidantes. Em Meta-análise foram identificados cinco trabalhos sobre suplementação de selênio em pacientes críticos, indicando tendência de redução da mortalidade no grupo que recebeu doses elevadas de selênio (RR 0,79; 95%CI 0,59-1,04), embora haja críticas à qualidade dos estudos e número de pacientes^{64(A)}. Analisam-se as alterações bioquímicas e os biomarcadores em pacientes críticos, não sendo capazes de reproduzir os achados favoráveis desta suplementação^{65(B)}. Baseado nestas evidências, dois estudos estão em curso, o REDOXS^{63(D)} e o SIGNET^{66(D)}, ampliando a análise destas intervenções. As doses propostas são de 300-500 µg/dia por até três semanas.

Além das evidências promissoras do selênio, outros compostos foram estudados para pacientes sépticos, mas ainda não possuem nível de evidência para uma recomendação. É o caso do zinco (estudo em crianças desnutridas com pneumonia), de compostos de oligoelementos Cu-Se-Zn (para queimados), de vitamina C e E (queimados e politraumatizados), beta-caroteno^{67(D)}.

Efeitos importantes dos lipídios w-3 (EPA, DHA) vêm sendo observados: aumento da fluidez de membranas e estabilidade, modulação da expressão de citocinas inflamatórias e da transdução de sinais (via PPAR-gamma, NFkB e prostanóides). Clinicamente, observam-se ações antiarrítmicas (1-2 g de EPA), redução de colestase intra-hepática associada à NP, melhora da hipertrigliceridemia (2-4 g de EPA), reversão de disfunção imunológica de pacientes com imunoparalisia e modulação de substâncias com propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras^{68(D)}. A ação sistêmica da infusão de emulsão lipídica rica em ômega-3 (EL) se inicia nas primeiras 2 horas, enquanto que na via enteral inicia-se após 48 horas, e é dose-dependente. Tal noção foi desenvolvida a partir de um estudo aberto que envolveu pacientes críticos que receberam de 0,1-0,2 g/kg/dia de EL endovenosa, contribuindo para a redução do tempo de internação em UTI, escore de disfunção orgânica, uso de antibióticos e tempo de internação hospitalar^{69(B)}.

Uma nova fórmula contendo w-3, ácido gama-linolênico e antioxidantes, sem arginina foi testada para pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda (SARA). No total, três estudos, mostraram efeitos benéficos, com redução de mortalidade de pacientes sépticos (RR= 0,63, 95%CI 0,48-0,84, p=0,002)^{70(A)}, melhora da oxigenação precoce de pacientes com SARA e redução do período de internação na UTI^{71,72(B)}. Em apenas um desses estudos a população de pacientes com sepse associada a SARA foi especificamente avaliada^{70(A)}. Embora tenha sido mostrada redução significativa da mortalidade, existem preocupações no tocante a metodologia

do estudo, envolvendo centro único, com pequeno número de pacientes e com a utilização de dieta enteral incomum a pacientes de terapia intensiva no grupo controle. Assim, as evidências presentes até o momento não amparam o uso dessa dieta na população séptica, até que os dados sejam reproduzidos em outros estudos. Atualmente, o NIH americano desenvolve estudo multicêntrico – EDEN-OMEGA- neste tema (ClinicalTrials.gov: NCT00609180)⁷³(D).

Recomendação:

Até que novas evidências estejam disponíveis, não se recomenda o emprego de fórmulas de suplementação enteral contendo ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido gama-linolênico e antioxidantes em pacientes sépticos.

REFERÊNCIAS

1. Müller TF, Müller A, Bachem MG, Lange H. Immediate metabolic effects of different nutritional regimens in critically ill medical patients. *Intens. Care Med* 1995;21:561-6.
2. Plank LD, Hill GL. Energy balance in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2003;62:545-52.
3. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003;43:2-15.
4. Macias L, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *J Parent Ent Nutr* 1996;20:56-62.
5. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Picetti E, Parenti E, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transp* 2005;20:1976-80.
6. Dickerson RN, Boschert KJ, Kudsk KA, Brown RO. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients. *Nutrition* 2002;18:241-6.
7. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall D, Bailey M, Davies A, Nyulase I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19:909-16.
8. Greig PD, Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM. Parenteral nutrition in septic patients: effect of increasing nitrogen intake. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1040-7.
9. Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:906-11.
10. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients. Consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003;124:297-305.
11. Rubinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32:350-7.
12. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition* 2005;24:502-9.
13. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004;125:1446-57.
14. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clinical Nutrition* 2006;25:37-44.
15. Hise ME, Halterman K, Gajewski BJ, Parkhurst M, Moncure M, Browm JC. Feeding practices of severely ill intensive care unit patients: an evaluation of energy sources and clinical outcomes. *J Am Diet Assoc* 2007;107:458-65.

16. MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, Roland C, Doherty J, Cohn S, et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007;63:57-61.
17. Wøien H, Bjørk IT. Nutrition of the critically ill patient and effects of implementing a nutritional support algorithm in ICU. *J Clin Nurs* 2006;15:168-77.
18. Petros S, Engelmann L. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. *Clin Nutr* 2006;25:51-9.
19. Stapleton RD, Jones N, Heyland DK. Feeding critically ill patients: What is the optimal amount of energy? *Crit Care Med* 2007;35 Suppl 9:S535-S540.
20. Kreyman G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1012-9.
21. McClave SA, Snider HL. Understanding the metabolic response to critical illness: factors that cause patients to deviate from the expected pattern of hypermetabolism. *New Horiz* 1994;2:139-46.
22. Moriyama S, Okamoto K, Tabira Y, Kikuta K, Kukita I, Hamaguchi M, et al. Evaluation of oxygen consumption and resting energy expenditure in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:2133-6.
23. Boullata J, Williams J, Cottrell F, Hudson L, Compher C. Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. *J Am Diet Assoc* 2007;107:393-401.
24. Schoeller DA. Making indirect calorimetry a gold standard for predicting energy requirements for institutionalized patients. *J Am Diet Assoc* 2007;107:390-2.
25. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:319-36.
26. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999;25:157-61.
27. Moore EE, Jones TN. Nutritional assessment and preliminary report on early support of the trauma patient. *J Am Coll Nutrition* 1983;2:45-54.
28. Sax HC, Illig KA, Ryan CK, Hardy DJ. Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1996;171:587-90.
29. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29:2264-70.
30. Doig GS, Simpson F. Evidence-based guidelines for nutritional support of the critically ill: results of a bi-national guideline development conference. Sidney: [s.n.], 2005 acesso em 10 mai. 2009. Disponível em <http://www.evidencebased.net/files>
31. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ; Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004;170:197-204.

32. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005;31:12-23.
33. Knotzer H, Pajk W, Dünser MW, Maier S, Mayr AJ, Ritsch N, et al. Regional microvascular function and vascular reactivity in patients with different degrees of multiple organ dysfunction syndrome. *Anesth Analg* 2006;102:1187-93.
34. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003;43:2-15.
35. Mechanick JI, Brett EM. Nutrition and the chronically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:33-40.
36. Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;6:491-9.
37. Leaphart CL, Tepas III JJ. The gut is a motor of organ system dysfunction. *Surgery* 2007;141:563-9.
38. Magnotti LJ, Xu D-Z, Lu QI, Deitch EA. Gut-derived mesenteric lymph: a link between burn and lung injury. *Arch Surg* 1999;134:1333-41.
39. Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman MJ, Bryant LK, Holloway RH, Vozzo R, et al. Feed intolerance in critical illness is associated with increased basal and nutrient-stimulated plasma cholecystokinin concentrations. *Crit Care Med* 2007;35:82-88.
40. Tribl B, Sibbald WJ, Vogelsang H, Spitzauer S, Gangl A, Madl C. Exocrine pancreatic dysfunction in sepsis. *Eur J Clin Invest* 2003;33:239-43.
41. Luyer MDP, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005;202:1023-9.
42. Luyer MDP, Jacobs JA, Vreugdenhil ACE, Hadfoune M, Dejong CHC, Buurman WA, Greve JWM. Enteral administration of high-fat nutrition before and directly after hemorrhagic shock reduces endotoxemia and bacterial translocation. *Ann Surg* 2004;239:257-64.
43. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. *Crit Care Med* 1999;27:1447-53.
44. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29:1955-61.
45. Spain DA, Wilson MA, Bar-Natan MF, Garrison RN. Role of nitric oxide in the small intestinal microcirculation during bacteremia. *Shock* 1994; 2:41-6.
46. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 1997;77:50-8.
47. Kles KA, Wallig MA, Tappenden KA. Luminal nutrients exacerbate intestinal hypoxia in the hypoperfused jejunum. *J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:246-53.
48. Marvin RG, McKinley BA, McQuiggan MM, Cocanour CS, Moore FA. Nonocclusive bowel necrosis occurring in critically ill trauma patients receiving enteral nutrition manifests no reliable clinical signs for early detection. *Am J Surg* 2000;179:7-12.

49. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and intervention therapy. *Eur Radiol* 2002;12:1179-87.
50. Berger MM, Revely JP, Cayeux MC, Chioloro RL. Enteral nutrition in critically ill patients with severe hemodynamic failure after cardiopulmonary bypass. *Clin Nutrition* 2005;24:124-32.
51. Scott LK, Boudreaux K, Thalgeh F, Grier LR, Conrad SA. Early enteral feedings in adults receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:295-300.
52. Vesconi S, Sicignano A, De Pietri P, Foroni C, Minuto A, Bellato V, et al. Continuous veno-venous hemofiltration in critically ill patients with multiple organ failure. *Int J Artificial Org* 1993;16:592-8.
53. Heyland DK, Novak F, Drover J, Jain M, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients: a systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.
54. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Int Care Med* 2003;29:834-40.
55. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, et al. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cel Physiol* 2005;204:392-401.
56. Melis GC, Boelens PG, Van der Sijp JRM, Popovici T, De Bandt J-P, Cynober L, Van Leeuwen PAM. The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipeptide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrulline and arginine, with the administration of Ala-Gln in preoperative patients. *Br J Nutr* 2005;94:19-26.
57. 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 Med* 2001;27:84-90.
58. Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;4:296-302.
59. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H, Cabrera-Pivaral C, Cervantes-Guevara G, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004;23:13-21.
60. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GEA, Obeid O, Fawcett HV, Archer C, et al. A double-blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999;45:82-8.
61. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the french controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:598-604.
62. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Xiangyao S. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-9.

63. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, et al. Reducing deaths due to oxidative stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006;65:250-63.
64. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intens. Care Med* 2005;31:327-37.
65. Mishra V, Baines M, Perry SE, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R, et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007;26:41-50.
66. Andrews PJD, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Battison CG, Croal BL, et al. Randomised trial of glutamine and selenium supplemented parenteral nutrition for critically ill patients. Protocol version 9, 19 Feb 2007 known as SIGNET (Scottish Intensive Care Glutamine or selenium Evaluative Trial). *Trials* 2007;8:25.
67. Berger MM, Chioléro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:S584-90.
68. Wendel M, Rüdiger P, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 2007;33:25-35.
69. Heller AR, Rossler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit. Care Med* 2006;34:972-9.
70. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325-33.
71. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Match ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
72. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1033-8.
73. National Heart, Lung, and Blood Institute. Early versus delayed enteral feeding and Omega-3 fatty acid/antioxidant supplementation for treating people with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome (The EDEN-Omega Study). [S.l.]: ClinicalTrials.gov, 2008 acesso em 10 mai. 2009. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609180?term=ards&rank=8>