

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**HEMODINÂMICA E PERFUSÃO TECIDUAL E RESULTADOS DA
TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO**

OELLEN STUANI FRANZOSI

ORIENTADORA:

Prof^a. Silvia Regina Rios Vieira, M.D., PhD.

TESE DE DOUTORADO**HEMODINÂMICA E PERFUSÃO TECIDUAL E RESULTADOS DA
TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO****OELLEN STUANI FRANZOSI****ORIENTADORA:**Prof^a. Silvia Regina Rios Vieira, M.D., PhD.

Tese apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de
Doutora em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas

Porto Alegre, novembro de 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Franzosi, Oellen Stuani

Hemodinâmica e perfusão tecidual e resultados da terapia nutricional enteral em pacientes com choque séptico / Oellen Stuani Franzosi. -- 2019.

119 f.

Orientadora: Silvia Regina Rios Vieira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Hemodinâmica. 2. Cuidados intensivos. 3. Nutrição enteral. 4. Terapia nutricional. 5. Sepse. I. Vieira, Silvia Regina Rios, orient. II. Título.

Dedico esta tese à minha família.

Especialmente ao meu esposo Diego
e aos meus pais pelo apoio constante
e exemplo diário de dedicação,
persistência e perseverança.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dra Silvia Regina Rios Vieira pela oportunidade de orientação e confiança ao longo da minha formação no mestrado e doutorado. Agradeço pelos ensinamentos e orientação na execução deste trabalho.

Ao Dr. Sérgio Henrique Loss pela parceria e colaboração ao longo de quase 10 anos de pesquisa e atuação em nutrição em terapia intensiva. Agradeço pelos ensinamentos à beira do leito e pela sua participação neste trabalho que ocorreu desde a elaboração das hipóteses e desenho do estudo quando ainda se tratavam de alguns rascunhos apenas.

À Tamires Klanovicz que chegou à equipe de pesquisa e nos presenteou com sua motivação, dedicação e persistência nas avaliações e que se transformou em uma colega de PPG muito especial. Agradeço pela disponibilidade e auxílio em todas as etapas deste trabalho.

Ao Dr. Eduardo Turra pelo auxílio na identificação dos pacientes e logística além da execução das avaliações nos mais diversos horários necessários.

À amiga Érica Batassini pela parceria na identificação dos pacientes e avaliações e pela amizade nestes quase 10 anos de formação e atuação em Terapia Intensiva.

Ao Dr. Cassiano Teixeira pelo auxílio na interpretação das análises e revisão dos artigos.

Às colegas do Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio, palavras de estímulo e compreensão nos momentos difíceis. Agradeço também aos colegas da UTI e Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À Anize Delfino von Frankenberg pela execução da análise de concordância interobservador. Agradeço pela amizade, parceria, incentivo e carinho que tornam os momentos sempre mais leves.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de cursar o doutorado.

À minha família, meus pais Sueli e Tarcísio pelo exemplo, carinho e incentivo ao longo de toda a vida. À minha irmã Michelle e cunhado Ricardo e ao meu querido sobrinho Kalel Vincenzo cujo sorriso transborda meu coração de alegria. Agradeço à minha sogra Loiva pelo carinho, cuidado e momentos de descontração.

Ao meu esposo Diego que além de companheiro é meu colega de equipe, de doutorado, e que participa deste trabalho desde a concepção da ideia. Obrigada pelo amor, confiança, carinho e compreensão.

RESUMO

Introdução: Sepsis resulta de uma resposta do organismo a uma infecção que cursa com disfunção de órgãos e sistemas. A evolução da condição com hipotensão, hipoperfusão tecidual e hiperlactatemia caracteriza a progressão da sepsis para choque séptico. Na sepsis, o agente agressor (bactéria, vírus ou parasita) desencadeia alterações adaptativas sinalizadas por mediadores inflamatórios e hormonais cujo objetivo é promover uma resposta inflamatória aguda para reagir à agressão. As alterações adaptativas demandam do organismo mobilização de estoques de energia, que na fase aguda são obtidas a partir de sinalização do tecido muscular e gliconeogênese. Como consequência, ocorre redução de massa muscular e efeitos funcionais como fraqueza e dificuldade do desmame da ventilação mecânica (VM) além de maior permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e hospitalar e mortalidade na UTI e hospitalar. Nesse contexto, a terapia nutricional (TN) é considerada uma das estratégias terapêuticas preconizadas na sepsis para atenuar as complicações decorrentes das alterações metabólicas citadas, sendo a nutrição enteral (NE) a primeira escolha. Por sua vez, oferecer NE para pacientes hemodinamicamente instáveis é um assunto controverso devido ao risco de oferecer nutrientes a um trato gastrointestinal (TGI) com perfusão limítrofe. Além disso, os parâmetros para definição de estabilidade hemodinâmica para início e progressão da NE sugeridos pela literatura são subjetivos e baseados em opinião de especialistas.

Objetivos: Esta tese está constituída por dois estudos. **Estudo I:** O primeiro estudo tem o objetivo de (1) avaliar a associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão nas primeiras 48 horas de internação na UTI em pacientes com choque séptico e o tempo de início da NE (< 48 horas *versus* ≥ 48 horas) e (2) avaliar a associação entre o tempo de início da NE e os fatores hemodinâmicos em relação à mortalidade na UTI. **Estudo II:** O segundo estudo tem o objetivo de (1) avaliar a progressão da NE na primeira semana de internação na UTI para um aporte calórico de ao menos 20 kcal/kg ou 11 kcal/kg (obesos) – definido como sucesso da NE - e a associação com parâmetros hemodinâmicos e de perfusão nas primeiras 48 horas de internação na UTI em pacientes com choque séptico e (2) identificar quais fatores estão associados à falha da progressão da NE nessa população.

Materiais e métodos: **Estudo I:** Foi realizado um estudo observacional prospectivo no qual pacientes adultos com choque séptico em VM foram avaliados à beira do leito na admissão, 12 horas, 24 horas e 48 horas em relação à pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca

(FC), débito urinário, níveis de lactato, escore de moteamento (EM), tempo de enchimento capilar (TEC), presença de gradiente de temperatura (GT) central-dedos-dos-pés e dose de noradrenalina. Dois grupos foram determinados: NE precoce (iniciada em < 48 horas) e NE tardia (≥ 48 horas). Modelos lineares generalizados foram utilizados. **Estudo II:** A coorte de pacientes com choque séptico em VM foi avaliada em relação aos parâmetros hemodinâmicos: PAM, FC, débito urinário, níveis de lactato, EM, TEC, presença de GT central-dedos-dos-pés e dose de noradrenalina na admissão, 12 horas, 24 horas e 48 horas. Dois grupos foram categorizados em relação aos desfechos da TN: Sucesso da TN (STN) (≥ 20 kcal/kg ou 11 kcal/kg para obesos) ou falha da TN (FTN). Modelos lineares generalizados e equações de estimativa generalizadas foram utilizados.

Resultados: Estudo I: Durante um período de 19 meses, 141 pacientes foram analisados, sendo 102 (72%) no grupo início NE precoce e 39 (28%) no grupo NE tardia. Após a ressuscitação inicial (12 h), o grupo NE tardia ainda apresentava níveis mais elevados de lactato, dose de noradrenalina, $TEC \geq 3$ segundos e GT central-dedos-dos-pés, enquanto o grupo NE precoce apresentava menor EM, uso de vasopressores e FC. Durante as 48 horas de avaliação, o grupo NE precoce manteve EM, níveis de lactato e dose de noradrenalina, presença de GT e $TEC \geq 3$ segundos mais baixos, e valores mais altos de débito urinário e PAM. NE precoce apresentou efeito protetor para mortalidade na UTI (RR 0,64 IC 95% [0,46 - 0,89], $p = 0,009$), não independente da gravidade da doença. **Estudo II:** Dos 141 pacientes com choque séptico incluídos, 102 (72%) compuseram no grupo Sucesso da TN e 39 (28%) o grupo falha da TN. No tempo de 12 horas após a admissão, o grupo FTN apresentou maiores EM, níveis de lactato e dose de noradrenalina e presença de GT. O EM após ressuscitação inicial foi preditor de falha da TN (RR 1,28 IC 95% [1,09 - 1,50], $p = 0,003$). Durante o período de 48 horas de avaliação, EM, níveis de lactato e dose de noradrenalina foram mais elevados no grupo FTN. Maior percentual de pacientes com presença de GT central-dedos-dos-pés e $TEC \geq 3$ segundos foi observado no grupo FTN e maiores valores de débito urinário e MAP foram verificados no grupo de STN.

Conclusões: O conjunto de dados desta tese sugere que em pacientes com choque séptico em VM, a melhora dos parâmetros hemodinâmicos e de perfusão nas primeiras 48 horas de internação na UTI está associada ao início precoce e progressão da NE para um aporte calórico moderado na primeira semana de internação na UTI. Esses dados fornecem evidência para apoiar a recomendação de iniciar a NE após o alcance dos objetivos hemodinâmicos e de

perfusão e de avaliar proativamente esses parâmetros ao longo do tempo durante a implementação da TN no ambiente de cuidados intensivos.

Palavras-chave: hemodinâmica, cuidados intensivos, nutrição enteral, terapia nutricional, sepse.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a potentially life-threatening condition caused by the body's response to an infection that results in organ and system dysfunction. An evolution of this condition with persisting hypotension, tissue hypoperfusion and hyperlactatemia characterizes the progression of sepsis to septic shock. In sepsis, etiologic agents (bacteria, virus or parasite) trigger adaptive changes signaled by inflammatory and hormonal mediators whose purpose is to promote an acute inflammatory response to react against the aggression. These adaptive changes require energy stores mobilization, especially muscle signaling to gluconeogenesis. Muscle mass loss and functional effects such as ICU-acquired weakness and difficulty in weaning from mechanical ventilation are consequences of this adaptive response as long as worse clinical outcomes such as longer ICU and hospital stay and ICU and hospital mortality.

In this context, nutritional therapy (NT) is recommended in sepsis and septic shock in order to mitigate the effects of adaptive metabolic changes, being enteral nutrition (EN) the first route of choice. However, offering NE to hemodynamically unstable patients is a controversial issue concerning the risk of offering nutrients to a gastrointestinal system with compromised perfusion. In addition, the parameters suggested by the literature to defining hemodynamic stability for the initiation and progression of EN are subjective and based on expert's opinion.

Objectives: This thesis consists of two studies. **Study I:** The first study aims to (1) evaluate an association between hemodynamic and perfusion parameters in the first 48 hours of ICU stay of septic shock patients and the time of initiation of EN (<48 hours versus \geq 48 hours) and (2) to evaluate an association between the time of initiation of EN and hemodynamic factors and ICU mortality. **Study II:** The second study aims to (1) evaluate the progression of EN in the first week of ICU stay for a caloric target of at least 20 kcal / kg (successful EN) and the association with hemodynamic and perfusion parameters in the first 48 hours of ICU stay of septic shock patients and (2) to identify which factors are associated with failure of EN in septic shock patients.

Materials and Methods: Study I: A prospective observational study was performed. Ventilated adults with septic shock were evaluated at bedside upon admission, and at 12 h, 24 h, and 48 h for mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), urine output, lactate levels, mottling score (MS), capillary refill time (CRT), central-to-toe temperature gradient (TG) and

norepinephrine dose. Two groups were determined: early EN (< 48 hours) and late EN (\geq 48 hours). Generalized linear models were performed. **Study II:** The cohort of mechanically ventilated septic shock patients were evaluated at bedside upon admission (H0), and at 12 h (H1), 24 h (H2) and 48 h (H3) for MAP, HR, urine output, lactate levels, MS, CRT, central-to-toe TG and norepinephrine dose. Two groups were stratified: NT success (NTS) (achieve target of \geq 20Kcal/kg or 11kcal/kg for obese in the first ICU week) or NT failure (NTF). A generalized linear model and generalized estimating equations were performed.

Results: Study I: Over a 19-month period, 141 patients were analyzed, 102 (72%) in the early EN group *versus* 39 (28%) in late EN group. After initial resuscitation (12 h) the late group still presented higher lactate levels, norepinephrine dose, CRT \geq 3 secs and central-to-toe TG, while the early EN group had lower MS, vasopressor use and HR. Over 48 h, the early group maintained lower MS, lactate levels, norepinephrine dose, central-to-toe TG and CRT \geq 3 secs, and higher urine output and MAP values. Early EN had a protective effect against ICU mortality (RR 0.64 95%CI (0.46 – 0.89), $p=$.009), although not independently of disease severity. **Study II:** Of the 141 septic shock evaluated, 102 [72%] achieved success in NT vs. 39 [28%] had failure in NT. At 12 h, the failure group showed more severe MS, higher lactate levels, norepinephrine dose and central-to-toe TG. Mottling score at 12 h was a predictor of NT failure (RR 1.28 95%CI [1.09-1.50], $p=$.003). Over 48 h, higher MS, lactate levels and norepinephrine dosage, % of patients with central-to-toe TG and CRT \geq 3 secs were observed in the failure NT group and higher urine output and MAP values were observed in the success NT group.

Conclusions: The data of the studies that compose this thesis suggest that early improvement (48 hours) in hemodynamic and skin perfusion parameters is associated with early EN and success in the progression of EN to a moderate caloric intake in the first week of ICU in septic shock patients. These data provide evidence to support the recommendation to initiate EN after achieving hemodynamic and perfusion goals and to proactively assess these parameters over time during implementation of NT in the intensive care setting.

Keywords: hemodynamics, critical care, enteral nutrition, nutrition therapy, sepsis

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APACHE II – Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DU – Débito urinário

ECMO – Oxigenação por membrana extracorpórea

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

EM – Escore de Moteamento

ESICM – Sociedade Europeia de Medicina Intensiva

FC – Frequência Cardíaca

GT – Gradiente de temperatura

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ILAS – Instituto Latino-americano de Sepsis

NE – Nutrição enteral

PA - Pressão Arterial

PAM – Pressão Arterial Média

PVC – Pressão Venosa Central

SAPS 3 - Simplified Acute Physiology Score 3

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

SSC – Surviving Sepsis Campaign

TEC – Tempo de enchimento capilar

TGI – Trato Gastrointestinal

TN – Terapia nutricional

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação mecânica

LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura

Figura 1 - Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	Pág.17
Figura 2 - Escore de moteamento.....	Pág.24
Figura 3 – Resposta metabólica fase aguda da sepse.....	Pág.27
Figura 4 – Marco conceitual esquemático.....	Pág.38

Artigo I

Figure 1 - Inclusion flowchart.....	Pág.53
Figure 2 - Risk factors for enteral nutrition (multivariate analysis)	Pág.54
Figure 3 - Variation over 48 hours of mottling score, lactate levels, norepinephrine dose; urinary output; central-to-toe TG, CRT (threshold ≥ 3 seconds), heart rate, and mean arterial pressure according to EN groups.....	Pág.58

Artigo II

Figure 1 – Inclusion flowchart.....	Pág.84
Figure 2 - Factors associated with failure to achieve nutritional progression in the first week of ICU treatment (multivariate analysis)	Pág.90
Figure 3 - Variation over 48 hours of mottling score, lactate levels, norepinephrine dose; urinary output; central-to-toe TG, CRT (threshold ≥ 3 seconds), heart rate and mean arterial pressure according to NT outcomes.....	Pág.92

LISTA DE TABELAS

Revisão da Literatura

Tabela 1 – Sinais, sintomas e alterações laboratoriais no choque.....	Pág.18
Tabela 2 - Substâncias vasoativas utilizadas em terapia intensiva.....	Pág.25
Tabela 3 - Recomendações de oferta calórica para pacientes criticamente doentes.....	Pág.29
Tabela 4 - Estudos que avaliaram terapia nutricional em pacientes hemodinamicamente instáveis	Pág.30
Tabela 5 - Estudos que avaliaram tolerância da nutrição enteral em pacientes em uso de drogas vasoativas.....	Pág.35

Artigo I:

Table 1 – Characteristics of participants.....	Pág.55
Table 2 - Clinical outcomes of participants.....	Pág.59
Table 3 - Factors associated with ICU mortality.....	Pág.59

Artigo II:

Table 1 - Baseline participant characteristics.....	Pág.85
Table 2 - Socio-demographic and clinical characteristics of the participants according to nutrition therapy outcomes in the first week of ICU treatment.....	Pág.87
Table 3 - Factors associated with failure to achieve nutritional progression in the first ICU week (univariate analysis).....	Pág.89

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO	14
CAPTULO II - REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA	16
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	16
2.2 SEPSE E CHOQUE SÉPTICO	18
2.3 MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO.....	19
2.3.1 Parâmetros de macrocirculação ou circulação sistêmica	20
2.3.2 Parâmetros de microcirculação e perfusão tecidual	21
2.3.3 Escore de Moteamento.....	23
2.3.4 Efeitos das drogas vasoativas no trato gastrointestinal.....	24
2.4 TERAPIA NUTRICIONAL EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES	26
2.4.1 Metabolismo na sepse	26
2.4.2. Terapia nutricional na vigência de instabilidade hemodinâmica	27
CAPÍTULO III	37
3.1 JUSTIFICATIVA	37
3.2 MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO	38
3.3. OBJETIVOS	39
3.3.1 OBJETIVO GERAL.....	39
3.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	40
CAPÍTULO IV – ARTIGOS	45
1. ARTIGO I ORIGINAL EM INGLÊS	45
2. ARTIGO II ORIGINAL EM INGLÊS	74
CAPÍTULO V	103
1. CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
2. PERSPECTIVAS FUTURAS	105
CAPÍTULO VI – ANEXOS	106
ANEXO A – Parecer de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa	106
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	110
ANEXO C – Certificado de revisão da língua inglesa artigo I	112
ANEXO D – Certificado de revisão da língua inglesa artigo II	113
Apêndice A – Instrumento para coleta dos dados	114

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

Sepse é uma patologia que resulta de uma resposta do organismo à uma infecção que cursa com disfunção orgânica. Choque séptico é uma condição de sepse com hipoperfusão tecidual e hipotensão associada à necessidade de vasopressores e níveis elevados de lactato (1). No Brasil, estudo epidemiológico avaliou a incidência de sepse nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e identificou ocorrência de 36.3 casos por 1000 pacientes-dia e elevada mortalidade, alcançando 55.7% dos casos. Quanto ao desenvolvimento de choque séptico, 59% dos pacientes com sepse estudados desenvolveram choque, sendo essa condição mais prevalente entre não sobreviventes (2). Os custos para o tratamento direto total da sepse no Brasil são elevados, com mediana de \$ 9,773 dólares por paciente em hospitais públicos (3). Dados americanos identificaram aumento do custo conforme grau de severidade da sepse, variando de U\$16,324 a U\$38,298 para sepse sem disfunção orgânica e choque séptico respectivamente (4).

Na vigência de sepse, alterações hemodinâmicas e de perfusão tecidual decorrem de alterações endoteliais que levam a modificações no tônus vasomotor e consequente vasoplegia, aumento da permeabilidade vascular, interação entre plaquetas e leucócitos e ativação da cascata de coagulação com coagulação microvascular (5). Alterações na microcirculação foram identificadas como as principais causas de lesão aos órgãos e sistemas (6,7). O uso de parâmetros de microcirculação na avaliação de pacientes com choque séptico e sinais clínicos que possam ser avaliados à beira do leito – tempo de enchimento capilar (TEC), moteamento da pele e gradiente de temperatura (GT) da pele - têm sido recomendados para avaliação de perfusão em cenários de limitação de recursos (8).

Durante estados de choque circulatório, alterações na dinâmica da circulação são necessárias para priorização do fluxo de sangue e oxigênio para órgãos vitais. Como consequência da estimulação do sistema nervoso simpático que promove vasoconstrição de veias de grande diâmetro intestinais e mesentéricas para direcionamento do fluxo para circulação sistêmica, pode ocorrer redução do fluxo esplênico por algumas horas (9). Nesse contexto, a hipoperfusão gastrointestinal pode representar um indicador de falha na ressuscitação do choque, e quando prolongada, pode cursar com piora do estado inflamatório e evoluir para uma condição de isquemia mesentérica não oclusiva (10). A possível associação entre microcirculação intestinal e perfusão da pele pode estar relacionada ao mecanismo de neuroestimulação simpática comum aos dois órgãos durante estados de choque circulatório (9).

Pacientes sépticos são hipercatabólicos e devido a sua gravidade, muitas vezes incapazes de receber aporte nutricional por via oral, o que os torna candidatos à nutrição enteral (NE) (1). Oferecer aporte nutricional enteral precoce para aqueles pacientes com sepse ou choque séptico que podem ser alimentados por via enteral é um dos tratamentos de suporte preconizados pelas diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* (1). Recomenda-se que seja iniciada NE nas primeiras 48 horas e progredida para aporte nutricional pleno conforme tolerância do paciente na primeira semana de internação. Essas orientações vão ao encontro das diretrizes nacionais e internacionais de terapia nutricional que recomendam início em 24-48 horas (11-14). As diretrizes também destacam o risco de oferecer NE a pacientes hemodinamicamente instáveis, propensos a alterações na microcirculação intestinal por mecanismos de hipóxia, isquemia ou inflamação (14). Recentemente, foi introduzido o conceito de intolerância alimentar que consiste na incapacidade de tolerar aporte nutricional de pelo menos 20 kcal/kg peso corporal/dia dentro de 72 horas de tentativa de alimentação ou necessidade de pausa da dieta por qualquer motivo clínico (15).

Reconhecer sinais hemodinâmicos e de perfusão que sejam facilmente avaliados à beira do leito e estejam associados a desfechos de terapia nutricional em pacientes com choque séptico poderia auxiliar na identificação de perfis de pacientes nos quais a equipe de saúde deve ficar atenta durante a implementação de terapia nutricional – início e progressão da dieta. Neste contexto, esta tese está apresentada de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e visa explorar a associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual nas primeiras 48 horas de internação na UTI de pacientes com choque séptico e resultados da terapia nutricional - início e progressão da NE. A tese originou dois artigos que estão estruturados conforme as normas da revista *Clinical Nutrition*. O artigo I ainda não foi submetido, enquanto o artigo II foi submetido à revista *Clinical Nutrition* em setembro de 2019 e está em processo de revisão por pares.

CAPTULO II - REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura contempla aspectos relacionados a parâmetros de avaliação hemodinâmica e implementação de terapia nutricional em pacientes críticos.

A busca contemplou o fator em estudo (hemodinâmica, moteamento), a população em estudo (pacientes críticos) e o desfecho de interesse principal (implementação de terapia nutricional e nutrição enteral).

A estratégia de busca envolveu as bases de dados: LILACS, EMBASE, MEDLINE e Cochrane no período de 1946 a 2019. Foram realizadas as buscas através dos descritores “*hemodynamics*”, “*mottling*”, “*critical care*”, “*enteral nutrition*” e “*nutrition therapy*” e seus sinônimos (*entry terms*).

A estratégia de busca está ilustrada na **Figura 1**.

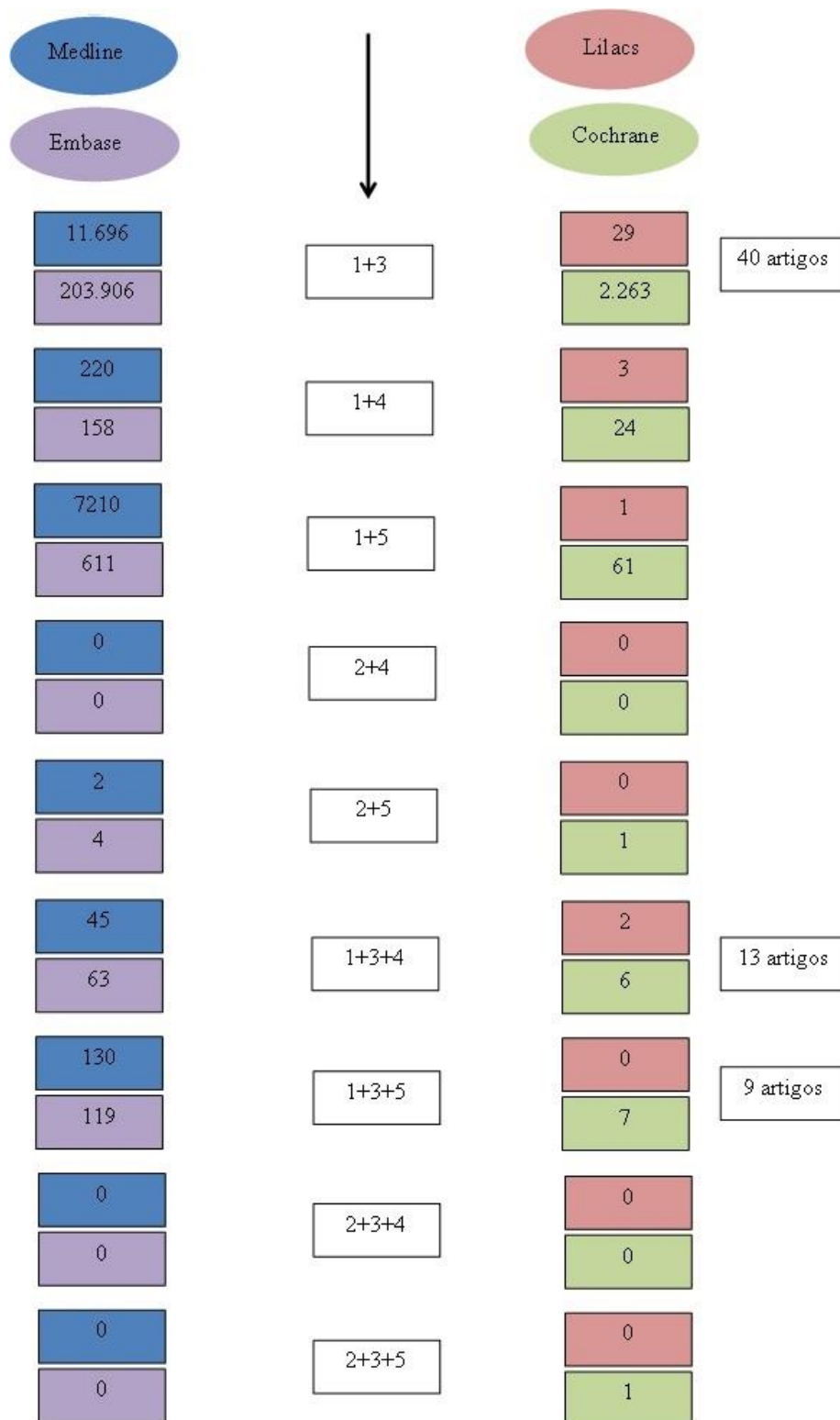


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas. Em cada caixa de texto central os números indicados correspondem aos descritores de fatores de estudo:(1) hemodynamics (2) mottling; população: (3) critical care e desfecho (4) enteral nutrition e (5) nutrition therapy. Cada caixa de texto lateral corresponde ao número de artigos encontrados na pesquisa na base de dados correspondente à cor. Ao lado estão dispostos o número de artigos utilizados para a revisão. Elaborado pelos autores (2019).

2.2 SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

Sepse é um problema de saúde pública com prevalência de 36,3 casos por 1000 pacientes-dia e mortalidade de 55,7% (2). Uma proporção de pacientes com sepse evolui para choque séptico (59%) sendo maior a prevalência de choque séptico entre não sobreviventes (60% vs 40%, $p=0,0033$) (2).

Choque é diagnosticado por meio das alterações fisiológicas compensatórias decorrentes e de seus efeitos sobre a perfusão tecidual (**Tabela 1**) (16). Didaticamente o choque é dividido em quatro subgrupos: choque distributivo; choque hipovolêmico; choque cardiogênico e choque obstrutivo. O choque séptico é classificado como choque distributivo e é a etiologia mais comum de choque circulatório, sendo responsável por até 60% dos casos (16). O choque distributivo é caracterizado pela vasodilatação secundária a um processo inflamatório e a uma consequente hipovolemia relativa (16).

Tabela 1 – Sinais, sintomas e alterações laboratoriais no choque.

Sinais clínicos do choque	Alterações laboratoriais no choque
Hipotensão, taquicardia, bradicardia	Hiperlactatemia (lactato > 2 mEq/L)
Hipoperfusão cutânea, pele fria, moteada, enchimento capilar lentificado	SVcO ₂ < 70%
Hipoperfusão renal: oligúria (< 0,5 mL/kg/h), acidose metabólica	Diferença venoarterial de CO ₂ (Gap CO ₂) > 6 mmHg
Hipoperfusão cerebral: torpor, coma, agitação	Hiperbilirrubinemia
Hipoperfusão pulmonar: hipoxemia, taquipneia	Elevação de transaminases
Hipoperfusão esplânica: íleo	Elevação de creatinina, ureia
	Coagulopatia: plaquetopenia, elevação de TTPa e TP

Fonte: Parolo E, Boniatti MM, Moraes RB et al. (16). SVcO₂: Saturação venosa central de oxigênio; TP, tempo de protrombina; TTPa, tempo de tromboplastina parcialmente ativada

Choque séptico constitui uma situação de emergência médica e requer tratamento imediato cujo objetivo é restaurar a circulação e perfusão tecidual. Diretrizes do SSC atualizadas em 2016 (1) guiam o diagnóstico e tratamento do paciente com sepse e choque séptico. O manejo inicial geralmente consiste na reposição volêmica com cristalóides ou outras soluções nas primeiras horas do diagnóstico. Após ressuscitação inicial sugere-se que a

oferta de fluídos adicionais seja guiada pelo estado hemodinâmico do paciente, pela avaliação clínico laboratorial e por métodos de responsividade a volume (1). A SSC sugere monitorização da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação arterial de oxigênio, frequência respiratória, temperatura, débito urinário (DU), dentre outros parâmetros invasivos e não invasivos conforme disponibilidade do local (1). Por vezes a ressuscitação volêmica não é suficiente para restaurar os parâmetros hemodinâmicos e é necessário utilizar vasopressores, sendo noradrenalina o vasopressor de primeira escolha (1).

Em 2018, autores ligados à SSC atualizaram os pacotes (*bundles*) de tratamento da sepse e choque séptico, dentre eles, o pacote da primeira hora (1-hour) (17). Esse *bundle* reproduz alguns tópicos do pacote de três horas como coleta de lactato, coleta de hemoculturas, administração de antibióticos e de volume aos pacientes com indicação e antecipou para a primeira hora a administração de vasopressores, item previamente pertencente ao pacote de seis horas, e a coleta de novo exame de lactato para pacientes com hiperlactatemia (lactato > 2 mmol/L) a cada 2-4 horas (17). Declaração publicada pelo Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS) ressalta a importância da reavaliação do status volêmico e de perfusão dos pacientes, já que é a partir da reavaliação que novas condutas são tomadas. Além disso, o ILAS reforça que, do ponto de vista de melhoria de qualidade, é claramente vantajoso manter a equipe multiprofissional atenta ao paciente grave com choque ou hiperlactatemia inicial (18). A partir dessas considerações, o ILAS optou por adotar o pacote de 1 hora com algumas ressalvas, dentre elas, a manutenção do indicador de reavaliação do status volêmico e de perfusão dos pacientes com choque com limite de seis horas e a coleta do segundo lactato com tempo limite de quatro horas (18).

2.3 MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO

A monitorização das funções vitais dos pacientes criticamente doentes é uma das ferramentas principais na terapia intensiva, para isso se utilizam equipamentos e exames que permitem acompanhar a funcionalidade dos diferentes órgãos e sistemas. A avaliação do estado hemodinâmico em pacientes com choque séptico envolve variáveis de pressão e fluxos cardiovasculares e de perfusão sistêmica. A partir da vigilância destes parâmetros, ações podem ser tomadas para prevenção de privação de oxigênio aos tecidos e consequente piora da disfunção orgânica (18-19).

Os métodos utilizados para avaliação hemodinâmica básica são a FC, diurese, eletrocardiograma contínuo, oximetria de pulso, pressão arterial média (PAM) não invasiva e invasiva, pressão venosa central (PVC), frequência respiratória, temperatura e pressão venosa (19). A literatura divide conceitualmente os parâmetros hemodinâmicos em macrocirculação ou circulação sistêmica e microcirculação ou perfusão tecidual.

2.3.1 Parâmetros de macrocirculação ou circulação sistêmica

O choque séptico está associado à estimulação simpática excessiva, elevados níveis de catecolaminas plasmáticas, depressão miocárdica, hiporeatividade vascular e disfunção autonômica (20). Esses pacientes cursam com baixa resistência, elevado débito cardíaco com taquicardia e hipotensão arterial. Os elevados níveis de catecolaminas plasmáticas, a extensão e duração do uso de catecolaminas e a taquicardia estão independentemente associados com piores desfechos em pacientes criticamente doentes (20-23).

A principal alteração hemodinâmica presente no choque circulatório é a hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg (1,16). A PAM é um parâmetro essencial na monitorização da circulação sistêmica e o objetivo da sua normalização é a manutenção de uma pressão de perfusão adequada. Durante a evolução do quadro de sepse, mediadores endoteliais levam a alterações no tônus vascular causando vasoplegia (5). Valores de PAM reduzidos induzem perda de autorregulação de fluxo dos órgãos, de modo que a perfusão do tecido torna diretamente dependente do nível da pressão arterial. Entretanto, valores de PAM elevados não são indicativos isolados de melhora dos parâmetros de perfusão tecidual (24). O tratamento para pacientes hipotensos e com hipoperfusão é, inicialmente, a ressuscitação volêmica, em combinação com vasopressores e inotrópicos quando necessário (1). A SSC recomenda como objetivo da ressuscitação inicial que pacientes com choque séptico e instabilidade hemodinâmica sejam mantidos com PAM ≥ 65 mmHg (1).

Estudo prospectivo que avaliou o efeito do aumento da PAM no fluxo sanguíneo para os tecidos em 10 pacientes com choque séptico, não identificou melhora no DU, níveis de lactato sérico e da pressão parcial do dióxido de carbono na mucosa gástrica quando valores acima de 65 mmHg foram alcançados (24). Utilizando metas de PAM similares, alcançadas mediante uso de noradrenalina, Dubin e colaboradores (2009) não verificaram alterações na

microcirculação sublingual, FC, oferta e consumo de oxigênio, níveis de lactato, ânion gap ajustado para albumina e gradiente venoarterial de CO₂ com o alcance de valores de PAM superiores a 65 mmHg (25). Esses dados sugerem que para pacientes sem quadro hipertensivo prévio, PAM de 65 mmHg seja aceitável como meta para guiar o manejo do choque.

A ausência de hipotensão não exclui a possibilidade de choque circulatório já que mecanismos de compensação como taquicardia e vasoconstricção podem manter valores de pressão temporariamente normais. A FC é um parâmetro vital de macro hemodinâmica, sendo influenciada por vasodilatação periférica e hipotensão, ocasionados por aumento excessivo da atividade simpática e aumento dos níveis sanguíneos de catecolaminas (26). A FC também está relacionada à disfunção sistólica e diastólica que podem estar presentes nos quadros de choque circulatório.

2.3.2 Parâmetros de microcirculação e perfusão tecidual

A microcirculação compreende a distribuição de fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, de oxigênio e nutrientes aos tecidos. A disfunção da microcirculação envolve a falha de diversos mecanismos, dentre eles disfunção endotelial, degradação de glicocálix, perda de reatividade do musculo liso vascular com interrupção de fluxo sanguíneo levando à vasodilatação, hipotensão e hipoxemia refratária (27,28). Os principais mediadores da vasodilatação na sepse são o aumento do óxido nítrico e a síntese de prostaglandinas (26).

Dentre as razões para avaliar o estado funcional da microcirculação no choque é verificar a expectativa de que a correção de variáveis hemodinâmicas sistêmicas resultem em melhora da perfusão tecidual – coerência hemodinâmica (29). Apesar disso, a incerteza permanece quando as variáveis substitutivas de perfusão tecidual – lactato, moteamento, diurese e temperatura das extremidades – continuam alteradas mesmo quando as variáveis hemodinâmicas sistêmicas foram corrigidas (29).

Existe discordância entre parâmetros de circulação sistêmica e microcirculação durante o choque séptico, visto a perfusão dos tecidos ser dependente de fatores microvasculares (7). Além disso, durante o choque, a perfusão é heterogênea dentro dos órgãos, com áreas de boa perfusão e outras praticamente isquêmicas, como ocorre no trato gastrointestinal (TGI) (28). Com isso, o uso de variáveis hemodinâmicas sistêmicas pode ser inadequado para identificar a perfusão dos tecidos que são fortemente influenciados por fatores microvasculares.

Desde a introdução dos microscópios portáteis no uso clínico, maior evidência foi disponibilizada sobre a presença de alterações microcirculatórias em pacientes críticos. As primeiras aplicações clínicas dos microscópios portáteis ocorreu com auxílio da primeira geração da técnica imagem de espectro ortogonal polarizada (OPS) durante neurocirurgias que posteriormente possibilitou seu uso à beira do leito para avaliar alterações de microcirculação em pacientes criticamente doentes (30,31). De Backer e colaboradores (2002) reportaram presença de alterações microcirculatórias persistentes em pacientes com choque séptico que estavam associadas à maior mortalidade independentemente de alterações de circulação sistêmica (macrocirculação) (32).

O uso de microscopia portátil permite visualização direta de capilares. A maioria das aferições é realizada na área sublingual e diretamente na superfície dos órgãos durante cirurgias (33). A técnica baseada em OPS utiliza uma fonte de luz externa filtrada que ilumina linearmente a superfície do órgão com luz polarizada e a luz refletida é bloqueada por um analisador polarizado ortogonal. Atualmente duas tecnologias estão disponíveis, a de segunda e terceira geração – imagem de campo escuro de fluxo lateral e imagens de campo escuro incidente, respectivamente – que permitiram maior resolução óptica e maior visualização de capilares. Apesar de disponibilidade comercial da tecnologia e publicação recente de consenso, seu uso rotineiro integrado à monitoração hemodinâmica convencional ainda é um desafio (33).

Em pacientes com função renal normal e sem fator obstrutivo, o DU é um bom marcador de perfusão tecidual. É um parâmetro relevante no manejo do choque séptico, buscando-se uma meta de DU de 0,5ml/Kg/hora (34). Entretanto, devido o rim ser um dos órgãos vitais com fluxo sanguíneo priorizado no contexto de choque, o DU pode ser normal ou próximo do normal mesmo com um fluxo sanguíneo ainda inadequado para intestino e tecido cutâneo.

Quando a célula é privada de fluxo sanguíneo e oxigênio, ocorre produção de energia através da glicólise anaeróbica. Como produto deste processo, ocorre a formação de energia e piruvato. Para manter este processo até que a célula volte a ter oferta adequada de oxigênio, o piruvato é convertido a lactato. Na vigência de choque, hiperlactatemia pode representar hipóxia tecidual e utilização de rota metabólica anaeróbica (glicólise anaeróbica). Independente da causa, a hiperlactatemia está associada à piores desfechos clínicos (1). Clearance de lactato < 10% nas primeiras 6 horas de manejo do choque está associado à maior mortalidade do que clearance \geq 10% (62% vs 32%) (35). A SSC recomenda que a

ressuscitação no choque seja guiada pela normalização dos níveis de lactato naqueles pacientes com hiperlactatemia (1).

O papel da avaliação clínica da perfusão periférica para guiar ressuscitação inicial em pacientes com choque séptico foi avaliado por Hernández e colaboradores (2019) em um ECR multicêntrico conduzido em 28 UTIs em 5 países da América do Sul (36). O TEC foi utilizado como parâmetro clínico de perfusão periférica nas primeiras 8 horas de ressuscitação *versus* lactato sérico. A ressuscitação guiada pelo TEC foi associada a menor disfunção orgânica em 72 horas (Escore SOFA $5,6 \pm 4,3$ vs $6,6 \pm 4,7$, $p = 0.045$), porém sem diferença para redução da mortalidade em 28 dias quando comparada com a estratégia guiada pelo lactato sérico (36). Apesar de os autores não terem verificado diferença na mortalidade em 28 dias, esses achados encorajam a avaliação da perfusão periférica com métodos de simples execução à beira leito como TEC e Escore de Moteamento (37). Os gradientes de temperatura (GT) também são parâmetros clínicos de perfusão periférica (38). Os mais utilizados são o gradiente de temperatura antebraço-dedos das mãos e o gradiente de temperatura central-dedos-dos-pés. A presença de um GT central-dedos-dos-pés aumentado foi associado a piores desfechos clínicos (38).

2.3.3 Escore de Moteamento

A sepse está associada com redução na densidade microvascular, aumento no número de vasos não perfundidos e heterogeneidade entre as áreas de microcirculação (32). Os dois mecanismos fisiopatológicos sugeridos para o moteamento da pele refletir a perfusão são: obstrução vascular causada por agregação plaquetária e ativação da cascata de coagulação (40); vasoconstrição resultante de neuroativação simpática (41).

O moteamento da pele como parâmetro clínico de perfusão tecidual tem sido estudado nos últimos anos com o desenvolvimento de uma escala clínica semiquantitativa – Escore de Moteamento (EM) (37). O EM é utilizado à beira-leito e se baseia na extensão das manchas da pele ao redor do joelho para quantificar o moteamento em seis graus (escala 0-5) sendo 0 ausência de moteamento e 5 moteamento extremamente severo com extensão até a virilha (**Figura 2**) (37). O EM é uma ferramenta simples e com boa reprodutibilidade entre diferentes examinadores. Os autores encontraram relação entre o EM, variáveis de micro hemodinâmica e desfechos clínicos (37). Para uma avaliação mais acurada da fisiopatologia do moteamento,

as áreas de moteamento foram analisadas com um gerador de imagem Doppler. A variação no EM e as alterações na perfusão da pele avaliada por Doppler foram correlacionadas (41).

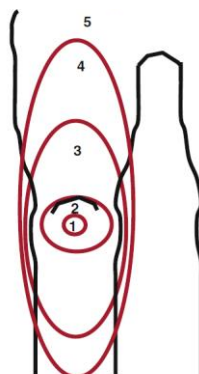


Figura 2. Escore de moteamento. Fonte: Ait-Oufella H et al, 2011. (37)

Recentemente, Dumas e colaboradores avaliaram o EM seis horas após admissão por choque séptico e reportaram que este foi capaz de prever mortalidade independentemente do tipo e dose de vasopressor e outros parâmetros hemodinâmicos como PAM, FC e DU (42). O EM foi avaliado por Brunauer e colaboradores em estudo piloto e apresentou correlação direta com índice de pulsatilidade aferido nos rins (43). Os autores sugerem que o EM pode estar correlacionado com índice de pulsatilidade, um marcador sonográfico substituto do tônus vascular de órgãos viscerais no choque séptico (43).

2.3.4 Efeitos das drogas vasoativas no trato gastrointestinal

Instabilidade hemodinâmica frequentemente requer a utilização de medicamentos inotrópicos e vasopressores para preservar o fluxo sistêmico para órgãos vitais usualmente em detrimento de fluxo para o TGI. Os efeitos fisiológicos das drogas vasoativas estão apresentados na **tabela 2** (44).

Tabela 2 - Substâncias vasoativas utilizadas em terapia intensiva.

Druga e mecanismo de ação	Dosagem usual	Utilização clínica	Efeitos no Trato Gastrointestinal
Dobutamina Agonista B -1	Dose: 2.5-20 mcg/kg/min Máximo: 40 mcg/kg/min	Insuficiência cardíaca	Aumenta o fluxo de sangue no TGI, aumenta o pH gástrico da intramucosa
Dopamina Agonista dopa, α , β -1	Dose: 5-20 mcg/kg/min Máximo: 50 mcg/kg/min	Choque séptico, bradicardia	Reduz pH, aumenta a oferta de oxigênio (choque séptico). Vasoconstrição pré-capilar com desvio do fluxo para longe da mucosa do TGI
Adrenalina Agonista α , β -1, β -2	Dose:0.05-0.5mcg/kg/min Máximo: 1 mcg/kg/min	Choque, parada cardíaca, bloqueio cardíaco, bradicardia	Reduz o fluxo de sangue esplânico
Noradrenalina Agonista α , β -1	Dose:0.05-1.5mcg/kg/min Máximo: 3 mcg/kg/min	Choque séptico	Aumenta o pH gástrico, aumenta o fluxo de sangue esplânico (choque séptico), reduz o fluxo de sangue da mucosa (hipovolemia)
Fenilefrina Agonista α ,	Dose: 0.4-9.1 mcg/kg/min	Choque séptico, hipotensão	---
Vasopressina Análogo do hormônio antidiurético	Dose: 0.01-0.04 U/min	Choque séptico, hipotensão, necessidade de outros vasopressores, sangramento TGI	Aumenta vasoconstrição intestinal, aumenta a resposta aos vasopressores

Fonte: Allen JM (44). TGI: Trato gastrointestinal

Nos estados de choque circulatório, na vigência de redução de fluxo no TGI, ocorre alterações na microcirculação do intestino delgado que podem ocasionar disfunção de vilosidades intestinais que se manifestam clinicamente com redução da absorção dos nutrientes oferecidos ao intestino (44). Durante a oferta de nutrientes ao TGI ocorre hiperemia local com desvio de fluxo de sangue para circulação esplênica sem aumento de

débito cardíaco. Além disso, as alterações no fluxo do TGI podem persistir mesmo após ressuscitação hemodinâmica, situações nas quais o sistema enzimático local converte o oxigênio disponível após reperfusão em radicais livres, o que pode produzir estresse oxidativo e induzir lesão celular (44).

2.4 TERAPIA NUTRICIONAL EM PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES

2.4.1 Metabolismo na sepse

Na vigência de sepse, o agente agressor, que pode ser uma bactéria, vírus ou parasita, desencadeia alterações metabólicas sinalizadas por mediadores inflamatórios e hormonais com objetivo de promover uma resposta inflamatória aguda como resposta ao trauma (45). Essa resposta metabólica é caracterizada por alterações catabólicas que levam a mobilização rápida de reservas, especialmente gliconeogênese a partir de proteína muscular, para síntese de glicose (46). Isso ocasiona rápida perda de massa magra (47) contribuindo para fraqueza adquirida na UTI e Doença Crítica Crônica (48). A perda de massa muscular e efeitos funcionais está associada a piores desfechos clínicos como dificuldade do desmame da ventilação mecânica (VM) e maiores períodos de internação na UTI e hospitalar além de maior mortalidade na UTI e hospitalar (48). Considerando as alterações metabólicas e de composição corporal e seu impacto nos desfechos clínicos, a SSC considera terapia nutricional uma das estratégias terapêuticas preconizadas na sepse (1).

Na fase aguda (catabólica) da doença, a resposta metabólica ao estresse pode produzir 50-75% das necessidades de glicose (49) e não é suprimida pela alimentação ou infusão intravenosa de glicose (**figura 3**) (50). Além disso, essa fase inicial não é hipermetabólica, ao invés disso, os pacientes apresentam uma relação entre o gasto energético total e gasto energético de repouso de 1,0 e 1,1 para sepse e trauma respectivamente (51). Quanto mais grave o choque séptico, menor o gasto energético de repouso, sugerindo que o organismo “hiberna” para reduzir o metabolismo em resposta ao trauma (46).

Early Catabolic Response to Sepsis

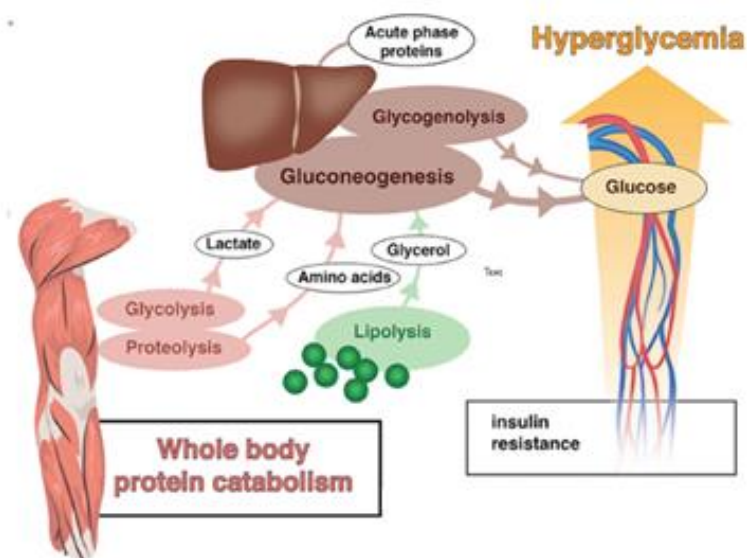


Figura 3 – Resposta metabólica fase aguda da sepse. Fonte: Adaptado de Wischmeyer P (46).

Após ressuscitação inicial e uma vez combatido o agente agressor, o organismo tende a modular esta resposta inflamatória, passando de uma fase de intenso catabolismo e produção de proteínas de fase aguda para uma fase anabólica, que se caracteriza por produção de proteínas estruturais e reconstituição dos tecidos lesados (46). A terapia nutricional na fase aguda visa oferecer uma oferta regular de macro e micronutrientes na tentativa de corrigir deficiências e preservar a massa muscular do paciente. Já na fase anabólica, a terapia nutricional visa atenuar a perda de massa muscular, promover mobilidade precoce e recompor tecidos e reservas corporais (46).

2.4.2. Terapia nutricional na vigência de instabilidade hemodinâmica

Os benefícios da NE precoce (iniciada em até 48 horas) em pacientes críticos incluem a manutenção da integridade estrutural do TGI, redução da permeabilidade e aumento do fluxo de sangue para o intestino (44). Apesar disso, existe a preocupação de que a oferta de nutrientes por via enteral na vigência de choque prejudique ainda mais a perfusão esplênica já comprometida. A tentativa de uso do TGI nesse momento poderia impor um trabalho a este sistema, exigindo um fluxo de sangue que, devido repriorização, está desviado para órgãos vitais (cérebro, rins e coração). Consequências deletérias como isquemia mesentérica não

oclusiva são temidas, apesar de pouco prevalentes, e sem evidência de relação causal com choque e vasopressores (14,52).

Até o presente momento, a literatura é escassa em relação a evidências sobre uso de vasopressores (tipo, quantidade e dose) parâmetros de monitorização hemodinâmica (Quais parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual avaliar?; Quais os objetivos e como avaliar ao longo do tempo?) e implementação de terapia nutricional (início e progressão da NE), fazendo com que as diretrizes sejam baseadas em opinião de especialistas. A diretriz da Sociedade Europeia de Terapia Intensiva (ESICM) recomenda que a NE seja iniciada precocemente em pacientes críticos e sugere, com base em opinião de especialistas, que nos casos de choque cujos objetivos de hemodinâmica e perfusão tecidual ainda não foram atingidos (exemplo: hipoxemia, hipercapnia e hiperlactatemia não controlados), a NE seja atrasada (12). Sugere ainda que nos casos de choque controlado com volume, vasopressores e inotrópicos e que o paciente apresente hipoxemia estável, hipercapnia permissiva e acidose compensada, a NE seja iniciada com baixa dose (12).

Quanto à progressão da NE, as diretrizes sugerem aporte calórico modesto na fase inicial (1 – 3 dias) da doença, com alvos em torno de 50-70% do gasto energético aferido por calorimetria indireta (14) ou em torno de 15 – 20 kcal/kg (13) ou ainda 20 – 25 kcal/kg peso atual para pacientes eutróficos (14) e 11 – 14 kcal/kg peso atual para pacientes obesos (11,13). Após o terceiro ou quarto dia, sugere-se progressão do aporte calórico para 80–100% do gasto energético aferido por calorimetria (14) ou em torno de 25 – 30 kcal/kg peso atual para pacientes eutróficos e 11 – 14 kcal/kg peso atual para pacientes obesos (11,13). A **tabela 3** sumariza as recomendações de oferta calórica para pacientes criticamente doentes.

Tabela 3. Recomendações de oferta calórica para pacientes criticamente doentes

Diretriz	Eutrófico	Obeso IMC>30
	GEE/Calorias (kcal/kg/dia)	GEE/Calorias (kcal/kg/dia)
ESPEN, 2018 (14)	CI (GEE): Fase inicial: 70% Após 3º dia: 80 -100% 20 - 25	CI (GEE): Fase inicial: 70% Após 3º dia: 80 -100% 20 – 25 Peso ajustado
ASPEN, 2016 (11)	25 a 30	CI (GEE): 65 – 70% IMC 30-50 kg/m ² : 11 a 14 de peso atual IMC > 50 kg/m ² : 22 a 25 de peso ideal
BRASPEN, 2018 (13)	CI (GEE): 50 - 70% Fase inicial: 15-20 Após o 4º dia: 25 - 30	CI (GEE): 60 - 70% IMC 30-50 kg/m ² : 11 a 14 de peso atual IMC > 50 kg/m ² : 22 a 25 de peso ideal eutrófico

IMC: Índice de Massa corporal; CI: Calorimetria indireta; GEE: Gasto energético estimado

As características dos estudos que avaliaram terapia nutricional em pacientes hemodinamicamente instáveis e/ou com choque circulatório estão apresentadas na **tabela 4**.

Tabela 4 - Estudos que avaliaram terapia nutricional em pacientes hemodinamicamente instáveis

Autor Ano	Delineamento	Amostragem	Choque (%): Séptico (%)	Severidade da doença	Em uso de vasopressor (%); Dose de noradrenalina (mcg/kg/min)	Parâmetros hemodinâmicos: Lactato (mmol/L) PAM DU (ml/kg/h)
Rai, 2010 (53)	Coorte retrospectiva	Choque: 33 indivíduos 24% homens, 56 anos Sem Choque: 10 indivíduos, 50% homens, 47 anos	Choque: 100% Sem Choque: 0% Sepse: 100%	APACHE II: Choque: 21.0±7.0 Sem Choque: 17.0±9.0	Choque: NR Sem Choque: NR	Lactato: NR PAM: NR DU: NR
Khalid 2010 (54)	Coorte retrospectiva	NEP: 707 indivíduos 54% homens, 64,8 anos NET: 467 indivíduos, 56% homens, 62,8 anos	Choque: 100% NEP: 98 (14%) NET: 79 (17%)	APACHE II: NEP: 23±6.8 NET: 24,6±8.1	NEP: 100% NET: 100%	Lactato: NR PAM: NR DU: NR
Elke 2013 (55)	Análise secundária Ensaio clínico randomizado	NE: 86 indivíduos 65% homens, 69 anos NPT: 25 indivíduos, 68% homens, 61 anos	Sepse grave ou choque séptico: 100% NE: NR NPT: NR	APACHE II: NE: 15 NPT: 13	NEP: NR NET: NR	Lactato: NR PAM: NR DU: NR
Pasinato, 2013 (56)	Coorte prospectiva	NEP: 58 indivíduos NET: 34 indivíduos	NEP: 35 (60%) NET: 17 (50%)	APACHE II: NEP: 24.1±8.7	NEP: NR NET: NR	Lactato: NR PAM: NR

		59% homens, 63 anos	Sepse: 100%	NET: 23.9±11.1		DU: NR
Reignier, 2015 (57)	Coorte prospectiva	NEP: 1861 indivíduos, 63% homens, 67 anos NET: 1171 indivíduos, 63% homens, 65 anos	Choque:100% NEP: 563 (30%) NET: 413 (35%)	SAPS II: NEP: 50 (38 – 63) NET: 53 (42 - 66)	NEP: 77% NET: 75%	Lactato: NR PAM: NR DU: NR
Reignier, 2017 (58)	Ensaio clínico randomizado, open-label,	NE: 1202 indivíduos, 67% homens, 66 anos NPT: 1208 indivíduos, 67% homens, 66 anos	Choque: 100% NE: 728 (61%) NPT: 776 (64%)	SAPS II: NE: 59 NPT: 61	NE: 100%; 0,56 NPT: 100%; 0,50	Lactato: NE: 3,8 NPT: 3,9 PAM: NR DU: NR
Ohbe, 2018 (59)	Coorte retrospectiva	NEP 220 indivíduos, 64% homens, 62 anos NET: 1549 indivíduos, 69% homens, 62 anos	Choque cardiogênico ou obstrutivo:100% NEP: 0% NET: 0%	NEP: NR NET: NR	NEP: 100%; 0,03 NET: 100%; 0,04	Lactato: NR PAM: NR DU: NR
Ohbe, 2019* (60)	Coorte retrospectiva	NEP: 2162 indivíduos, 66% homens, 69 anos NET: 8880 indivíduos, 66% homens, 70 anos	Choque: 100% NEP: 39% NET: 39%	NEP: NR NET: NR	NEP: 100%; 0,17 NET: 100%; 0,17	Lactato: NR PAM: NR DU NR

Média ± DP; NEP: nutrição enteral precoce, NET: nutrição enteral tardia, NE: Nutrição enteral, NPT: Nutrição parenteral, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evolution II, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, PAM: Pressão arterial média; DU: débito urinário; NR = não reportado. *Dados referentes ao subgrupo de dose moderada de noradrenalina (0.1-0.3 mcg/kg/min)

Via de administração da terapia nutricional

A via de administração de nutrição - enteral ou parenteral - foi explorada em análise secundária do ECR VISEP (55). Elke e colaboradores (2013) identificaram que a estratégia de NE isolada foi associada a menor mortalidade em 90 dias quando comparada com a estratégia de NE e nutrição parenteral combinadas (26.7% vs. 41.3%, $p=0.048$) (55).

Em 2015, Reignier e colaboradores (57) reportaram associação entre via de nutrição e desfechos clínicos em pacientes com choque e VM. Comparada à nutrição parenteral, a NE foi associada a maior risco de pneumonia associada à VM (HR 1.11, IC 95% 1.00–1.22, $p = 0.04$). Entretanto, a NE não foi associada a maior mortalidade (57).

Recentemente, Reignier e colaboradores (2018) conduziram o ECR NUTRIREA-2 que comparou NE precoce versus nutrição parenteral precoce em pacientes com choque em VM (58). Os autores identificaram que nutrição parenteral precoce resultou em menor número de complicações digestivas, entretanto sem impacto nos desfechos clínicos avaliados: pneumonia, tempo de ventilação mecânica, permanência na UTI e mortalidade (58). Críticas são direcionadas ao estudo em relação à quantidade alvo de dieta e a monitorização de sinais de intolerância gastrointestinal na vigência de NE.

Tempo de início de nutrição enteral

Rai e colaboradores (2010) analisaram em coorte retrospectiva, o tempo de início da NE em 43 pacientes sépticos em VM com e sem choque (53). Os autores não verificaram diferença entre o tempo médio para iniciar NE comparando pacientes com choque séptico e sem choque séptico (1,3 dias vs 1,7 dias, $p=0.16$). Pacientes com choque apresentaram maior volume de aspirado gástrico do que pacientes sem choque (113 ml vs 39 ml, $p=0.02$). Os dados hemodinâmicos conforme grupos de NE não foram reportados (53).

Em 2010, Khalid e colaboradores (54) estudaram retrospectivamente uma coorte de 1174 pacientes em uso de vasopressores. A oferta de NE precoce (< 48 horas) foi associada a redução da mortalidade na UTI e hospitalar quando comparada à NE tardia (mortalidade na UTI 22.5% vs 28.3%; $p=0,03$; e mortalidade hospitalar 34.0% vs 44.0%; $p<.001$). Este estudo sugere que o uso de vasopressores não contraindica uma tentativa de NE e que o benefício de NE precoce parece ser maior naqueles pacientes em uso de múltiplos vasopressores (OR: 0.36; IC 95% 0.15-0.85) e que utilizaram vasopressores por mais de dois

dias (OR: 0.59; IC 95% 0.39-0.90). Os autores não apresentaram dados sobre parâmetros hemodinâmicos.

Nutrição enteral precoce foi explorada por Reignier e colaboradores (2015) que reportaram menor mortalidade em 28 dias em pacientes com choque em VM que iniciaram nutrição precocemente (HR: 0.89, IC 95 % 0.81–0.98, $p = 0.01$) (57).

Em contrapartida, uma coorte de pacientes sépticos não identificou associação entre o início precoce de NE e o tempo de internação, necessidade de VM e mortalidade (56).

O tempo de início de NE em pacientes com choque cardiogênico ou obstrutivo em suporte por oxigenação por membrana extracorporeal venoarterial foi avaliado em uma base de dados nacional japonesa por Ohbe e colaboradores (2018) (59). Durante 69 meses, 1769 pacientes foram considerados elegíveis e 220 iniciaram NE nos primeiros dois dias. Foi verificado que o grupo que iniciou NE precocemente apresentou menor mortalidade hospitalar (HR: 0.78 IC 95% 0.62 – 0.98, $p = 0.032$) e mortalidade na UTI (HR: 0.74 IC 95% 0.56 – 0.97, $p = 0.031$) quando comparado ao grupo que iniciou NE após 48 horas em análise ajustada para confundidores. Pacientes que iniciaram NE tardiamente utilizavam maiores doses de dopamina no primeiro (1.80 vs 0.0, $p < 0.001$) e segundo dia (1.21 vs 0.0, $p < 0.001$) após início do suporte por ECMO. Os autores não reportaram os valores dos demais parâmetros hemodinâmicos conforme grupo de início de dieta.

O grupo de Ohbe e colaboradores (2019) posteriormente explorou o início da NE precoce e a utilização de vasopressores em pacientes adultos com choque em VM (60). Nesta análise, o início precoce da NE (em até dois dias de VM) foi associado a menor mortalidade em 28 dias em comparação ao início tardio da NE. Esse achado foi verificado nos grupos que receberam baixa dose (< 0.1 mcg/kg/min) e moderada dose (0.1 – 0.3 mcg/kg/min) de noradrenalina. Não foi verificada essa associação no grupo que recebeu alta dose de noradrenalina (> 0.3 mcg/kg/min) (mortalidade de 35% vs 37%). Os autores não reportaram os valores dos parâmetros hemodinâmicos no período do estudo.

Tolerância gastrointestinal da nutrição enteral

A pele, assim como o TGI, é um órgão cujo fluxo de sangue é desviado para priorização dos órgãos vitais durante o choque. Mesmo com parâmetros da circulação sistêmica normalizados, a perfusão intestinal ainda pode estar comprometida durante a ressuscitação hemodinâmica. O início da NE neste contexto pode gerar intolerância ou mesmo

isquemia intestinal por submeter o TGI a uma atividade digestiva e absorptiva para a qual ainda não dispõe de fluxo sanguíneo para supri-la (44).

Considerando a escassez de critérios objetivos que associem estabilidade hemodinâmica à perfusão do TGI, a avaliação do melhor momento de iniciar a NE torna-se subjetiva. Estudos que avaliaram a tolerância da NE em pacientes em uso de drogas vasoativas estão apresentados na **tabela 5.**

Tabela 5 - Estudos que avaliaram tolerância da nutrição enteral em pacientes em uso de drogas vasoativas

Autor Ano	Delineamento	Amostragem	Tipo de choque: Choque séptico	Severidade da doença	Em uso de vasopressor (%); Dose de noradrenalina (mcg/kg/min)	Parâmetros hemodinâmicos: Lactato (mmol/L) PAM DU (ml/kg/h)
Mancl, 2013 (61)	Coorte retrospectiva	TOL: 259 episódios, 58% homens, 56 anos INT: 87 episódios, 64% homens, 58 anos	TOL: 51% INT: 40%	TOL: NR INT: NR	TOL: 100%; 0,157 INT: 100%; 0,23	Lactato: TOL: 1,6 (1,05 – 2,4) INT: 1,9 (1,15 – 2,9) PAM: TOL: 74,8 (69,2 – 80,5) INT: 74,7 (70,1 – 82,6) DU: NR
Merchan, 2016 (62)	Coorte retrospectiva	TOL: 74 indivíduos, 54% homens, 66 anos INT: 46 indivíduos, 70% homens, 64 anos	TOL: 100% INT: 100%	APACHE II: TOL: 20 (16 – 26) INT: 22 (17 – 28)	TOL: 100%; 0,08 INT: 100%; 0,17	Lactato: TOL: 1,5 (1,0 – 2,0) INT: 1,7 (1,1 – 2,5) PAM: NR DU: NR

Média ± DP; Mediana (P25-P75); TOL: Grupo tolerância, INT: Grupo intolerância; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evolution II, NR: não reportado, PAM : Pressão arterial média, DU : Débito urinário

A segurança e a tolerância da NE em pacientes em uso de drogas vasoativas foram avaliada por Mancl e Muzevich (2013) (61). Tolerância foi definida como ausência de resíduos gástricos ≥ 300 mL, vômitos, achados positivos em exame de imagem abdominal e evidência de isquemia/perfuração abdominal. Os autores identificaram alta tolerância geral (74,9%) e uma relação dose-resposta inversa entre o equivalente máximo de noradrenalina e a tolerância à NE (0,157mcg/kg/min vs 0.23 mcg/kg/min, tolerantes e intolerantes, respectivamente, $p=0,0042$) (61). Merchan e colaboradores (2016) também avaliaram a tolerância à NE e fatores associados em pacientes com choque séptico em uso de drogas vasoativas (62). Dos pacientes avaliados, 62% toleraram NE. A causa mais comum de intolerância à NE foi presença de resíduo gástrico > 250 ml (74%). Não foram observados casos de isquemia mesentérica. Os autores verificaram que durante o evento da intolerância, a dose de equivalente de noradrenalina foi de 0.14 mcg/kg/min e 26% dos pacientes estavam em uso de dois vasopressores. A adição de vasopressina resultou em redução da tolerância à NE. A análise multivariada identificou que pacientes que iniciaram NE nas primeiras 48 horas apresentaram maior probabilidade de tolerar a terapêutica (62).

CAPÍTULO III

3.1 JUSTIFICATIVA

Pacientes com sepse representam grande proporção das internações na UTI (2). Durante o quadro de choque séptico, mediadores endoteliais levam a alterações no tônus vascular com consequente vasoplegia. Cursam com a evolução para choque séptico alterações hemodinâmicas na macro e microcirculação, como hipotensão, taquicardia, hiperlactatemia e hipoperfusão tecidual (1). Estudos sugerem que existe discordância entre parâmetros de circulação sistêmica e microcirculação durante o choque, sendo assim, a monitorização de parâmetros de perfusão tecidual simples e disponíveis à beira do leito é recomendada (8, 63).

A NE é a via preferencial de administração de terapia nutricional em pacientes com choque séptico (1). Sobre a estratégia de implementação da terapia nutricional, recomenda-se que a NE seja iniciada em até 48 horas de manejo do choque e progredida para alvos calóricos moderados na primeira semana de internação na UTI. Destaca-se o risco de oferecer NE a pacientes que não estão devidamente ressuscitados do ponto de vista hemodinâmico considerando a possível presença de hipofluxo no TGI devido repriorização do fluxo para órgãos vitais. A literatura é escassa em relação a evidências sobre uso de vasopressores, parâmetros de monitorização hemodinâmica e associação com início e progressão da terapia nutricional, fazendo com que as recomendações sobre implementação da NE sejam baseadas em opinião de especialistas (12).

Até o momento, nenhum estudo avaliou objetivamente a associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual e sua variação ao longo da ressuscitação hemodinâmica com (1) início da NE e (2) progressão da NE para um aporte moderado na primeira semana de internação em pacientes com choque séptico. Insere-se neste contexto a realização deste trabalho cujo marco conceitual esquemático dos estudos foi construído a partir de base teórica e está apresentado na **figura 4**.

3.2 MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO

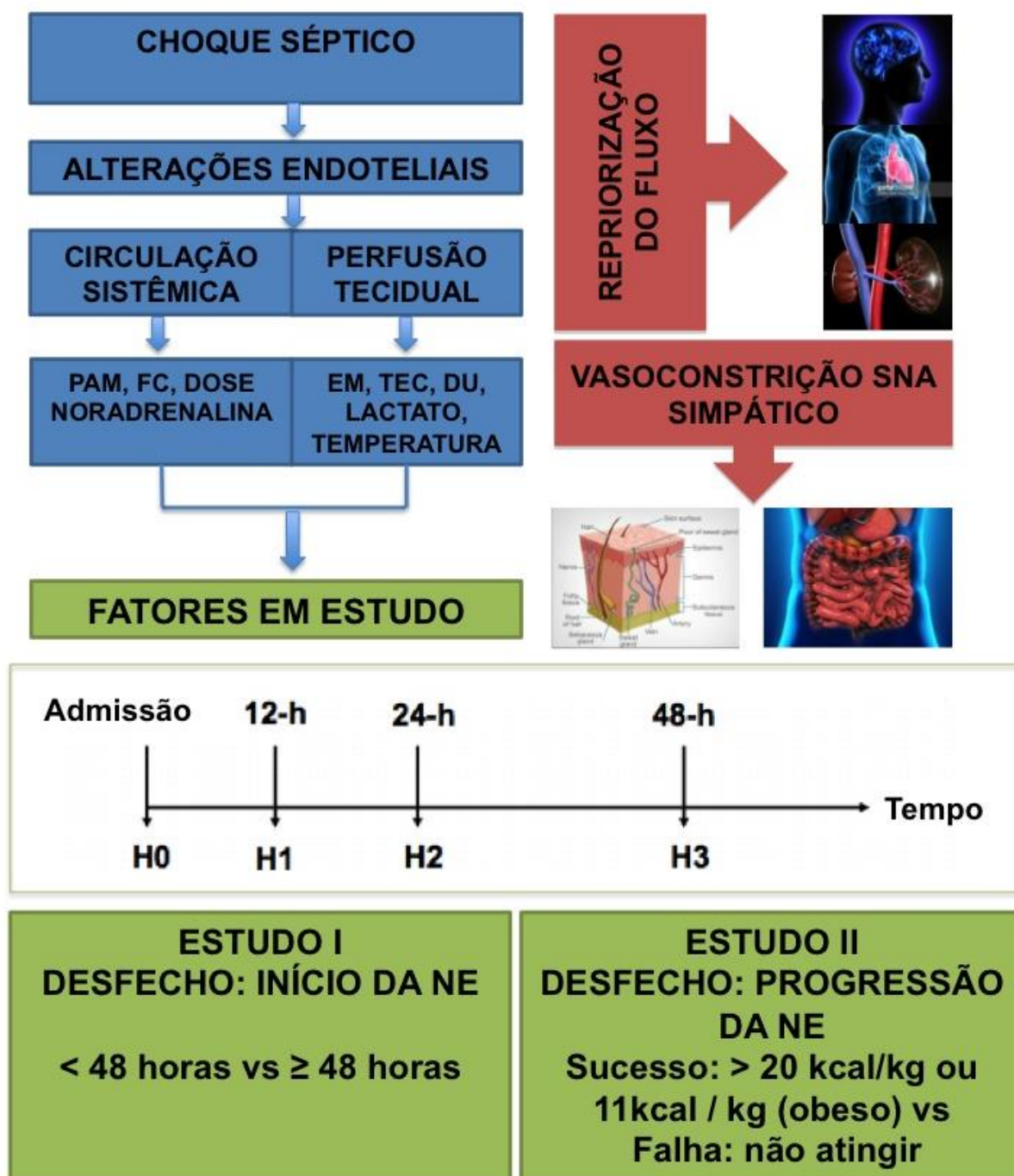


Figura 4. Marco conceitual esquemático dos estudos. Elaborado pelos autores (2019)

3.3. OBJETIVOS

3.3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual e estratégias de implementação de terapia nutricional enteral nas primeiras 48 horas em pacientes admitidos por choque séptico na UTI.

3.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual nas primeiras 48 horas de internação na UTI por choque séptico e o tempo de início da NE (< 48 horas vs \geq 48 horas);

- Avaliar a associação entre o tempo de início da NE e os parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual em relação à mortalidade na UTI;

- Avaliar a associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual nas primeiras 48 horas de internação na UTI por choque séptico e a progressão da NE na primeira semana de internação na UTI;

- Identificar quais fatores clínicos estão associados à falha na progressão da NE em pacientes com choque séptico na primeira semana de internação na UTI.

Para responder esses objetivos, desenvolvemos dois estudos. O primeiro se propõe a (1) avaliar associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão nas primeiras 48 horas de internação na UTI em pacientes com choque séptico e o tempo de início da NE (< 48 horas versus \geq 48 horas) e (2) avaliar a associação entre o tempo de início da NE e os fatores hemodinâmicos em relação à mortalidade na UTI. O segundo estudo tem o objetivo de (1) avaliar a progressão da NE na primeira semana de internação na UTI para um aporte calórico de 20 kcal/kg peso atual (pacientes eutróficos) e 11 kcal/kg peso atual (pacientes obesos) e a associação com parâmetros hemodinâmicos e de perfusão nas primeiras 48 horas de internação na UTI em pacientes com choque séptico e (2) identificar quais fatores clínicos estão associados à falha da terapia nutricional enteral nessa população.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- 1- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45:486-552.
- 2- Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, et al. SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180-1189.
- 3- Conde KA, Silva E, Silva CO, et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One.* 2013; 6;8:e64790.
- 4- Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, et al. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit Care Med.* 2018;46(12):1889-1897.
- 5- Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36:1286–1298.
- 6- Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl 4):S9–S12.
- 7 - Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl 4):S13– S19.
- 8 - Misango D, Pattnaik R, Baker T, et al. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017;111:483-489.
- 9 - Hall, JE. Princípios gerais da função gastrointestinal – Motilidade, controle nervoso e circulação sanguínea. In Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica - 12ª Ed. Rio de Janeiro:Ed. Elsevier, 2011, pg 795-804.
- 10 - Van Haren FMP, Sleight JW, Pickkers P, et al. Gastrintestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(5):679–694.
- 11- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;44(2):159- 211.
- 12 - Blaser AR, Starkopf J, Alhazzani W et al. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017; 43:380–398.

- 13- Castro MG, Ribeiro PC, Souza IAO et al. Diretriz Brasileira de Terapia Nutricional no Paciente Grave. Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition BRASPEN Journal 2018;33 (Supl 1): 2-36.
- 14- Singer P, Blaser AR, Berguer MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2019;38(1):48-79.
- 15- Blaser AR, Malbrain MLNG, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. Intensive Care Med. 2012;38(3):384–394.
- 16- Parolo E, Boniatti MM, Moraes RB et al. Terapia Intensiva. In Stefani SD, Barros E. Clínica Médica: Consulta Rápida - 5ª Ed . Porto Alegre: Ed Artmed, 2020, pg. 585 – 602.
- 17- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update Intensive Care Med. 2018;44(6):925-928.
- 18- Instituto Latino-Americano de Sepse. Novo Bundle de 1 Hora: Prós e contras na visão do Instituto Latino Americano De Sepse. Disponível em: <https://ilas.org.br/emkt/44/bundle.pdf> Acesso em 19 de novembro de 2019.
- 19- Rezende E, Réa-Neto A, David CM et al. Consenso Brasileiro de Monitorização e Suporte Hemodinâmico. Rev Bras Ter Intensiva 2005;17(4):278.
- 20- Benedict CR, Rose JA. Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. Circ Shock. 1992;38(3):165-172.
- 21- Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G et al. Averse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. Intensive Care Med. 2012;38(6):950-958.
- 22- Sander O, Welters ID, Foex P et al. Impact of prolonged elevated heart rate on incidence of major cardiac events in critically ill patients with a high risk of cardiac complications. Crit Care Med. 2005;33(1):81-88.
- 23- Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock. Crit Care Med. 1987;15(10):923-9.
- 24- Ledoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med 2000;28(8):2729–32.
- 25- Dubin A, Pozo MO, Casabella CA et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. Crit Care 2009;13:R92.
- 26- Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. Crit Care Clin. 2018;34(1):43–61.

- 27 - Kanoore Edul VS, Ince C, Dubin A. What is microcirculatory shock? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(3):245–252.
- 28 - Ait-Oufella H, Bourcier S, Lehoux S, et al. Microcirculatory disorders during septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):271–275.
- 29- Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19(Suppl 3):S8.
- 30- Groner W, Winkelman JW, Harris AG, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1999;5(10):1209–1212.
- 31- Mathura KR, Bouma GJ, Ince C. Abnormal microcirculation in brain tumors during surgery. *Lancet* 2001;358(9294):1698–1699.
- 32- De Backer D, Creteur J, Preiser JC et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:98–104.
- 33- Ince C, Boerma EC, Cecconi M et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2018; 44(3):281-299.
- 34- Rivers E, Assunção MS, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe septic shock. *N Engl J Med* 2001;8;345(19):1368-77.
- 35- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637–1642.
- 36- Hernández, G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic ShockThe ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-664.
- 37- Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 2011, 37:801–807.
- 38 - Bourcier S, Pichereau C, Boelle PY, et al. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):63.
- 39 - Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345:408–416.
- 40 - Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*, 2005; 31(10): 1316–1326.
- 41- Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care* 2013; 3:31.

- 42- Dumas G, Lavillegrand J, Joffre J, et al. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care*. 2019;23:211-219.
- 43- Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study. *J Crit Care*. 2016;35:105- 109.
- 44- Allen JM. Vasoactive substances and their effects on nutrition in the critically ill patient. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(3):335-9.
- 45- Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Eng J Med* 2003; 348:138-150.
- 46- Wischmeyer P. Nutrition Therapy in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):107-125.
- 47- Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;16;310(15):1591-600.
- 48- Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Jan-Mar;29(1):87-95.
- 49- Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care*. 2015; 19:35.
- 50- Oshima T, Deutz NE, Doig G, et al. Protein-energy nutrition in the ICU is the power couple: A hypothesis forming analysis. *Clin Nutr*. 2016; 35(4):968–974.
- 51- Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med*. 1999; 27(7):1295–1302.
- 52- Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *J Vasc Surg*. 2002;35(3):445-452.
- 53- Rai SS, O'Connor SN, Lange K. Enteral nutrition for patients in septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Resusc* 2010;12:177–181.
- 54 – Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressores and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010;19:261-268.
- 55- Elke G, Kuhnt E, Regaller M. Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis. A secondary analysis of the VISEP trial. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013;108:223–233.
- 56- Pasinato VF, Berbigier MC, Rubin BA et al. Enteral nutritional therapy in septic patients in the intensive care unit: compliance with nutritional guidelines for critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 25(1):17-24.

- 57- Reignier J, Darmon M, Sonnevile R et al. Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study. *Intensive Care Med* 2015;41:875-886.
- 58- Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018;13;391(10116):133-143.
- 59- Ohbe H, Jo T, Yamana H et al. Early enteral nutrition for cardiogenic or obstructive shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide inpatient database study. *Intensive Care Med* 2018; 44(8):1258-1265.
- 60- Ohbe H, Jo T, Matsui H et al. Differences in effect of early enteral nutrition on mortality among ventilated adults with shock requiring low-, medium-, and high-dose noradrenaline: A propensity-matched analysis. *Clin Nutr* 2019; epub ahead of print.
- 61- Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and Safety of Enteral Nutrition in Critically Ill Patients Receiving Intravenous Vasopressor Therapy. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2013; 36(5): 641-651.
- 62- Merchan C, Altshuler D, Aberle C, et al. Tolerability of Enteral Nutrition in Mechanically Ventilated Patients With Septic Shock Who Require Vasopressors. *J Intensive Care Med* 2017;32(9):540-546.
- 63- Barbar SD, Muller L, Bruckert V, et al. Strategy focused on clinical parameters of microcirculation to resuscitate patients in septic shock: Do not forget any tools. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38: 209–210.

CAPÍTULO IV – ARTIGOS

1. ARTIGO I ORIGINAL EM INGLÊS

The timing of enteral nutrition and hemodynamic parameters in septic shock patients

Oellen Stuani Franzosi ^{a,b}, Diego Silva Leite Nunes ^{a,c}, Sergio Henrique Loss^{c,d}, Tamires Mezzomo Klanovicz ^a, Érica Batassini ^c, Eduardo Eggers Turra ^c, Cassiano Teixeira ^c, Sílvia Regina Rios Vieira ^{a,c}

^aMedical Sciences Postgraduate Program, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos 2400 CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

^bNutrition and Dietetic Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos 2350 CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

^cIntensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350 CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

^dMedical Sciences Postgraduate Program: Endocrinology Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos 2400 CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Funding: Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE/HCPA)

Conflicts of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Corresponding author

Oellen Stuani Franzosi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350, Sala 445

CEP 90035-003. Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: +55 51 996406089/+55 51 33598530

E-mail: ofranzosi@hcpa.edu.br

Abbreviations: SSC – Surviving Sepsis Campaign; EN – enteral nutrition; ICU - Intensive Care Unit; MV - mechanical ventilation; H0 – admission; H1 - at 12 h; H2 – at 24 h; H3 – at 48 h;; MAP - mean arterial pressure; UO - urine output; CRT - capillary refill time; HR - heart rate; MS - mottling score; TG - temperature gradient; EEN- Early Enteral Nutrition; LEN – Late Enteral Nutrition; GEE - generalized estimating equations; LSD - least significant difference test.

ABSTRACT

Background and aims: Although enteral nutrition (EN) should be initiated when hemodynamic goals have been reached, these goals are still ambiguous. This study aims to explore hemodynamic parameters over 48 h, the initiation of EN, and their association with ICU mortality in septic shock patients.

Methods: Ventilated adults with septic shock were prospectively evaluated at bedside upon admission, and at 12 h, 24 h, and 48 h for mean arterial pressure (MAP), heart rate, urine output, lactate levels, mottling score (MS), capillary refill time, central-to-toe temperature gradient (TG) and norepinephrine dose. Two groups were determined: early EN (< 48 hours) and late EN (\geq 48 hours). Generalized linear models were performed.

Results: Over a 19-month period, 141 patients were analyzed, 102 [72%] in the early EN group vs. 39 [28%] in late EN group. After initial resuscitation (12h) the late group still presented higher lactate levels, norepinephrine dose, capillary refill time \geq 3 sec and central-to-toe TG, while the early group had lower MS, vasopressor use and heart rate. Over 48 h, the early group maintained lower MS, lactate levels, norepinephrine dose, central-to-toe TG and capillary refill time \geq 3 sec, and higher urine output and MAP values. Early EN had a protective effect against ICU mortality (RR 0.64 95%CI (0.46 – 0.89), $p=.009$), although not independently of disease severity.

Conclusion: Early initiation of EN was associated with early improvement in hemodynamic parameters and a protective effect against ICU mortality, although not independently of disease severity. Studies with large samples are needed to confirm these results.

Keywords: hemodynamics, critical care, enteral nutrition, nutrition therapy, sepsis

Introduction

Septic shock is a subset of sepsis that involves circulatory and cellular/metabolic dysfunction and is associated with a higher risk of mortality ¹. Sepsis and septic shock are medical emergencies and treatment should begin immediately ². Fluid resuscitation and vasopressors are used when clinically indicated to restore organ perfusion. They are key factors in sepsis/septic shock management, along with blood culture assessment, broad spectrum antibiotics and lactate measurement ³.

Due to physiological advantages related to gut integrity and the prevention of intestinal permeability, enteral, rather than parenteral nutrition, is the preferred route for feeding patients who can tolerate it. The Surviving Sepsis Campaign (SSC) recommends early enteral nutrition (EN), either hypocaloric or normocaloric isocaloric depending on patient tolerance in sepsis/septic shock ². The European Society of Intensive Care Medicine also suggests that EN should be initiated in critically ill patients as soon as shock is controlled with fluids and vasopressors/inotropes ⁴. Their guidelines suggest that EN should be delayed in uncontrolled shock when hemodynamic and tissue perfusion goals are not reached, as well as when very high doses of vasopressors are required, when hyperlactatemia persists or when other signs of hypoperfusion are present ⁴⁻⁵.

Little is known about the interface between shock, vasopressor usage and dose, hemodynamic and perfusion parameters, and the timing of EN initiation. Moreover, because the evolution of hemodynamic parameters during the first 48 hours (when early EN should be initiated) has not yet been explored, monitoring is based solely on expert opinion ⁴⁻⁵. This study aimed to explore the timing of EN initiation and variation in hemodynamic and perfusion parameters in the first 48 hours after Intensive Care Unit (ICU) admission and to determine these factors' association with ICU mortality in septic shock patients.

Material and Methods

Study design and patients

This prospective cohort study was conducted in an adult ICU of a teaching hospital. STROBE statement guidelines were used to report the results ⁶.

Adults consecutively admitted to the ICU for septic shock between January 2017 and March 2017 (interim analysis) and between January 2018 and May 2019 (final data collection) were evaluated. Septic shock was diagnosed by the ICU medical team according to SSC definitions ² and was managed according to local protocols. Additional inclusion criteria consisted of mechanical ventilation (MV) and vasoactive drugs. Patients were admitted from the emergency or medical wards and were included once. Exclusion criteria consisted of skin alterations (e.g. rash), supracondylar amputation or dark skin tone (which prevented accurate assessment of skin mottling). The exclusion criteria were imminent death predicted by the ICU team (e.g. refractory shock), a recommendation for end-of-life care, and less than 48 h survival after ICU admission. Exclusive parenteral or oral nutrition was also an exclusion criterion, since the aim of the analysis was to evaluate EN.

This study was conducted according to Declaration of Helsinki guidelines, and all procedures involving patients were approved by the institutional ethics committee (#16-0571). Informed consent was obtained from those legally responsible for the patients after the procedures had been explained. The authors signed an agreement to preserve patient and staff anonymity regarding the use of this data.

Data collection

Clinical and socio-demographic data were collected from the patients' electronic medical records upon admission to the unit. The variables included age, sex, weight, height, primary infection site, disease severity (SOFA score at admission and 12 h and SAPS-3 score

on the first day). Clinical outcomes included ICU and hospital length of stay, MV duration, and ICU and hospital mortality. Body mass index was calculated from weight and height data and was classified according to age⁷⁻⁸.

Hemodynamic evaluation included invasive mean arterial pressure (MAP) (mmHg), heart rate (HR) (bpm), urinary output (UO) (mL/kg/h), lactate levels (mmol/L), norepinephrine dose (mcg/kg/min), skin mottling score (MS)⁹, capillary refill time (CRT), and central-to-toe temperature gradient (TG) at admission, after 12 hours, 24 hours, and 48 hours.

MAP, HR and UO were obtained from the patient's monitor or vital sign documentation. UO levels were collected from the urinary catheter. Either arterial or venous lactate levels were obtained from patient records when available.

MS, a semi-quantitative clinical bedside assessment of mottling around the knee, quantifies mottling on a scale from 0 to 5⁹. A score of 0 indicates no mottling; 1 indicates modest mottling (coin sized) at the center of the knee; 2 indicates an area that does not exceed the upper edge of the kneecap; 3 indicates an area that does not exceed the middle thigh; 4 indicates a severe area that does not exceed the fold of the groin; and 5 indicates an extremely severe area that exceeds the fold of the groin⁹. Good intra- and inter-observer agreement was found by the authors (Fleiss κ 0.87)⁹.

Qualitative CRT was measured at bedside after direct pressure was applied to cause blanching. The CRT threshold was <3 seconds or ≥ 3 seconds¹⁰. Subjective central-to-toe TG was assessed, classified as present or absent¹⁰.

In the first 24 - 48 hours after ICU admission, ICU physicians evaluated the patient's hemodynamic and perfusion parameters, looking for EN contraindications. When EN was possible, it was initiated at a rate of 10 – 30 mL/h. The EN rate was incremented daily by 10 - 15 mL/h, according to patient's feeding tolerance, with the aim of reaching their caloric goal within the first ICU week. Registered dietitians were responsible for EN product selection and

EN target determination in accordance with the ICU team. EN was administered continuously over 24 hours according to routine local protocol. According to the point at which EN was initiated, two groups were formed: Early EN (EEN) (< 48 hours) or Late EN (LEN) (\geq 48 hours). EN was evaluated prospectively by two registered dietitians.

Statistical analysis

To perform the MS agreement analysis, the sample size was estimated using data from the original validation study⁹ (Fleiss κ 0.87; mottling at admission 70%, an alpha of 0.05 and a power of 80%), which resulted in 35 assessments. On two occasions, all researchers involved in data collection (three physicians, one nurse and two registered dietitians) performed the 35 assessments and were asked to classify skin mottling as a MS. The examiners recorded their responses on separate forms and were blinded to the reports of the others. Their responses were analyzed with Fleiss kappa coefficients to assess inter-observer agreement in both rounds of assessment¹¹⁻¹². A researcher not involved in data collection performed the agreement analysis.

Considering the lack of studies on skin perfusion parameters and EN in septic shock, the reference sample was the original MS study, which included 60 participants⁹. After 50% of the estimated sample had been included, an interim analysis was performed to assess the outcomes and the need for more patients. After interim analysis, the sample size was estimated at 111 participants based on differences in EEN initiation in the absence (57.1%) and presence of mottling (27.3%) at a ratio of 2:1, with an alpha of 0.05 and a power of 80%.

Statistical analysis was performed according to the two outcome categories: EEN or LEN. The Shapiro-Wilk test was used to compare the distribution of the variables. Parametric and nonparametric tests for independent samples were used to compare patient characteristics. Differences in hemodynamic parameters between groups were analyzed using the chi-square test with continuity correction or Fisher's exact test, Student's *t*-test for independent samples

or the Mann-Whitney test according to distribution. Missing data were handled with case deletion, models were built with complete data.

Factors associated with ICU mortality were tested in univariate and in multivariate Poisson regression with adjustment for SAPS-3 score.

Risk factors for early enteral nutrition were tested in univariate analyses. Variables with a p-value <0.10 in univariate analysis were entered into a multivariate Poisson regression model. A multiple backward stepwise selection procedure eliminated variables with an exit threshold of p-value = .05.

Hemodynamic and skin perfusion parameter variation over 48 h and nutritional therapy outcomes were evaluated with generalized estimating equations (GEE) for gamma, normal or binomial distributions and were complemented with a least significant difference (LSD) test adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection.

The data are expressed as mean \pm standard deviation or median (P25 – P75) and numbers (% of total). Differences were considered statistically significant at $p < .05$. Statistical analysis was performed in SPSS 25.0.

Results

Studied population

Eligibility assessment was performed for 2167 admissions, and 297 patients fulfilled the inclusion criteria. After exclusions, 141 septic shock patients were included (**Figure 1**).

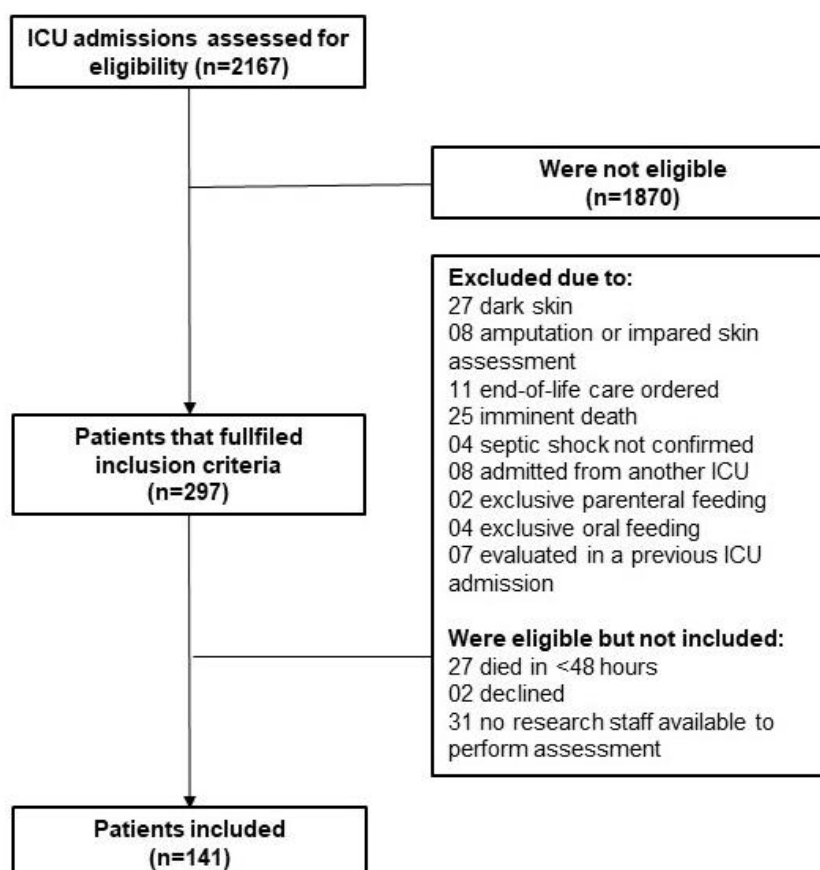


Figure 1 – Inclusion flowchart

Table 1 summarizes the participants' socio-demographic and clinical characteristics at admission and after initial resuscitation (12 h) according to EN timing. All patients had septic shock and required vasopressors and mechanical ventilation. Respiratory infections (66.7%), followed by abdominal infections (14.9%), were the most common sites. More abdominal-related infections were found in the LEN group. A total of 47.5% of the patients received vasopressor support for two or more days and 17.0% needed at least two drugs. The mean SAPS 3 score on day one was 75 ± 12 and the mean SOFA score was 8 ± 2 at admission and

7± 3 at 12 hours. There were no differences between the groups regarding age, sex or body mass index. The LEN group presented higher morbidity and SAPS 3 scores.

Hemodynamic parameters

Skin mottling was present in 40.6% of the patients at admission and in 35.5% of the patients after initial resuscitation (12 h). **Table 1** describes MS distribution at admission and at 12 hours. MS in the EEN group was lower or absent at 12 h. Interrater analysis for MS showed good agreement at both assessed points: (beginning of data collection: kappa 0.814, 95%CI 0.752–0.875, $p < .001$; end of data collection: kappa 0.797, 95%CI 0.734–0.860, $p < .001$).

The need for two or more vasopressors and their use for two or more days was more prevalent in the LEN group (**Table 1**). Moreover, the norepinephrine dose was still higher after initial resuscitation (12 h) in the LEN group (LEN 0.36 [0.16-0.58] vs. EEN 0.13 [0.03-0.26], $p < .001$). MAP did not differ between groups and heart rate was higher in the LEN group (LEN 101 ± 21 vs. EEN 91 ± 18 , $p < .009$).

Higher lactate levels persisted in the LEN group (at admission 3.2 [1.90-5.30]; at 12 hours 2.90 [1.70-5.27]). Other perfusion parameters also differed between groups: there was a higher rate of CRT threshold ≥ 3 seconds and central-to-toe TG in the LEN group.

There were no differences between the groups regarding oliguria, acidosis or arterial bicarbonate (< 25 mEq) after initial resuscitation (12 h).

Risk factors for early enteral nutrition were entered into a multivariate Poisson regression model. After a multiple backward stepwise selection procedure, norepinephrine dose at 12 h, SAPS-3 score on the first day, abdominal infection and capillary refill time at 12 h ≥ 3 seconds remained associated and composed the final multivariate model (**Figure 2**).

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of participants according to the timing of enteral nutrition

	Overall (n=141)	EN started < 48h (n=102)	EN started ≥ 48h (n=39)	p-value
Age, years	63.5 ± 15.0	63.3 ± 15.3	64.2 ± 13.6	.748
Sex, male	86 (61.0)	57 (55.9)	29 (74.4)	.069
Body Mass Index	26.5 ± 6.6	26,1 ± 7.1	27,6 ± 5.3	.246
SOFA at admission	8 ± 2	8 ± 2	9 ± 2	.005
SOFA at 12h	7 ± 3	7 ± 3	9 ± 2	<.001
SAPS-3 at day 1	75 ± 12	73 ± 11	81 ± 14	<.001
HR at 12 h	94 ± 20	91 ± 18	101 ± 21	.009
MAP at 12-h	73 ± 9	74 ± 10	72 ± 7	.272
Site of infection				<.001
Lung	94 (66.7)	77 (75.5)*	17 (43.6)	
Abdomen	21 (14.9)	4 (3.9)	17 (43.6)*	
Urinary tract	7 (5.0)	7 (6.9)	0 (0.0)	
Cardiac system	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.1)	
Others	11 (7.7)	8 (7.8)	3 (7.7)	
Not described	6 (4.3)	6 (5.9)	0 (0.0)	
Mottling at admission	54 (40.6)	34 (35.1)	20 (55.6)	.052
MS at admission				.171
0-1	92 (69.7)	70 (72.9)	22 (61.1)	
2-3	35 (26.5)	24 (25.0)	11 (30.6)	
4-5	5 (3.8)	2 (2.1)	3 (8.3)*	
Mottling at 12-h	49 (35.5)	29 (29.0)	20 (52.6)	.017
MS at 12-h				.029
0-1	108 (78.3)	84 (84.0) *	24 (63.2)	
2-3	24 (17.4)	13 (13.0)	11 (28.9)	
4-5	6 (4.3)	3 (3.0)	3 (7.9)	
Vasopressor use				
At least two drugs	24 (17.0)	6 (5.9)	18 (46.2)	<.001
Two or more days	67 (47.5)	36 (35.5)	31 (79.5)	<.001
Norepinephrine				
at admission	0.17 (0.08-0.39)	0.12 (0.07-0.31)	0.34 (0.25-0.58)	<.001
at 12-h	0.16 (0.05-0.35)	0.13 (0.03-0.26)	0.36 (0.16-0.58)	<.001
Lactate				
At admission	1.80 (1.20-3.30)	1.50 (1.10-2.60)	3.2 (1.90-5.30)	<.001
At 12-h	1.50 (1.10-2.40)	1.40 (1.00-1.85)	2.90 (1.70-5.27)	<.001
CRT ≥ 3 s at 12h	78 (55.3)	45 (44.1)	33 (84,6)	<.001
Central-to-toe TG at 12-h	76 (53.9)	45 (44.1)	31 (79.5)	<.001
Acidosis at 12 h,	67 (57.3)	46 (56.1)	21 (60.0)	0.852
Arterial bicarbonate <25 mEq/L at 12h	91 (77.8)	62 (75.6)	29 (82.9)	0.535
UO <0.5 mL/kg per h				
At 12-h	86 (61.4)	59 (58.4)	27 (69.2)	.325

EN – Enteral Nutrition; SOFA score – Sequential Organ Failure Assessment; SAPS-3 – Simplified Acute Physiology Score 3; HR – Heart Rate; MAP – Mean Arterial Pressure; MS

– Mottling Score; CRT – Capillary Refill Time; TG – temperature gradient; UO –Urinary Output.

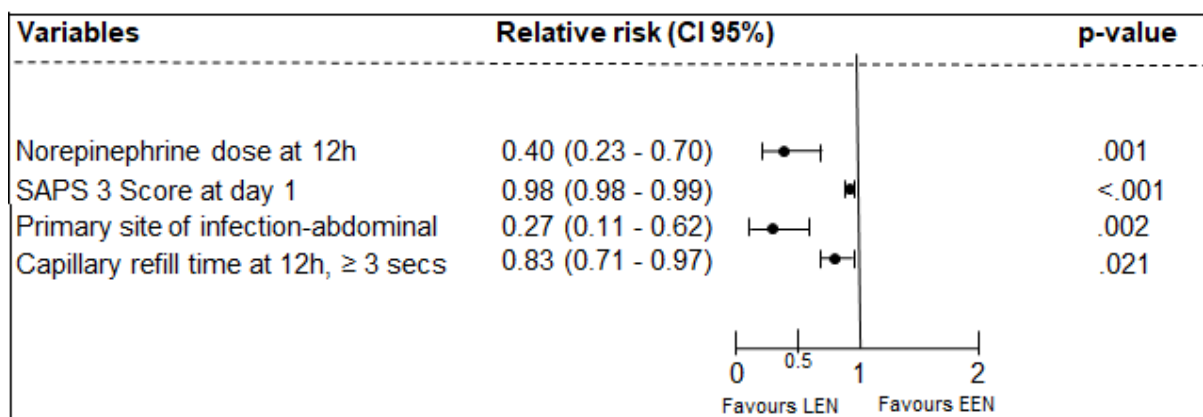


Figure 2. Risk factors for enteral nutrition (multivariate analysis) SAPS-3- Simplified Acute Physiology Score 3; LEN- Late enteral nutrition; EEN- Early enteral nutrition.

Hemodynamic parameter variation and the timing of enteral nutrition

MS, lactate level, norepinephrine dose, UO, central-to-toe TG, CRT, HR and MAP variation over 48 h were analyzed in relation to the timing of EN initiation (**Figure 2**). SAPS-3 and abdominal infection were included as covariates. There was an interaction between hemodynamic variation over 48 hours and EN group for all parameters except HR.

Although the groups had similar MS at admission, scores decreased in the EEN group at 12 h and 24 h, which suggests early perfusion improvement (**Figure 3a; Table S1**). Similarly, lactate levels in the EEN group decreased after initial resuscitation (at 12 h), and no lactate clearance was observed in the LEN group in the first 48 hours (**Figure 3b; Table S2**). Norepinephrine dosage decreased in the EEN group at 24 h, while it only decreased in the LEN group at 48 h, which suggests slower reduction in the latter group. Lower norepinephrine doses were observed at all points in the EEN group (**Figure 3c; Table S3**). Increased UO was observed at 48 h in the EEN group. In contrast, decreased UO was observed at 48 h in the LEN group, which suggests worsening renal perfusion over 48 h (**Figure 3d; Table S4**). The presence of a central-to-toe TG (**Figure 3e; Table S5**) and a CRT

threshold ≥ 3 (**Figure 3f; Table S6**) decreased sharply and earlier in the EEN group. Fewer EEN patients had alterations in these skin perfusion parameters at all time points. Although heart rate values in both groups remained within the normal range, the EEN group had a lower HR at 12 h (**Figure 3g; Table S7**). MAP values were higher at admission in the EEN group (**Figure 3h; Table S8**).

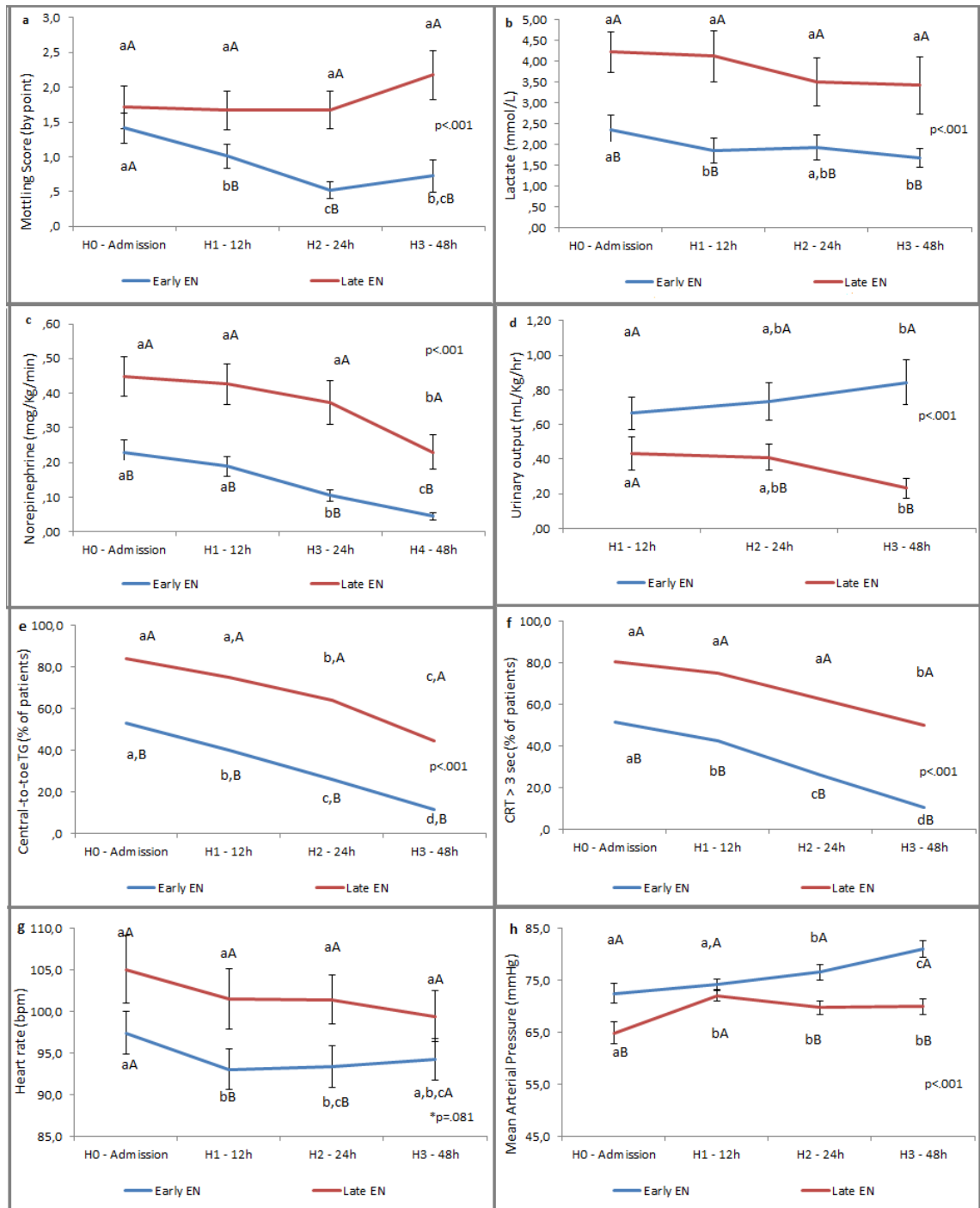


Figure 3. Variation over 48 hours of (a.) mottling score; (b.) lactate levels, (c.) norepinephrine dose; (d.) urinary output; (e.) central-to-toe TG; (f.) CRT (threshold ≥ 3 seconds), (g.) heart rate, and (h.) mean arterial pressure according to EN groups (GEE model complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection). Lowercase letters compare times setting EN groups. Capital letters compare EN groups setting times. For all variables with the same letter, the difference between estimated marginal averages was not statistically significant.

Clinical outcomes

Clinical outcome data for both groups are presented in **Table 2**. Higher ICU mortality was found in the LEN group. The timing of EN initiation and clinical and hemodynamic factors were tested as predictors of ICU mortality (**Table 3**). MS, lactate level, norepinephrine dose and CRT ≥ 3 seconds after initial resuscitation remained independent predictors for ICU mortality after adjustment for SAPS 3. In contrast, UO at 12 h was an independent protective factor against ICU mortality. EEN was associated with lower ICU mortality, although not independently from disease severity.

Table 2. Clinical outcomes of participants

	Overall (n=141)	EN started < 48 h (n=102)	EN started \geq 48 h (n=39)	p-value
ICU mortality	67 (47.5)	42 (41.2)	25 (64.1)	.024
Hospital Mortality	83 (58.9)	55 (53.9)	28 (71.8)	.082
ICU length of stay, days	9 (5 - 15)	9 (6 - 16)	8 (5 - 15)	.349
Hospital length of stay, days	21 (12 - 40)	21 (13 - 41)	19 (7 - 39)	.138
Mechanical ventilation, days	6 (3 - 11)	6 (3 - 11)	6 (3 - 11)	.877

Data are expressed as n (%) or Median (P25-P75). ICU – Intensive Care Unit; EN – Enteral Nutrition.

Table 3. Factors associated with ICU mortality

Variables	Unadjusted	p-value	Adjusted*	p-value
EN started < 48 h	0.64 (0.46 – 0.89)	.009	0.75 (0.53 – 1.07)	.117
Mottling score at 12 h	1.15 (1.04 – 1.28)	.009	1.15 (1.03 – 1.28)	.014
Lactate at 12 h	1.08 (1.04 – 1.11)	<.001	1.07 (1.03 – 1.10)	<.001
Norepinephrine dose at 12h	2.19 (1.28 – 3.77)	.004	2.03 (1.24 – 3.33)	.005
MAP at 12 h	0.99 (0.97 – 1.01)	.279	0.99 (0.96 – 1.01)	.236
HR at 12 h	1.00 (0.99 – 1.01)	.591	1.00 (0.99 – 1.01)	.702
Urinary output at 12 h	0.53 (0.31 – 0.90)	.018	0.57 (0.35 – 0.91)	.020
CRT at 12 h, ≥ 3 seconds	1.65 (1.12 – 2.43)	.011	1.61 (1.10 – 2.34)	.013
Central-to-toe TG at 12 h	1.44 (0.99 – 2.07)	.054	1.42 (0.99 – 2.04)	.053

Data are expressed as RR (CI 95%); *Adjusted for SAPS-3. EN – Enteral Nutrition; MAP – Mean arterial pressure; HR – Heart rate; CRT – Capillary refill time; TG – Temperature gradient.

Discussion

Higher MS, noradrenaline dose, presence of central-to-toe TG and CRT > 3 seconds were observed over the first 48 hours in LEN septic shock. Also, slower clearance of lactate levels and lower UO occurred in the LEN group. Norepinephrine dose at 12 h, SAPS-3 score on the first day, abdominal infection and capillary refill time at 12 h \geq 3 seconds remained associated with the timing of EN after multivariate analysis. EEN was associated with lower ICU mortality, although not independently from disease severity. After initial resuscitation (at 12 h) MS, lactate levels, noradrenaline dose and CRT > 3 were independent risk factors for ICU mortality, while UO was an independent protective factor.

Another observation of this study is that MAP values remained within the normal range over 48 hours, although microcirculation parameters changed during this period. Hypotension is an important systemic parameter in shock diagnosis¹⁻². Although systemic parameter normalization would appear to reflect improved tissue perfusion, the literature disagrees about the role of systemic and microcirculation parameters during septic shock, pointing out that microcirculatory alterations are associated with sepsis progression, organ dysfunction and mortality in septic patients¹³⁻¹⁴.

Central-to-toe TG and CRT improvement over 48 h were associated with EEN. In the ANDROMEDA study, peripheral-perfusion-guided resuscitation (CRT) was compared with the lactate-guided strategy in septic shock patients¹⁵. Although peripheral perfusion-targeted resuscitation was associated with lower organ dysfunction at 72 hours (SOFA score 5.6 ± 4.3 vs 6.6 ± 4.7 , $p = .045$) in this study, there was no difference in 28-day mortality¹⁵. Peripheral perfusion parameters have been recommended for tissue perfusion assessment in sepsis and septic shock due to their availability and ease of use in resource-limited settings¹⁶. To better define “controlled” shock, i.e. perfusion restoration, all available hemodynamic

parameters should be considered during hemodynamic resuscitation and the EN decision process in septic shock patients ¹⁷.

The ESPEN guidelines recommend early EN initiation in septic shock patients ¹⁸. Based on observational studies, the concomitant use of vasopressors (especially with stable or decreasing doses) should not preclude attempting EN, although delaying EN is recommended if shock is uncontrolled and hemodynamic and tissue perfusion goals are not reached. In this study, higher noradrenaline doses persisted in the LEN group than the EEN group after initial resuscitation and over 48 h. In addition, using at least two vasoactive drugs in the first 48 h and using them for two or more days was more prevalent in LEN group. Mancl & Muzevich (2013) evaluated the tolerability and safety of EN in patients who received intravenous vasopressor therapy ¹⁹, finding high overall tolerability (74.9%) and an inverse dose-response relationship between maximum norepinephrine equivalent dose and EN tolerability (0.157 mcg/kg/min for patients who tolerated EN vs. 0.23 mcg/kg/min, $p=0.0042$) ¹⁹. Merchan et al. (2017) found further evidence of an inverse relationship between norepinephrine-equivalent dose and EN tolerance ²⁰: during EN intolerance the norepinephrine-equivalent dose was 0.14 mcg/kg/min, and 26% of patients were on two vasopressors; the addition of vasopressin resulted in decreased EN tolerability. In our study, vasopressin (80%) was the second most prescribed vasoactive drug (80%) and did not differ between the groups (data not shown). Ohbe et al., (2019) studied EN and vasopressor use in adult shock patients on MV in a national inpatient database in Japan ²¹. They found an association between EEN and lower 28-day mortality in both low- (<0.1 mcg/kg/min) and medium-dose (0.1 – 0.3 mcg/kg/min) noradrenaline groups. In the high-dose (> 0.3 mcg/kg/min) noradrenaline group, they found no difference in 28-day mortality between EEN and LEN (35% and 37%, respectively) ²¹. The present study did not involve stratified EEN analysis at different noradrenaline doses, but the median noradrenaline dose in the LEN

after initial resuscitation was similar to the high-dose identified in the Japanese study (0.36 vs. 0.13 in the LEN and EEN groups, respectively).

The European Society of Intensive Care Medicine guidelines suggest delaying EN when hyperlactatemia persists or other signs of end organ hypoperfusion are present⁴. EN should be delayed in case of uncontrolled life-threatening hypoxemia, hypercapnia or acidosis. No differences were found between the EEN and LEN groups in the present study regarding acidosis (pH < 7.35) or arterial bicarbonate (<25 mEq/L). Lactate levels were two times higher in the LEN group at admission and after initial resuscitation, and a lack of clearance was also found in this group 48 hours after admission. The literature shows an association between increased lactate levels and EN intolerance events²⁰.

To our knowledge, skin mottling has never been evaluated in relation to EN outcomes. In this study, MS decreased in EEN patients after initial resuscitation (12 h) and over 48 hours. In addition, MS was a predictor of ICU mortality, even when adjusted for disease severity. Literature shows that MS after initial resuscitation and its variations are predictors of mortality in septic shock patients, regardless of vasopressor type or dose²². The two suggested pathophysiological mechanisms for skin mottling are (1) vascular obstruction caused by platelet aggregation and activation of the coagulation cascade²³⁻²⁴ and (2) vasoconstriction resulting from sympathetic neuroactivation²⁵. Like skin microcirculation, intestinal microcirculation can also be altered resulting from strong vasoconstriction in large intestinal and mesenteric veins, which reduces blood flow²⁶. The relationship between intestinal microcirculation and skin perfusion could be related to this mechanism of sympathetic stimulation during shock, and the organs could be affected similarly²⁶. Providing EN to hemodynamically unstable patients could lead to harm through hypoxia, ischemia or inflammation mechanisms. It is our suggestion that nutrition therapy teams incorporate skin mottling assessment in daily bedside evaluations during EN.

Previous studies have demonstrated the potential benefits of EEN in shock patients on vasopressor therapy²⁷⁻²⁹. Khalid et al. (2010) suggest that EEN has beneficial effects for even the sickest patients, i.e. those treated with multiple vasopressors and without early improvement²⁷. Reignier et al. (2015) found an association between initiating EN within 48 hours after intubation and reduced mortality during the first 7 days of MV²⁸. Recently, Ohbe et al. (2018) evaluated patients with cardiogenic or obstructive shock who required venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in a Japanese inpatient database²⁹ and found that EEN was associated with lower in-hospital and 28-day mortality²⁸. Nevertheless, there is some controversy on this topic regarding the findings of the NUTRIREA-2 study³⁰: 2,410 adult shock patients were randomized to either enteral or parenteral nutrition within 24 hours of MV, and 28-day mortality did not differ between the enteral and parenteral groups (37% and 35%, respectively), although a higher incidence of intestinal ischemia was found in the EN group³⁰. This study has been criticized for safety issues, particularly the monitoring of gastrointestinal tolerance during EN.

Studies that have evaluated EN in hemodynamic patients on MV are scarce. To our knowledge, this is the first study to have specifically evaluated the association between hemodynamic and tissue perfusion parameters and the timing of EN initiation. However, our study has several limitations. First, the eligibility criteria for our sample were very selective, particularly the exclusion of patients who died within 48 hours. Thus, it is probable that patients with the worst perfusion parameters (e.g. MS) were not evaluated (1). Furthermore, due to the peripheral perfusion and skin mottling evaluation, patients with dark skin tone, amputations or skin alterations (e.g. rashes) were excluded, which impairs generalization of the results to these subgroups (2). Skin mottling was assessed by different researchers. In current practice, nutritional therapy team members are usually from different areas (e.g. physicians, nurses, registered dietitians, etc.). We believe they should all be aware of and able to evaluate bedside tissue perfusion parameters when implementing EN. To minimize

potential bias, we evaluated inter-rater agreement at the beginning and end of data collection and found good agreement (3). We were not able to perform a stratified regression according to survival time or hemodynamic parameters (e.g. lactate levels, noradrenaline dose) due to the sample size (4). Finally, since this was a prospective observational single-center study, these data are only intended for generating hypotheses. Our aim was to help nutritional therapy teams use proactive bedside evaluation to stratify patients according to the likelihood of EN success and be aware of patients whose clinical and hemodynamic parameters are associated with nutritional therapy failure (5).

Conclusion

Our results indicate an association between early EN initiation and early improvement in hemodynamic parameters, which could strengthen the case for initiating EN as soon as hemodynamic and perfusion goals have been achieved. EEN also had a protective effect against ICU mortality, although not independently of disease severity. Studies with large samples are needed to confirm these results.

Acknowledgements

We acknowledge the financial support from Fundo de Incentivo à Pesquisa e Extensão (FIPE/HCPA). We acknowledge to Anize Delfino von Frankenberg who performed the interrater agreement analysis and to Edison Moraes Rodrigues Filho who provided information about SAPS 3 score.

References

- 1 - Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- 2 - Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ricard Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Int Care Med* 2017;43: 304. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- 3- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Int Care Med* 2018; 44: 925. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
- 4 - Blaser AR, Starkopf J, Alhazzani W, Berger M, Casaer M, Deane AM et al. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Int Care Med* 2017; 43:380–398. doi: 10.1007/s00134-016-4665-0.
- 5 - Singer P, Blaser AR, Berguer MM, Hallett JW Jr, Bower TC, Panneton JM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38: 48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- 6 - von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):344-349. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
- 7 - World health organization (WHO). Global Database on Body Mass Index. BMI classification. 2006. Available in: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- 8 - Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994; 21(1): 55-67.

- 9 - Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Int Care Med* 2011;37:801–807. doi: 10.1007/s00134-011-2163-y.
- 10 - Lima, A., & Bakker, J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Int Care Med* 2005;31(10);1316–1326. doi: 10.1007/s00134-005-2790-2.
- 11 - Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and Psychological Measurement* 1973(33):613–619. doi: 10.1177/001316447303300309.
- 12 - Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1997; 33:159–174.
- 13 - Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl 4): S9–S12.
- 14 - Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl 4): S13–S19.
- 15 - Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019, 19;321(7):654-664. doi: 10.1001/jama.2019.0071.
- 16 - Misango D, Pattnaik R, Baker T, Dünser MW, Dondorp AM, Schultz MJ. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017; 111:483-489. doi: 10.1093/trstmh/try007.
- 17 - Barbar SD, Muller L, Bruckert V, Leone M, Singer M. Strategy focused on clinical parameters of microcirculation to resuscitate patients in septic shock: Do not forget any tools. *Anaesth Crit Care Pain Med* 38 (2019) 209–210. doi: 10.1016/j.accpm.2019.04.011.

- 18 - Singer P, Blaser AR, Berguer MM, Hallett JW Jr, Bower TC, Panneton JM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- 19 - Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and Safety of Enteral Nutrition in Critically Ill Patients Receiving Intravenous Vasopressor Therapy. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2013; 36(5): 641-651. doi: 10.1177/0148607112470460.
- 20 – Merchan C, Altshuler D, Aberle C, Papadopoulos J, Schwartz D. Tolerability of Enteral Nutrition in Mechanically Ventilated Patients With Septic Shock Who Require Vasopressors. *J Intensive Care Med* 2017;32(9):540-546. doi: 10.1177/0885066616656799.
- 21 - Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Differences in effect of early enteral nutrition on mortality among ventilated adults with shock requiring low-, medium-, and high-dose noradrenaline: A propensity-matched analysis. *Clin Nutr* 2019; S0261-5614(19)30074-3. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.020
- 22 - Dumas G, Lavillegrand J, Joffre J, Bigé N, de Moura EB, Baudel J, et al., Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care* 2019; 23:211-219. doi: 10.1186/s13054-019-2496-4.
- 23 - Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *NEJM* 2001; 345:408–416. doi: 10.1056/NEJM200108093450603.
- 24 - Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Int Care Med* 2010; 36:1286–1298. doi:10.1007/s00134-010-1893-6.
- 25 – Lima A Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Int Care Med* 2005;31(10);1316–1326. doi: 10.1007/s00134-005-2790-2.

- 26 - Hall, JE. Princípios gerais da função gastrointestinal – Motilidade, controle nervoso e circulação sanguínea. In Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica - 12ª Ed. Rio de Janeiro:Ed. Elsevier, 2011, pg 795-804.
- 27 - Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010; 19:261–268.
- 28 - Reignier J, Darmon M, Sonnevile R, Borel A, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S et al. Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study. *Int Care Med* 2015; 41:875-886. doi: 10.1007/s00134-015-3730-4.
- 29 - Ohbe H, Jo T, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early enteral nutrition for cardiogenic or obstructive shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide inpatient database study. *Int Care Med* 2018; 44(8):1258-1265. doi: 10.1007/s00134-018-5319-1.
- 30 - Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018;391(10116):133-143. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3.

Supplementary material

Table S1. Mottling score values according to EN groups (GEE model gamma distribution complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection)

		Value	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Early EN	At admission	1,4142	,22047	,9821	1,8464
	At 12 h	1,0098	,17319	,6704	1,3492
	At 24 h	,5227	,12280	,2820	,7634
	At 48 h	,7280	,23244	,2725	1,1836
Late EN	At admission	1,7140	,30699	1,1123	2,3156
	At 12 h	1,6670	,28348	1,1114	2,2226
	At 24 h	1,6738	,27274	1,1392	2,2084
	At 48 h	2,1817	,35259	1,4906	2,8727

Table S2. Lactate level values according to EN groups (GEE model gamma distribution complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection)

		Value	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Early EN	At admission	2,3463	,36399	1,6329	3,0597
	At 12 h	1,8498	,29510	1,2714	2,4282
	At 24 h	1,9402	,29945	1,3533	2,5271
	At 48 h	1,6753	,23183	1,2209	2,1297
Late EN	At admission	4,2208	,49887	3,2430	5,1985
	At 12 h	4,1194	,61437	2,9153	5,3235
	At 24 h	3,5119	,57806	2,3790	4,6449
	At 48 h	3,4219	,68406	2,0811	4,7626

Table S3. Noradrenaline dose values according to EN groups (GEE model gamma distribution complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection)

		Value	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Early EN	At admission	,2305	,03364	,1645	,2964
	At 12 h	,1886	,02767	,1344	,2428
	At 24 h	,1047	,01760	,0702	,1392
	At 48 h	,0454	,01049	,0249	,0660
Late EN	At admission	,4472	,05718	,3351	,5593
	At 12 h	,4270	,05846	,3124	,5416
	At 24 h	,3730	,06256	,2503	,4956
	At 48 h	,2292	,04940	,1324	,3260

Table S4. Urinary output values according to EN groups (GEE model normal distribution complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection)

		Value	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Early EN	At 12 h	0,6649	0,09370	0,4813	0,8486
	At 24 h	0,7338	0,10912	0,5199	0,9476
	At 48 h	0,8438	0,12680	0,5953	1,0923
Late EN	At 12 h	0,4330	0,09723	0,2424	0,6235
	At 24 h	0,4118	0,07783	0,2592	0,5643
	At 48 h	0,2330	0,05728	0,1207	0,3452

Table S5. Presence of central-to-toe temperature gradient according to EN groups (GEE model binominal distribution complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection)

		% of patients
Early EN	At admission	52,9000
	At 12 h	40,0000
	At 24 h	25,9000
	At 48 h	11,8000
Late EN	At admission	83,9000
	At 12 h	75,0000
	At 24 h	64,3000
	At 48 h	44,6000

Table S6. Presence of capillary refill time ≥ 3 seconds according to EN groups (GEE model binominal distribution complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection)

		% of patients
Early EN	At admission	51,8000
	At 12 h	42,4000
	At 24 h	25,9000
	At 48 h	10,6000
Late EN	At admission	80,4000
	At 12 h	75,0000
	At 24 h	62,5000
	At 48 h	50,0000

Table S7. Heart rate values according to EN groups (GEE model normal distribution complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection)

		Value	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Early EN	At admission	97,4399	2,57058	92,4017	102,4781
	At 12 h	93,0615	2,43810	88,2829	97,8401
	At 24 h	93,3723	2,49413	88,4839	98,2607
	At 48 h	94,2968	2,49352	89,4096	99,1840
Late EN	At admission	105,0920	4,09083	97,0741	113,1098
	At 12 h	101,5279	3,63406	94,4052	108,6505
	At 24 h	101,4253	2,93569	95,6714	107,1791
	At 48 h	99,4509	3,06492	93,4438	105,4581

Table S8. Mean arterial pressure values according to EN groups (GEE model normal distribution complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection)

		Valu	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Early EN	At admission	72,4968	1,87665	68,8186	76,1750
	At 12 h	74,1537	1,10782	71,9824	76,3249
	At 24 h	76,6056	1,53532	73,5964	79,6147
	At 48 h	81,1046	1,65247	77,8658	84,3434
Late EN	At admission	64,8999	2,14773	60,6904	69,1094
	At 12 h	72,1050	1,10268	69,9438	74,2662
	At 24 h	69,7973	1,33058	67,1894	72,4052
	At 48 h	70,0025	1,49509	67,0721	72,9328

2. ARTIGO II ORIGINAL EM INGLÊS

Clinical Nutrition

Hemodynamic and skin perfusion is associated with successful enteral nutrition therapy in septic shock patients
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	YCLNU-D-19-01315
Article Type:	Full Length Article
Keywords:	critical care; enteral nutrition; sepsis
Corresponding Author:	Oellen Stuani Franzosi, RD, MSc Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre, Rio Grande do Sul BRAZIL
First Author:	Oellen Stuani Franzosi, RD, MSc
Order of Authors:	Oellen Stuani Franzosi, RD, MSc Diego Silva Leite Nunes, M.D, MSc Tamires Mezzomo Klanovicz, RD Sergio Henrique Loss, M.D, MSc Érica Batassini, RN, MSc Eduardo Eggers Turra, M.D Cassiano Teixeira, M.D, PhD Sílvia Regina Rios Vieira, M.D, PhD
Abstract:	<p>Background and aims: Enteral nutrition is controversial in hemodynamically unstable patients. This study aimed to evaluate the association between hemodynamic and skin perfusion parameters and enteral nutrition therapy (NT) outcomes in septic shock patients.</p> <p>Methods: Ventilated adults with septic shock were evaluated at bedside upon admission (H0), and at 12 h (H1), 24 h (H2) and 48 h (H3) for mean arterial pressure (MAP), heart rate, urine output, lactate levels, mottling score, capillary refill time (CRT), central-to-toe temperature gradient and norepinephrine dose. Two groups were stratified: NT success (NTS) (≥ 20Kcal/kg or 11kcal/kg for obese in the first ICU week) or NT failure (NTF). A generalized linear model and generalized estimating equations were performed.</p> <p>Results: Over a 19-month period, 2,167 admissions were assessed and 141 patients were analyzed (63.5 ± 15.0 years, SAPS-3 75 ± 12, 102 [72%] in the NTS vs. 39 [28%] in NTF). At 12 h, the failure group showed more severe mottling scores, higher lactate levels, norepinephrine dose and central-to-toe temperature gradient. Mottling score at 12 h was a predictor of NT failure (RR 1.28 95%CI [1.09-1.50], $p=.003$). Over 48 h, higher mottling scores, lactate levels and norepinephrine dosage, % of patients with central-to-toe temperature gradient and CRT ≥ 3 sec were observed in the failure group and higher urine output and MAP values were observed in the success group.</p> <p>Conclusion: Early improvement in hemodynamic and skin perfusion parameters was associated with success in nutrition therapy, and mottling score at 12 h was a risk factor for nutrition therapy failure. This data could support the recommendation to start NT after hemodynamic and perfusion goals are achieved and to proactively evaluate bedside parameters while implementing NT in critical care setting.</p>
Opposed Reviewers:	

Hemodynamic and skin perfusion is associated with successful enteral nutrition therapy in septic shock patients.

Oellen Stuani Franzosi ^{a,b}, Diego Silva Leite Nunes ^{a,c}, Tamires Mezzomo Klanovicz ^a, Sergio Henrique Loss^{c,d}, Érica Batassini ^c, Eduardo Eggers Turra ^c, Cassiano Teixeira ^c, Sílvia Regina Rios Vieira ^{a,c}

^aMedical Sciences Postgraduate Program, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos 2400 CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

^bNutrition and Dietetic Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos 2350 CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

^cIntensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350 CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

^dMedical Sciences Postgraduate Program: Endocrinology Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos 2400 CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Funding: Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE/HCPA)

Conflicts of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Corresponding author

Oellen Stuani Franzosi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350, Sala 445

CEP 90035-003. Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: +55 51 996406089/+55 51 33598530

E-mail: ofranzosi@hcpa.edu.br

Abbreviations: NT – nutrition therapy; H0 – admission; H1 - at 12 h; H2 – at 24 h; H3 – at 48 h; SSC – Surviving Sepsis Campaign; MAP - mean arterial pressure; UO - urine output; CRT - capillary refill time; MV - mechanical ventilation; HR - *heart rate*; MS - mottling score; TG - central-to-toe temperature gradient; NTS - Nutritional therapy success; NTF - Nutritional therapy failure; GEE - generalized estimating equations; LSD - least significant difference test.

ABSTRACT

Background and aims: Enteral nutrition is controversial in hemodynamically unstable patients. This study aimed to evaluate the association between hemodynamic and skin perfusion parameters and enteral nutrition therapy (NT) outcomes in septic shock patients.

Methods: Ventilated adults with septic shock were prospectively evaluated at bedside upon admission (H0), and at 12 h (H1), 24 h (H2) and 48 h (H3) for mean arterial pressure (MAP), heart rate, urine output, lactate levels, mottling score, capillary refill time (CRT), central-to-toe temperature gradient and norepinephrine dose. Two groups were stratified: NT success (NTS) (≥ 20 Kcal/kg or 11 kcal/kg for obese in the first ICU week) or NT failure (NTF). A generalized linear model and generalized estimating equations were performed.

Results: Over a 19-month period, 2,167 admissions were assessed and 141 patients were analyzed (63.5 ± 15.0 years, SAPS-3 75 ± 12 , 102 [72%] in the NTS vs. 39 [28%] in NTF). At 12 h, the failure group showed more severe mottling scores, higher lactate levels, norepinephrine dose and central-to-toe temperature gradient. Mottling score at 12 h was a predictor of NT failure (RR 1.28 95%CI [1.09-1.50], $p=.003$). Over 48 h, higher mottling scores, lactate levels and norepinephrine dosage, % of patients with central-to-toe temperature gradient and $\text{CRT} \geq 3$ sec were observed in the failure group and higher urine output and MAP values were observed in the success group.

Conclusion: Early improvement in hemodynamic and skin perfusion parameters was associated with success in nutrition therapy, and mottling score at 12 h was a risk factor for nutrition therapy failure. This data could support the recommendation to start NT after hemodynamic and perfusion goals are achieved and to proactively evaluate bedside parameters while implementing NT in critical care setting.

Keywords: critical care, enteral nutrition, sepsis

Introduction

Tissue and organ hypoperfusion occurs during septic shock and its reversal is a key factor for improving clinical outcomes¹⁻². The Surviving Sepsis Campaign (SSC) suggests macrocirculatory (central venous pressure and mean arterial pressure [MAP]) and microcirculatory (urine output [UO] and lactate level) goals for initial resuscitation³. However, the literature shows a dissociation between macro- and microcirculatory compartments in the evolution of septic shock management^{1-2;4}, which has made peripheral perfusion an issue of interest in recent studies⁵⁻⁶. Peripheral tissue perfusion can be easily assessed by noninvasive bedside skin assessment for parameters such as skin temperature gradient, capillary refill time (CRT) and skin mottling extension⁷⁻⁸. It was recently reported that a relationship exists between CRT, skin mottling and visceral organ vascular tone, which suggests that these parameters could reflect gut, liver spleen and kidney hypoperfusion in septic shock patients⁹.

It is still controversial whether nutrition should be provided to patients who are hemodynamically unstable and at increased risk of impaired intestinal microcirculation^{3;10}. Early administration of enteral nutrition has potential physiological advantages regarding gut integrity and preventing intestinal permeability¹⁰. Nevertheless, there is a concern that enteral nutrition could worsen gastrointestinal perfusion in unstable septic shock patients, even though the occurrence of mesenteric ischemia ranges from 0.3 to 3.8%¹¹⁻¹² and there is no clear evidence of a relationship between shock, vasopressors, enteral nutrition and perfusion variables.

A recent guideline endorsed early initiation of enteral nutrition in septic shock patients¹³. Based on observational studies, its authors suggest that the concomitant use of vasopressors (especially with stable or decreasing doses) should not preclude an enteral nutrition trial. Although delaying enteral nutrition is recommended if shock is uncontrolled and hemodynamic and tissue perfusion goals are not reached^{10;13}, vasopressor dose has not

been defined regarding the beginning of enteral nutrition. Thus, the concept of a high dose of vasopressor is subjective. Studies exploring nutrition in hemodynamically unstable patients haven't investigated skin perfusion parameters such as skin mottling ^{12;14}. Guidelines suggest the use of hemodynamic parameters such as lactic acidosis to help identify uncontrolled shock based on expert's opinion ^{10;13}.

To date, no study has directly assessed variation in hemodynamic and skin perfusion parameters over time and outcomes in nutritional therapy in septic shock patients. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of hemodynamic and skin perfusion parameters (i.e. mottling score ¹⁵) and its variation over first 48 hours with respect to enteral NT outcomes in septic shock patients.

Material and Methods

Study design and patients

This prospective cohort study was conducted at the adult ICU of a public tertiary teaching hospital. The STROBE statement was used to organize and report the results ¹⁶.

The sample consisted of male and female ICU patients over 19 years of age admitted consecutively for septic shock between January 2017 and March 2017 (interim analysis) and between January 2018 and May 2019 (final data collection). Septic shock was diagnosed by the ICU medical team according to consensus definitions ³ and patient management was guided by local protocol. Additional inclusion criteria included mechanical ventilation (MV) and vasopressor use. Patients were admitted from the emergency or medical wards and were included once. Patients were excluded due to skin alterations (e.g. rash), supracondylar amputation or dark skin (which prevented accurate assessment of skin mottling). Patients were also excluded when imminent death was predicted by the ICU team (e.g. refractory shock) and end-of-life care was ordered, as well as those who survived less than 48 h. Patients on exclusive parenteral or oral nutrition were also excluded, since the aim of the analysis was to evaluate enteral nutrition.

This study was conducted according to Declaration of Helsinki guidelines, and all procedures involving patients were approved by the institutional ethics committee (number #16-0571). Informed consent was obtained from those legally responsible for the patients after the procedures had been explained. The authors signed an agreement to preserve patient and staff anonymity related to the use of this data.

Data collection

Clinical and socio-demographic data were collected from the patients' electronic medical records upon admission to the unit. The variables included age, sex, weight, height,

primary infection site, disease severity (SOFA score at admission and 12 h and SAPS-3 score on the first day), ICU and hospital length of stay, MV duration, and ICU and hospital mortality. Body mass index was calculated from weight and height data and was classified according to age¹⁷⁻¹⁸.

Hemodynamic evaluation included invasive mean arterial pressure (MAP) (mmHg), heart rate (HR) (bpm), urinary output (UO) (mL/kg/hr), lactate levels (mmol/L), norepinephrine dose (mcg/kg/min), skin mottling score (MS)¹⁵, CRT, and central-to-toe temperature gradient (TG) at admission (H0), after 12 hours (H1), 24 hours (H2) and 48 hours (H3).

MAP, HR and 6-hour UO were obtained from patient's monitor or vital signs documentation. UO was collected from the urinary catheter. Either arterial or venous lactate were obtained from patients' records when available. MAP <65 mmHg was considered hypotension. Tachycardia was defined as HR >120 bpm. Oliguria was defined as UO <0.5mL/kg/hr. Hyperlactatemia was defined as lactate levels >2 mmol/L.

MS, a semi-quantitative clinical bedside assessment of mottling around the knee, quantifies mottling on a 6-degree scale that ranges from 0 to 5¹⁵. A score of 0 indicates no mottling; 1 indicates modest mottling (coin sized) at the center of the knee; 2 indicates a moderate area that does not exceed the upper edge of the kneecap; 3 indicates a mild area that does not exceed the middle thigh; 4 indicates a severe area that does not exceed the fold of the groin; 5 indicates an extremely severe area that exceeds the fold of the groin¹⁵. Good intra- and inter-observer agreement was found by the authors (Fleiss κ 0.87)¹⁵.

Qualitative CRT was measured at bedside after direct pressure was applied to cause blanching. The CRT threshold was <3 seconds or \geq 3 seconds¹⁹. Subjective central-to-toe TG was assessed, classified as present or absent¹⁹.

The primary outcome was nutritional therapy (NT) progress in the first week, which was assessed daily^{10;20}. Nutritional therapy success (NTS) was considered reaching nutrition

adequacy (≥ 20 kcal/kg or 11kcal/kg for obese patients). Not reaching nutritional adequacy was considered NT failure (NTF). Clinical outcomes included ICU and hospital mortality, ICU and hospital length of stay and days on MV.

Statistical analysis

To perform the agreement analysis, the sample size was estimated using data from the original validation study: ¹⁵ Fleiss κ 0.87; mottling at admission 70%, an alpha of 0.05 and a power of 80%, which resulted in 35 assessments. On two occasions, all of the researchers involved in data collection (three physicians, one nurse and two registered dietitians) performed the 35 assessments and were asked to classify skin mottling as a MS. Each examiner recorded their responses on separate forms and were blinded to the reports of the others. Their responses were analyzed using Fleiss kappa coefficients to assess the inter-observer agreement in both rounds of assessment ²¹⁻²². A researcher not involved in data collection performed the agreement analysis.

Considering the lack of studies on skin perfusion parameters and NT in septic shock, the reference sample was the original MS study, which included 60 participants ¹⁵. After 50% of the estimated sample had been included, an interim analysis was performed to assess the outcomes and the need for more patients. After interim analysis, the sample size was estimated at 141 participants based on differences in nutrition therapy outcome (success) in the absence of any mottling (42.9%) and in the presence of any mottling (18.2%) at a failure-to-success ratio of 2:1, with an alpha of 0.05 and a power of 80%.

NT was evaluated prospectively in the first week of ICU treatment by two registered dietitians. Each day, the prescribed calories were registered, and the adequacy criterion was ≥ 20 kcal/kg or 11kcal/kg body weight for obese patients ^{10;20}. NT was considered successful when the nutritional goal was reached, while NT was considered a failure when it was not

reached. Statistical analysis was performed according to these two outcome categories: NTS or NTF.

The Shapiro-Wilk test was used to compare the distribution of the variables. Parametric and nonparametric tests for independent samples were used to compare the characteristics. Differences in hemodynamic parameters between groups were analyzed using the chi-square test with continuity correction or Fisher's exact test, Student's t-test for independent samples or the Mann-Whitney test, according to distribution. Missing data were handled with case deletion, models were built with complete data.

All factors were tested in univariate analyses for association with nutritional outcome. Variables with a p-value <0.10 in univariate analysis were entered into a multivariate Poisson regression model. A multiple backward stepwise selection procedure eliminated variables with an exit threshold of p-value = $.05$.

Hemodynamic and skin perfusion parameter variation over 48 h and NT outcomes were evaluated with a generalized estimating equations (GEE) with gamma or normal distribution and complemented with a least significant difference test (LSD).

The data are expressed as mean \pm standard deviation or median (percentiles) and numbers (%). Differences were considered statistically significant at $p < .05$. Statistical analysis was performed in SPSS version 25.0.

Results

Study population

Over the 19-month study period, 2167 admissions were assessed for eligibility, and 297 patients fulfilled the inclusion criteria. After further exclusions, 141 septic shock patients (age 63.5 ± 15.0 years, 61.0% male, SAPS-3 75 ± 12) were analyzed. **Figure 1** is a flowchart of study inclusion.

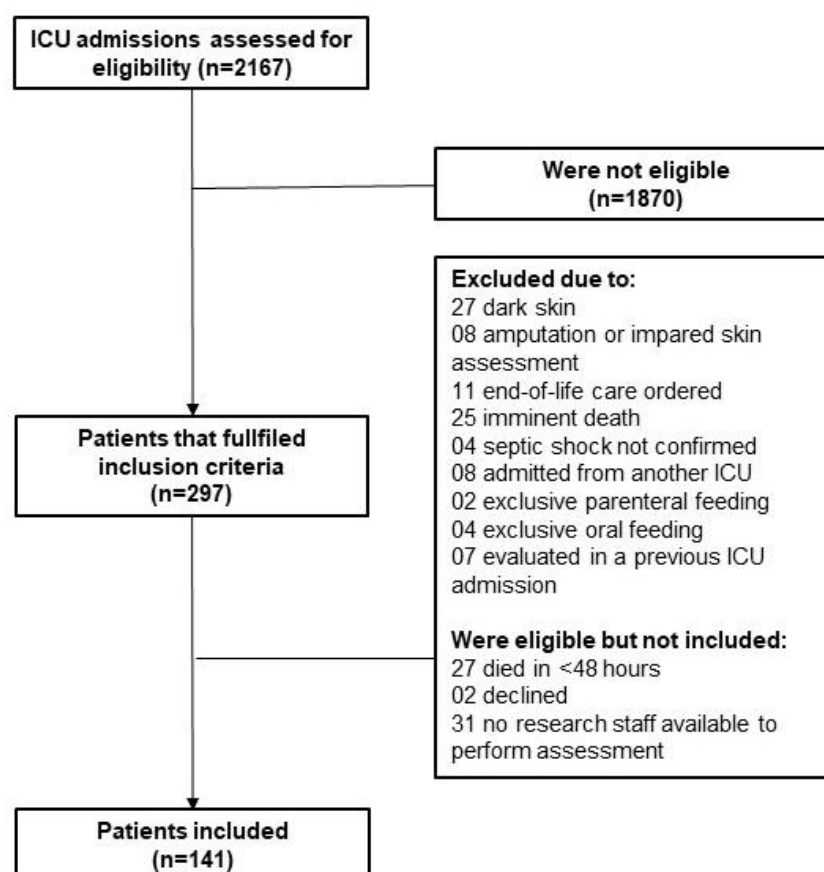


Figure 1 – Inclusion flowchart

Interrater agreement was assessed at the beginning (kappa 0.814, 95%CI 0.752–0.875, $p < .001$) and end of data collection (Fleiss Kappa 0.797, 95%CI 0.734–0.860, $p < .001$), and the results suggested good agreement.

The participants' socio-demographic and clinical characteristics at admission and after 12 h are described in **Table 1**. The most common primary infections were respiratory (66.7%) abdominal (14.9%) and urinary (5.0%). A total of 47.5% of the patients were on vasopressor support for two or more days and 17.0% needed at least two drugs (83.3% vasopressin). Mottling occurred in 40.6% of patients at admission and in 35.5% after 12 hours. MS distribution at admission and after 12 hours is shown in **Table 1**. The norepinephrine dose and lactate levels were 0.17 (0.08 - 0.39) mcg/kg/min and 0.16 (0.05 - 0.35) mcg/kg/min, and 1.80 (1.20-3.30) mmol/l and 1.50 (1.10-2.40) mmol/l in admission after 12 h, respectively. A CRT threshold ≥ 3 seconds occurred in 65.2% and 53.9% of the patients at admission and after 12 h, respectively. TG occurred in 65.2% and 53.9% of the patients at admission and after 12 hours, respectively. All included patients were already on MV upon admission. The median number of days on MV was 6.0 (1.0 – 101.0). ICU and hospital mortality were 47.5% and 58.9%, respectively. The median ICU stay was 9.0 (2.0 – 61.0) days and median hospital stay was 21.0 (3.0 – 202.0) days.

Table 1 – Baseline participant characteristics

Characteristic	Overall (n=141)
Age, years, mean \pm SD	63.5 \pm 15.0
Sex, male, n (%)	86 (61.0)
Weight, Kg, mean \pm SD	69.2 \pm 17.3
Body mass index, kg/m², mean \pm SD	26.5 \pm 6.6
SAPS-3 on first day, mean \pm SD	75 \pm 12
Primary infection site, n (%)	
Lungs	94 (66.7)
Abdomen	21 (14.9)
Urinary tract	7 (5.0)
Cardiac system	2 (1.4)
Other	11 (7.7)
Not described	6 (4.3)

Vasopressor support, n (%)		
At least two drugs	24 (17.0)	
Two or more days	67 (47.5)	
Clinical parameters	At admission	At 12h
SOFA score, mean \pm SD	8 \pm 2	7 \pm 3
Heart rate, beats/min, mean \pm SD	98 \pm 22	94 \pm 20
Mean arterial pressure, mm Hg, mean \pm SD	70 \pm 17	73 \pm 9
Urinary output, ml/kg/h, median (P25-P75)	-	0.38 (0.13-0.76)
Norepinephrine, mcg/kg/min, median (P25-P75)	0.17 (0.08-0.39)	0.16 (0.05-0.35)
Lactate (mmol/L), median (P25-P75)	1.80 (1.20-3.30)	1.50 (1.10-2.40)
pH, mean \pm SD	7.31 \pm 0.11	7.32 \pm 0.11
Bicarbonate, mEq/L, mean \pm SD	21 \pm 6	21 \pm 5
Skin mottling present, n (%)	54 (40.6)	49 (35.5)
Mottling score, n (%)		
0-1	92 (69.7)	108 (78.3)
2-3	35 (26.5)	24 (17.4)
4-5	5 (3.8)	6 (4.3)
Capillary refill time, threshold \geq3 s, n (%)	89 (63.1)	78 (55.3)
Central-to-toe TG at 12h, present, n (%)	92 (65.2)	76 (53.9)
ICU mortality, n (%)	67 (47.5)	
Hospital mortality, n (%)	83 (58.9)	
ICU stay, days, median (P25-P75)	9 (2 - 61)	
Hospital stay, days, median (P25-P75)	21 (3 - 202)	
MV days, median (P25-P75)	6 (1 - 101)	

SD – standard deviation; SOFA score – Sequential Organ Failure Assessment; SAPS-3 – Simplified Acute Physiology Score 3; TG – temperature gradient; ICU – Intensive Care Unit; MV – mechanical ventilation.

Prediction of nutritional outcomes

NT was successful in 102 (72%) patients and failed in 39 (28%) patients. The NTF group had higher SOFA scores at admission and after 12 h and higher SAPS-3 scores on the

first day (**Table 2**). In addition, more abdominal-related infections were found in the NTF group. Regarding perfusion parameters, the NTF group had more severe mottling (MS 4-5) at 12 h (H1), while in the NTS group no or modest mottling was more prevalent (MS 0-1) (4 [10.5%] vs 2 [2.0%]; [25 [65.8%] vs 83 [83.0%], $p=.03$), as were higher lactate levels (2.05 [1.25-4.95] vs 1.40 [1.00-2.00], $p=.009$). Furthermore, the NTF group had a greater TG than the NTS group at H1 (28 [71.8%]) vs. 48 [47.1%], $p=.014$). The NTF group had higher norepinephrine dose at 12 h (0.23 [0.10– 0.48] vs 0.14 [0.04–0.32], $p=.02$). There were no differences between groups for MAP, HR, oliguria, acidosis, arterial bicarbonate (<25 mEq/L) or CRT (threshold ≥ 3 seconds) at H1 (**Table 2**). The NTF group had higher ICU and hospital mortality, as well as longer ICU and hospital stays. The number of days on MV was similar between groups (**Table 2**).

Table 2 – Socio-demographic and clinical characteristics of the participants according to nutrition therapy outcomes in the first week of ICU treatment

	NT success (n=102)	NT failure (n=39)	p- value
Age, years, mean \pm SD	62.7 \pm 15.2	65.8 \pm 13.6	.251
Sex, male, n (%)	60 (58.8)	26 (66.7)	.509
Body Mass Index, kg/m², mean \pm SD	27.0 \pm 7.3	25.2 \pm 4.3	.175
SOFA score at admission (H0), mean \pm SD	8 \pm 2	9 \pm 2	.021
SOFA score at 12h (H1), mean \pm SD	7 \pm 3	8 \pm 3	.018
SAPS-3 at day 1, mean \pm SD	73 \pm 11	80 \pm 14	.016
Heart rate, beats/min, mean \pm SD	93 \pm 20	98 \pm 18	.138
Mean arterial pressure, mm Hg, mean \pm SD	74 \pm 9	72 \pm 8	.206
Primary infection site, n (%)			.001
Lungs	73 (71.6)	21 (53.8)	
Abdomen	6 (5.9)	15 (38.5)*	
Urinary tract	6 (5.9)	1 (2.6)	
Cardiac system	1 (1.0)	1 (2.6)	
Other	11 (10.8)	0 (0.0)	
Not described	5 (4.9)	1 (2.6)	

Mottling at admission, n (%)	35 (35.7)	19 (54.3)	.085
Mottling score at admission, n (%)			.018
0-1	71 (73.2)	21 (60.0)	
2-3	25 (25.8)	10 (28.6)	
4-5	1 (1.0)	4 (11.4)*	
Mottling at 12 h, n (%)	30 (30.0)	19 (50.0)	.046
Mottling score at 12 h, n (%)			.033
0-1	83 (83.0) *	25 (65.8)	
2-3	15 (15.0)	9 (23.7)	
4-5	2 (2.0)	4 (10.5)*	
Vasopressor support, n (%)			
At least two drugs	9 (8.8)	15 (38.5)	<.001
Two or more days	37 (35.3)	30 (76.9)	<.001
Norepinephrine, mcg/kg/min, median (P25-P75)			
at admission	0.15 (0.07-0.36)	0.31 (0.12-0.54)	.003
at 12 h	0.14 (0.04-0.32)	0.23 (0.10-0.48)	.027
Lactate, (mmol/L), median (P25-P75)			
At admission	1.70 (1.10-2.90)	2.80 (1.67-5.40)	.002
At 12 h	1.40 (1.00-2.00)	2.05 (1.25-4.95)	.009
CRT at 12h, threshold ≥ 3 s, n (%)	52 (51.0)	26 (66.7)	.137
Central-to-toe TG at 12 h, n (%)	48 (47.1)	28 (71.8)	.014
Acidosis at 12 h, n(%)	49 (57.6)	18 (56.3)	1.000
Arterial bicarbonate <25 mEq/L at 12 h, n(%)	63 (74.1)	28 (87.5)	.193
Oliguria <0.5 mL/kg per h, n (%)			
At 12 h	60 (58.8)	26 (68.4)	.400
At 24 h	47 (46.5)	20 (52.6)	.652
At 48 h	48 (47.1)	20 (52.6)	.692
ICU mortality, n (%)	38 (37.3)	29 (74.4)	<.001
Hospital mortality, n (%)	52 (51.0)	31 (79.5)	.004
ICU stay, days, median (P25-P75)	10 (2- 48)	6 (2 – 61)	.001
Hospital stay, days, median (P25-P75)	22 (5 – 202)	15 (3 – 92)	.003
MV days, median (P25-P75)	6 (1 - 101)	4 (1 – 43)	.273

SD – standard deviation; NT – Nutrition therapy; SOFA score – Sequential Organ Failure Assessment; SAPS-3 – Simplified Acute Physiology Score 3; TG – temperature gradient; ICU – Intensive Care Unit; MV – mechanical ventilation

All factors were tested in univariate analyses for association with NTF in the first week of ICU treatment (**Table 3**). SAPS-3 score on the first day, SOFA score at 12 h, abdominal-related infection, MS at 12 h, lactate level at 12 h, norepinephrine dose at 12 h and TG at 12 h were associated with NT failure. The factors associated with NTF were entered into a multivariate Poisson regression model. After a multiple backward stepwise selection procedure, MS at 12 h, SAPS-3 score on the first day and abdominal infection, remained associated and composed the final multivariate model (**Figure 2**).

Table 3 - Factors associated with failure to achieve nutritional progression in the first ICU week (univariate analysis)

Variables	Univariate analysis*	p-value
Age, by year	1.01 (0.99 – 1.03)	.260
SAPS-3 score on the first day, points	1.03 (1.01 – 1.04)	.002
SOFA score 12 h, points	1.13 (1.02 – 1.24)	.014
Primary infection site - abdominal	3.57 (2.28 – 5.59)	<.001
Mottling score at 12 h, points	1.25 (1.07 – 1.45)	.004
Lactate at 12 h, 1 mmol/l	1.10 (1.04 – 1.18)	.002
Norepinephrine dose at 12 h, 1.0 mcg/kg/min	3.36 (1.85 – 6.11)	<.001
Mean arterial pressure at 12 h, mm Hg	0.98 (0.95 – 1.01)	.222
Heart rate at 12 h, beats/min	1.01 (0.99 – 1.02)	.126
Urinary output at 12 h, ml/kg/min	0.68 (0.38 – 1.24)	.211

Acidosis at 12 h (pH < 7.35)	0.96 (0.53 – 1.74)	.892
Bicarbonate at 12 < 25	2.00 (0.77 – 5.18)	.154
Capillary refill time at 12h, threshold \geq 3 seconds	1.61 (0.90 - 2.87)	.103
Central-to-toe TG at 12h, presence	2.18 (1.18 - 4.02)	.013

Data are expressed as RR (CI 95%). Bold indicates that p-value is < 0.10 in univariate analyses and were entered into the Poisson multivariate logistic regression model. SOFA score – Sequential Organ Failure Assessment; SAPS-3 – Simplified Acute Physiology Score 3; TG – temperature gradient.

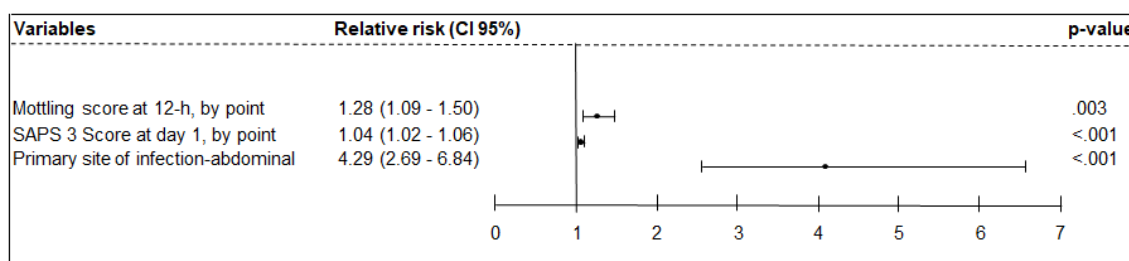


Figure 2. Factors associated with failure to achieve nutritional progression in the first week of ICU treatment (multivariate analysis). SAPS-3 – Simplified Acute Physiology Score 3.

Variation over 48 hours and NT outcomes

MS, lactate level, norepinephrine dose, UO, TG, CRT (threshold \geq 3 seconds), HR and MAP variation over 48 h were analyzed in relation to NT outcomes (**Figure 3**). SAPS-3 and abdominal infection were included as covariates in the adjusted generalized estimating equations model. The interaction between hemodynamic parameters and NT outcomes was significant in all analyses, except for HR. MS (**Figure 3a**) decreased over time (12 h and 24 h) in the NTS group, who had lower scores (at 24 h and 48 h) than the NTF group. Rather than a decrease over time in the NTF group, there was an increase at 48 h. NTS lactate levels (**Figure 3b**) decreased at 48 h, while no significant changes were observed in the NTF group

over time. The NTS group had lower lactate levels at admission, and there was a difference in lactate levels between the groups at 48 h. The norepinephrine dose (**Figure 3c**) of the NTS group decreased over time (at 24 h and 48 h), being lower at 24 h and 48 h than NTF dose. Norepinephrine dose decreased in the NTF group at 48 h. UO was evaluated at 12 h, 24 h and 48 h (**Figure 3d**), decreasing in the NTF group (12 h vs. 48 h). The NTS group had higher UO levels at 24 h and 48 h than the NTF group. Central-to-toe TG decreased significantly in the NTS group at all time points (**Figure 3e**). A difference in the percentage of patients with a CRT threshold ≥ 3 seconds was observed between NT groups at 48 h (**Figure 3f**). Early CRT improvement (12 h to 24 h) was observed in the NTS group, while a significant decrease in the NTF group was observed only at 24 h. Heart rate decreased significantly only at 12 h in the NTS group (**Figure 3g**). MAP differed between the groups at admission, 24 h and 48 h, increasing at 24 h and 48 h in the NTS group compared to admission values (**Figure 3h**).

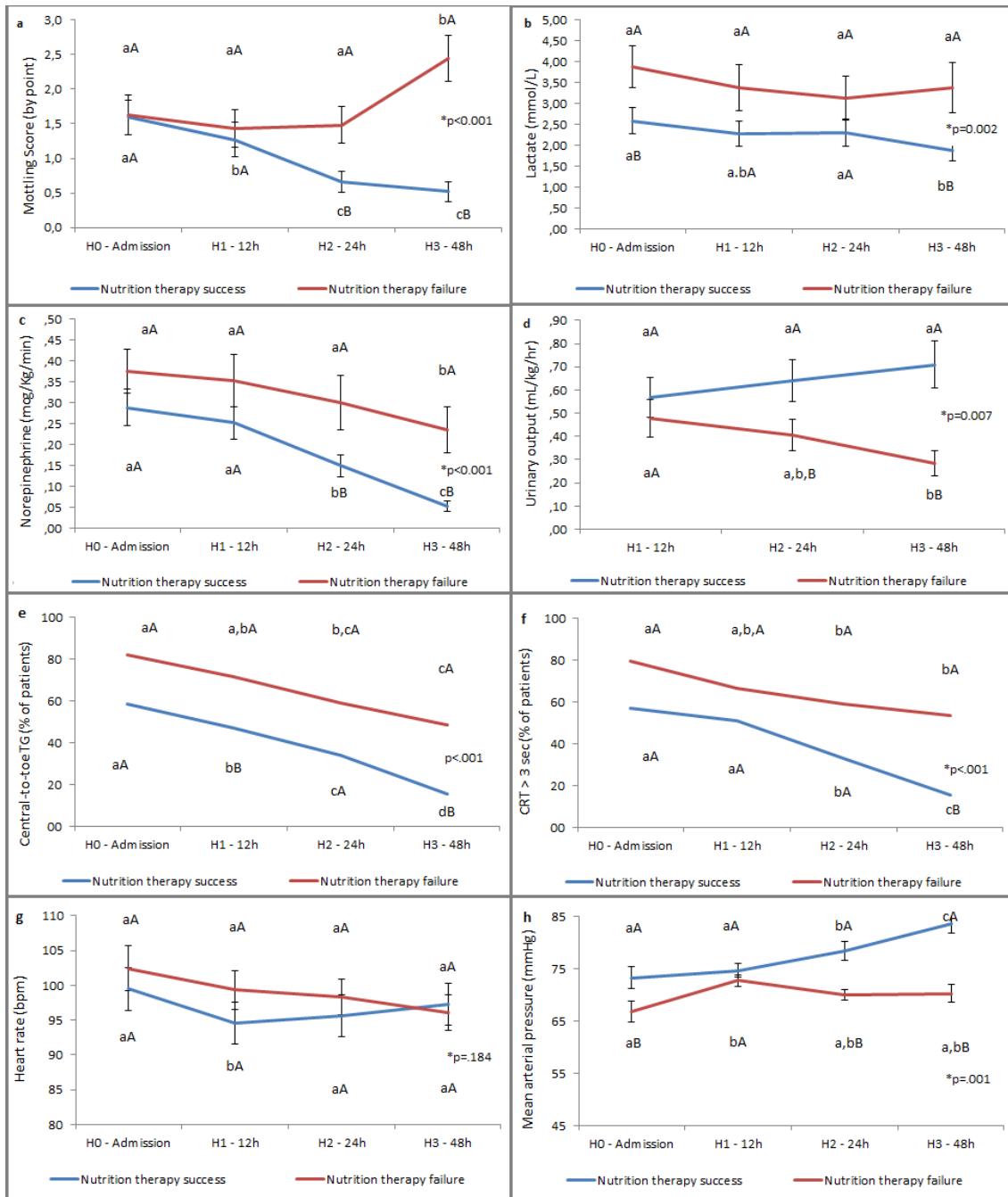


Figure 3. Variation over 48 hours of (a.) mottling score; (b.) lactate levels, (c.) norepinephrine dose; (d.) urinary output; (e.) central-to-toe TG and (f.) CRT (threshold ≥ 3 seconds), (g.) heart rate, and (h.) mean arterial pressure according to NT outcomes (GEE model complemented with LSD adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection). Lowercase letters compare times setting NT outcomes. Capital letters compare NT outcomes setting times. For all variables with the same letter, the difference between estimated marginal averages was not statistically significant.

Discussion

Worse hemodynamic and tissue perfusion parameters, i.e. higher skin mottling scores, lactate levels, central-to-toe TG, and vasopressor usage and dose were found in the NTF group, as were greater disease severity and more abdominal-related infections. MS at 12 h, which reflects skin perfusion, was a predictor of NT failure, as were SAPS-3 score and abdominal-related infection. Over 48 h, higher MS, lactate and norepinephrine doses, percentage of patients with central-to-toe TG, and CRT ≥ 3 s were observed in NTF group, and higher UO and MAP values were observed in the NTS group.

An important and unprecedented observation in this study was the association between MS measured after initial resuscitation at 12 h and NTF. This effect continued even after adjusting for SAPS-3 and abdominal-related infections. In addition, a decrease in these parameters over time was associated with successful NT. There is vast evidence in the literature that, after initial resuscitation, MS and its variations is a predictor of mortality in septic shock patients^{5,15}. Recently, Dumas et al. (2019)⁵ reported that MS predicted mortality regardless of vasopressor type and dosage, as did other hemodynamics parameters such as MAP, HR and UO. However, the pathophysiology of skin mottling is not completely understood. The two suggested mechanisms are: (1) vascular obstruction caused by platelet aggregation and activation of the coagulation cascade, which could be a hypoperfusion mechanism in patients with meningococemia²³⁻²⁴, and (2) vasoconstriction resulting from sympathetic neuroactivation¹⁹. A pilot study by Brunauer et al., (2016) evaluated skin mottling and found a significant and direct correlation with pulsatility index in the kidneys⁹. Incorporating skin mottling assessment in the NT decision-making process could be of interest, considering that it can be easily performed at bedside.

Although macrocirculatory parameters (MAP and HR) evaluated after 12 h showed no relationship with NT outcomes in the univariate analysis, a higher mean change in MAP

over time occurred in the NTS group. This highlights the importance of proactively evaluating hemodynamic parameters during NT.

Microcirculatory parameters 12 h after resuscitation and over time (lactate levels, central-to-toe TG and MS) were associated with NT outcomes. When providing nutrition to hemodynamically unstable patients, e.g. those in septic shock, intestinal microcirculation is an important issue due to the risk of doing harm through hypoxia, ischemia or inflammation mechanisms. In shock, when vital organs and tissues are at risk of cell death due to insufficient blood flow and oxygenation (especially the brain and heart), sympathetic neurostimulation can reduce splenic flow for some hours. Sympathetic stimulation can also promote strong vasoconstriction in large intestinal and mesenteric veins, reducing blood flow and thus shifting it to circulation. Similarly, skin microcirculation is also controlled by the sympathetic nervous system and is at risk of collapsing during compromised circulation, such as in septic shock ²⁵. The relationship between intestinal microcirculation and skin perfusion could be related to this sympathetic stimulation mechanism during shock, and organs could be affected in a similar way. Direct bedside evaluation of alterations in microcirculation is difficult. Assessment of sublingual microcirculation with hand-held vital microscopes is still not widely available, and their bedside use remains a challenge ²⁶. Moreover, enterocyte biomarkers ²⁷ such as plasma citrulline and plasma I-FABP, although very useful for research ²⁸, are usually not available in ICUs. Bedside parameters such as CRT, MS and central-to-toe TG have been recommended for assessing tissue perfusion in sepsis and septic shock in resource-limited settings ²⁹. Skin assessment is easy and could help nutrition therapy teams quickly and proactively evaluate tissue perfusion in order to guide EN implementation.

In this study, vasopressor therapy was associated with NT outcomes. The use of at least two drugs in the first 48 h and their use for two or more days was more prevalent in NTF group. Additionally, the norepinephrine dose was twice as high in the NTF group than

the NTS group. Mancl et al. (2013) explored enteral NT tolerability (lack of gastric residuals ≥ 300 mL, emesis, positive abdominal imaging, and evidence of bowel ischemia/perforation) in patients on vasopressor therapy and found an inverse relationship between norepinephrine equivalent dose and NT tolerance¹⁴. They also found that the addition of vasopressin resulted in decreased NT tolerability. In our study, the second most frequent drug was vasopressin (80%), with no differences between groups (data not shown).

The majority of patients achieved NT *success* in the first week of ICU treatment. Nevertheless, approximately one third of patients failed NT. ESPEN guideline suggests initiating supplemental PN on a case-by-case basis in patients who do not tolerate full dose enteral nutrition in the first week in the ICU after all strategies to maximize EN tolerance have been attempted¹⁰.

To our knowledge, this is the first study to specifically evaluate the relationship between mottling score, tissue perfusion parameters and NT outcomes. Although we tried to be as pragmatic as possible in our selection of bedside parameters, our study has several limitations. First, the eligibility criteria made our sample very selective. In order to evaluate hemodynamic parameters over 48 h, patients who died within this time frame were excluded from the analysis. Thus, more severely ill patients and, in all probability, those with the worst perfusion parameters (e.g. mottling score) were not evaluated (1). Furthermore, due to the skin mottling objective, patients with dark skin, amputations or skin alterations (e.g. rashes) were excluded. This impairs generalization of the results to these subgroups (2). Skin mottling was assessed by different researchers. In current practice, the members of nutritional therapy teams are usually from different areas (e.g. physicians, nurses, registered dietitians, etc.). We believe they should all be aware of and able to evaluate bedside tissue perfusion parameters when implementing NT. Nevertheless, to minimize potential bias, we evaluated inter-rater agreement at the beginning and end of data collection and found good agreement (3). Because this was a prospective observational single-center study, these data

are only intended for generating hypotheses. Our aim was to help nutritional therapy teams, through proactive bedside evaluation, stratify patients according to the likelihood of enteral nutrition success and be aware of those whose clinical and hemodynamic parameters are associated with NT failure (4).

Conclusion

Our data suggest that there is an association between early improvement in hemodynamic and skin perfusion parameters and successful NT. MS at 12 h was a risk factor for NT failure. This data could support the recommendation to start NT after hemodynamic and perfusion goals are achieved and to proactively evaluate bedside parameters while implementing NT in critical care setting. Further studies are needed to explore these associations.

Acknowledgements

We acknowledge the financial support from Fundo de Incentivo à Pesquisa e Extensão (FIPE/HCPA). We acknowledge to Anize Delfino von Frankenberg who performed the interrater agreement analysis and to Edison Moraes Rodrigues Filho who provided information about SAPS-3 score.

References

- 1 - Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:1825-1831. doi: 10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F.
- 2 - Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early Increases in Microcirculatory Perfusion During Protocol-Directed Resuscitation are Associated with Reduced MultiOrgan Failure at 24 hours in Patients with Sepsis. *Int Care Med* 2008, 34:2210-2217. doi: 10.1007/s00134-008-1193-6.
- 3 - Rhodes, A, Evans, LE, Alhazzani, W, Levy MM, Antonelli M, Ricard Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Int Care Med* 2017,43: 304. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- 4 - De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):98–104. doi: 10.1164/rccm.200109-016OC.
- 5 - Dumas G, Lavillegrand J, Joffre J, Bigé N, de Moura EB, Baudel J, et al., Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care*, 2019, 23:211-219. doi: 10.1186/s13054-019-2496-4.
- 6 - Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019, 19;321(7):654-664. doi: 10.1001/jama.2019.0071.
- 7 - Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Int Care Med*, 2016, 42: 2070. doi: 10.1007/s00134-016-4250-6.

- 8 - Hariri G, Joffre J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand J, Urbina T. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*, 2019,9,37. doi: 10.1186/s13613-019-0511-1.
- 9 - Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, Gradwohl-Matis I, Dankl D, Bakker J, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study. *J Crit Care*. 2016;35:105-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.007.
- 10 - Singer P, Blaser AR, Berguer MM, Hallett JW Jr, Bower TC, Panneton JM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- 11 - Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ, Hallett JW Jr, Bower TC, Panneton JM, et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *J Vasc Surg*. 2002;35(3):445-452. doi: 10.1067/mva.2002.120373.
- 12 - Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018 Jan 13;391(10116):133-143. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3.
- 13 - Blaser AR, Starkopf J, Alhazzani W, Berger M, Casaer M, Deane AM et al. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Int Care Med* (2017) 43:380–398. doi: 10.1007/s00134-016-4665-0.
- 14 - Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and Safety of Enteral Nutrition in Critically Ill Patients Receiving Intravenous Vasopressor Therapy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2013; 36(5): 641-651. doi: 10.1177/0148607112470460.
- 15 - Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Int Care Med* 2011, 37:801–807. doi: 10.1007/s00134-011-2163-y.

- 16 - von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-349. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
- 17 - World health organization (WHO). Global Database on Body Mass Index. BMI classification. 2006. Available in: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>.
- 18 - Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994; 21(1):55-67.
- 19 - Lima, A., & Bakker, J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Int Care Medicine* 2005;31(10);1316–1326. doi: 10.1007/s00134-005-2790-2.
- 20 - Castro MG, Ribeiro PC, Souza IAO, Cunha HFR, Silva MHN, Rocha EEM, et al. Diretriz Brasileira de Terapia Nutricional no Paciente Grave. *Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition BRASPEN Journal* 2018;33 (Supl 1): 2-36.
- 21 - Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and Psychological Measurement* 1973(33):613–619. doi: 10.1177/001316447303300309.
- 22 - Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1997;33:159–174.
- 23 - Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408–416. doi: 10.1056/NEJM200108093450603.
- 24 - Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Int Care Med* (2010) 36:1286–1298. doi:10.1007/s00134-010-1893-6.

- 25 - Hall, JE. Princípios gerais da função gastrointestinal – Motilidade, controle nervoso e circulação sanguínea. In Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica - 12ª Ed. Rio de Janeiro:Ed. Elsevier, 2011, pg 795-804.
- 26 - Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Int Care Med.* 2018;44(3):281-299. doi: 10.1007/s00134-018-5070-7.
- 27 - Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016, 22(2);152. doi: 10.1097/MCC.0000000000000283.
- 28 - Piton G, Gouge AL, Brulé N, Cypriani B, Lacherade JC, Nseir S, et al. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Int Care Med* (2019) 45: 948. doi: 10.1007/s00134-019-05649-3.
- 29 - Misango D, Pattnaik R, Baker T, Dünser MW, Dondorp AM, Schultz MJ. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017;111:483-489. doi: 10.1093/trstmh/try007.

CAPÍTULO V

1. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o presente momento, a literatura não apresentava dados sobre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão de pacientes com choque séptico durante a implementação de terapia nutricional. Por essa escassez de evidência, as recomendações de monitoramento de parâmetros durante o início e progressão da nutrição enteral eram baseadas em opinião de especialistas. Este estudo provê evidência de que existe associação entre a variação de parâmetros hemodinâmicos ao longo das primeiras 48 horas de internação por choque séptico e o tempo de início de nutrição enteral e progressão da dieta para um aporte calórico moderado na primeira semana de internação na UTI.

Verificamos que o grupo que iniciou nutrição enteral precoce (< 48 horas) apresentou menores Escores de Moteamento, níveis de lactato e dose de noradrenalina, além de menor percentual de pacientes com gradiente de temperatura e TEC lentificado. O início de nutrição enteral precoce foi associado a menor mortalidade na UTI na análise univariada. Este achado está alinhado com relatos anteriores da literatura. Porém no nosso estudo, pacientes que iniciaram nutrição enteral precocemente apresentavam menores escores de severidade da doença e após ajuste para SAPS 3, a associação entre início precoce de nutrição enteral e mortalidade na uti não se manteve significativa, sugerindo que em pacientes com choque séptico, o início da nutrição enteral está associado a menor severidade da doença e que o benefício em relação à mortalidade na UTI não é independente da gravidade..

Verificamos também que a melhora precoce dos parâmetros hemodinâmicos e de perfusão cutânea foi associada à progressão da dieta enteral para um aporte calórico moderado na primeira semana de internação. Este estudo é o primeiro que avalia a perfusão da pele a partir do Escore de Moteamento e a associação com terapia nutricional. Podemos afirmar que existe associação entre a perfusão da pele avaliada a partir do Escore de Moteamento, o início e a progressão da dieta, sendo que o Escore de Moteamento foi identificado como fator de risco para falha de terapia nutricional conferindo 30% de risco a cada ponto no escore juntamente com a severidade da doença e presença de infecção de sítio primário abdominal. Possivelmente a associação entre perfusão da pele e progressão da dieta (nesse caso implícito a tolerância gastrointestinal) se deva a um mecanismo de neuro estimulação simpática comum à pele e ao TGI nos estados de choque circulatório.

Por fim, os dados deste trabalho fornecem evidência para apoiar a recomendação de iniciar a terapia nutricional e progredir para aporte calórico moderado após o alcance dos

objetivos hemodinâmicos e de perfusão e de avaliar proativamente esses parâmetros ao longo do tempo durante a implementação da TN no ambiente de cuidados intensivos.

2. PERSPECTIVAS FUTURAS

Neste estudo identificamos a associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual, início de nutrição enteral e progressão da dieta em pacientes com choque séptico. Este estudo faz parte de um projeto maior que apresenta outros objetivos entre eles a avaliação de disfunção gastrointestinal nesta população. Consideramos fundamental a avaliação de disfunção gastrointestinal aguda já que acreditamos que o mecanismo fisiológico no qual a perfusão da pele e do TGI estão associados seja comum aos dois sistemas. Até o momento nenhum estudo avaliou disfunção gastrointestinal aguda a partir do critério da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva em pacientes com choque séptico e nenhum estudo avaliou a possível relação entre disfunção gastrointestinal aguda e perfusão tecidual. Acreditamos que essa avaliação irá complementar os achados deste trabalho.

CAPÍTULO VI – ANEXOS

ANEXO A – Parecer de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO ESCORE DE MOTEAMENTO E SUA VARIAÇÃO TEMPORAL COM PARÂMETROS DE MACROCIRCULAÇÃO E MICROCIRCULAÇÃO NA IMPLEMENTAÇÃO DE TERAPIA NUTRICIONAL EM PACIENTES ADMITIDOS POR CHOQUE SÉPTICO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Pesquisador: Sílvia Regina Rios Vieira

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 56577516.5.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.134.982

Apresentação do Projeto:

Projeto de doutorado do PPG Ciências Médicas que prevê avaliar o Escore de Moteamento (EM) de pacientes críticos internados na UTI do HCPA e associar o mesmo com variáveis relacionadas a hemodinâmica e implementação da terapia nutricional destes pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação do EM e sua variação temporal com parâmetros hemodinâmicos de macrocirculação e microcirculação na implementação de TNE em pacientes críticos admitidos por choque séptico na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a associação do EM e sua variação temporal com o tempo para iniciar TNE e progressão para aporte nutricional pleno.

Avaliar o valor prognóstico do EM e parâmetros de macro e microcirculação na predição da falha ou sucesso da implementação de TNE.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.134.982

Avaliar a associação do EM e sua variação temporal com a PAM, FC, DU e lactato arterial.
Avaliar a incidência de disfunção gastrointestinal e associação com parâmetros de macrocirculação e microcirculação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: poderá haver desconforto no exame das manchas nas pernas devido à exposição física e também pelo acesso às informações contidas no prontuário do paciente.

Benefícios: a participação na pesquisa poderá ou não trazer benefícios diretos aos participantes. A equipe assistente será comunicada caso haja alterações nas manchas nas pernas que sejam relevantes para o tratamento do paciente. A participação na pesquisa poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto (circulação e nutrição em pacientes graves), o que poderá beneficiar futuros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda com a seguintes alterações no projeto:

1. Solicitação de prorrogação do prazo de encerramento do projeto para 31/12/2020. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir da análise interina como previsto no projeto e totalizou 141 pacientes para inclusão. Devido a necessidade de seguimento da coleta de dados, solicitamos prorrogação do prazo. Realizada alteração no projeto e sinalizado em vermelho. Relatório de pesquisa e cronograma atualizados em anexo.
2. Será incluído um pesquisador na equipe, Eduardo Eggers Turra. Em anexo a essa emenda será anexado o Formulário de Delegação de funções e Termo de compromisso para utilização dos dados. Foi atualizado na capa do projeto o nome dos colaboradores.
3. Será incluído um objetivo específico no projeto para avaliar presença de sinais ou sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, constipação, presença e volume de resíduo gástrico, descrição de presença de sangue no conteúdo gástrico ou intestinal, descrição de medida de pressão intra-abdominal). A avaliação será realizada a partir de dados descritos no prontuário do paciente pela equipe assistente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.134.982

Recomendações:

Recomenda-se atualização da equipe de pesquisa do sistema AGHUsePesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda 3 aprovada. AGHUsePesquisa 20160571.

Nova versão de projeto aprovada: 18/01/2019.

Prorrogação solicitada para 31/12/2020.

Número de participantes recalculado para 141, tendo sido já incluídos 128 e excluídos 15.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_128625 5 E3.pdf	18/01/2019 16:21:15		Aceito
Declaração de Pesquisadores	DelegacaoEduardo.pdf	18/01/2019 16:19:12	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUDEduardo.pdf	18/01/2019 16:17:58	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	Relatorio.pdf	18/01/2019 16:17:20	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto17012019.docx	18/01/2019 16:16:16	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Cronograma	Cronograma17012019.docx	18/01/2019 16:14:19	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	Emenda1701.pdf	18/01/2019 16:13:37	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	Emenda1701.docx	18/01/2019 16:12:55	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	Emenda_editavel.docx	18/10/2018 09:47:55	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	TCUD0410.pdf	08/10/2018 09:25:14	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	Emenda0410.pdf	08/10/2018 09:23:32	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	Formulariodelegacao1709.pdf	17/09/2018 12:02:29	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	Emenda1709.pdf	17/09/2018 11:59:40	Oellen Stuani Franzosi	Aceito
Outros	Carta_de_emenda_Tamires.docx	17/09/2018	Oellen Stuani	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.134.982

Outros	Carta_de_emenda_Tamires.docx	11:58:59	Franzosi	Aceito
Outros	Carta_de_emenda.docx	22/05/2017 15:49:18	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito
Outros	Delegacao_funcoes120417.pdf	12/04/2017 19:19:25	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito
Outros	Termo_dados.jpg	12/04/2017 17:39:08	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito
Outros	CARTA_EMENDA.pdf	12/04/2017 14:04:17	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Ajusl130417.docx	12/04/2017 14:01:05	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito
Outros	formulario_funcoes.pdf	30/05/2016 17:03:07	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	21/04/2016 21:31:30	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal.doc	17/04/2016 19:57:14	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal.doc	17/04/2016 19:52:03	Silvia Regina Rios Vieira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 06 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis**

Nº do projeto GPPG : 16-0571

Título do Projeto: Avaliação da associação do Escore de Moteamento e sua variação temporal com parâmetros de macrocirculação e microcirculação na implementação de terapia nutricional em pacientes admitidos por choque séptico na Unidade de Terapia Intensiva.

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre circulação e nutrição em pacientes graves com choque séptico (hipotensão decorrente de infecção no sangue). O objetivo desta pesquisa é avaliar a possível relação entre o moteamento (manchas nas pernas) e a pressão arterial média, a frequência cardíaca, o volume da urina e o exame de sangue lactato arterial, na nutrição dos pacientes. Esta pesquisa está sendo realizada no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, pedimos permissão para consultar os registros do prontuário do paciente, referentes à pressão arterial média, frequência cardíaca, débito urinário, lactato arterial, manchas nas pernas (na chegada do paciente na UTI e 6 horas após) e nutrição recebida. Estes exames e procedimentos já fazem parte da rotina da assistência aos pacientes críticos que internam por hipotensão decorrente de infecção no sangue. Não será necessária nenhuma modificação nestes exames e procedimentos em decorrência da pesquisa. A avaliação das manchas na pele ocorre no leito, onde os pesquisadores irão examinar a região das pernas em torno dos joelhos e medir a extensão das manchas para classificar entre 0 – ausência de manchas e 5 – manchas graves / intensas. Essa avaliação ocorrerá nas primeiras horas de internação na UTI e diariamente até o terceiro dia de internação. Ela será realizada pela equipe assistencial na chegada do paciente à UTI (tempo 0) e 6 horas após, e pelos pesquisadores 24, 48 e 72 horas após a internação. O tempo aproximado para realização desta avaliação é de 15 minutos.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos visto que o estudo não interfere nas condutas clínicas e nutricionais. Poderá haver desconforto no exame das manchas nas pernas devido à exposição física e também pelo acesso às informações contidas no prontuário do paciente.

A participação na pesquisa poderá ou não trazer benefícios diretos aos participantes. A equipe assistente será comunicada caso haja alterações nas manchas nas pernas que sejam relevantes para o tratamento do paciente. A participação na pesquisa poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto (circulação e nutrição em pacientes graves), o que poderá beneficiar futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Rubrica do responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Prof.^a Silvia Regina Rios Vieira, pelo telefone 3359-8223, com a pesquisadora Oellen Stuaní Franzosi, pelo telefone 3359-8530, ou, com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do paciente

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO C – Certificado de revisão da língua inglesa artigo I

Scientific

Precisamente o que você quer dizer.

EDITORIAL CERTIFICATE

This document certifies that the manuscript below was edited for correct English language usage, grammar, punctuation and spelling by qualified editors at Scientific Linguagem.

Paper Title:**Enteral nutrition and hemodynamic parameters in septic shock patients****Author:**

Oellen Franzosi

Date certificate issued:

November 2019

For further information please contact Ms. Graça Adam at +55-51-3012.0575.

ANEXO D – Certificado de revisão da língua inglesa artigo II

Scientific

Precisamente o que você quer dizer.

Certificate

Date: September 13, 2019
To: GPPG - HCPA
From: Denise Arend - Scientific Linguagem
Ref.: English revision certificate

This is to certify that the article entitled "Hemodynamic and skin perfusion is associated with successful enteral nutrition therapy in septic shock patients" has been revised by a language specialist with experience in translating and editing biomedical papers for submission to English-language international journals.

Please do not hesitate to contact us should you need any additional clarifications on this matter.

Faithfully,



Denise Arend
Scientific Linguagem
denise@scientific.com.br
+55 (51) 3012.0575
www.scientific.com.br

Apêndice A – Instrumento para coleta dos dados

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO ESCORE DE MOTEAMENTO E SUA VARIAÇÃO TEMPORAL COM PARÂMETROS DE MACROCIRCULAÇÃO E MICROCIRCULAÇÃO NA IMPLEMENTAÇÃO DE TERAPIA NUTRICIONAL EM PACIENTES ADMITIDOS POR CHOQUE SÉPTICO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	
Nº do projeto: 16-0571 / Nº CAAE: 56577516500005327	
Pesquisador Responsável: Sílvia Regina Rios Vieira / Aluna: Oellen Stuaní Franzosi	

Instrumento de Coleta de Dados

Número do paciente:		Leito:		Inclusão () Exclusão ()	
Nome:		P:		Idade:	
Sexo: M () F ()		Alta hosp:		Alta UTI:	
Adm hosp:		Adm UTI:		iVM: fVM:	
SOFA (0h):		SOFA (12h):		SAPSIII	
Sítio primário infecção:		Hora adm. UTI:		Hora Óbito : Hora Alta :	
				Hora DVA:	

Parâmetros hemodinâmicos					
	H0 (adm)	H1 (12h)	H2 (24h)	H3 (48h)	Observações
Data:					
Hora prevista:					
Hora efetiva:					
Escore Moteamento:					
PAM:					
FC:					
DU:					
pH:					
Bicarbonato:					
Lactato:					
TEC:					
Temperatura perif:					
Nora:					
DVA (outra):					
DVA (outra):					
Volume:					
Volume:					
SNGAF? (vol)					

Outros: (ECO, PVC...)

Implementação de Terapia Nutricional								
Peso:	Altura:	IMC:			Meta (kcal):	Meta (pnt)?		
Data/hora início:		48h? Sim () Não ()			Progressão 1ª semana: Sim () Não ()			
Grupo implementação de TNE: Sucesso () Falha ()					Fórmula:		Infusão:	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total:
D. Infusão (ml/h)								
D. Volume inf. (ml)								
Sol Glicose:								
Sol Glicose:								
Propofol								
NPT								
Adequação dieta:					TCLE: ASSINADO () PENDENTE ()			
Adequação geral:					RESP COLETA			

STROBE STATEMENT ARTIGO 1

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Abstract
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	48
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	48
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	49
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	49
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	49
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	--
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	49-51
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	49-51
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	51
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	51
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	51
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	51-52
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	--
		(c) Explain how missing data were addressed	52
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	--
		(e) Describe any sensitivity analyses	--
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study— eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	53; Fig 1
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	Fig 1
		(c) Consider use of a flow diagram	Fig 1
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Table 1
		(b) Indicate number of participants with missing data for	Table 1

		each variable of interest	
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	56-58
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	Table 1; Table 2
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	Table 3
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	NA
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	--
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	--
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	60
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	63-64
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	60-64
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	63-64
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Title page

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

STROBE STATEMENT ARTIGO II

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Abstract
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	78-79
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	79
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	80
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	80
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	80
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	--
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	80-82
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	80-82
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	82
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	82
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	82-83
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	82-83
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	--
		(c) Explain how missing data were addressed	83
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	--
		(e) Describe any sensitivity analyses	--
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study— eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	84; Fig 1
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	Fig 1
		(c) Consider use of a flow diagram	Fig 1
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Table 1; Table 2
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Table 1; Table 2

		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	92
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	Table2
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	Table 3;Fig2
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	NA
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	--
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	--
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	93
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	95
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	93-96
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	96
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Title page

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.