



CENTRO UNIVERITÁRIO FAMETRO
CURSO DE NUTRIÇÃO

LEILA GIOVANNA DINIZ BARBOSA

**TERAPIA NUTRICIONAL IMUNOMODULADORA EM PACIENTES COM SEPSE:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

FORTALEZA

2021

LEILA GIOVANNA DINIZ BARBOSA

TERAPIA NUTRICIONAL IMUNOMODULADORA EM PACIENTES COM SEPSE:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da Prof^ª. M^ª. Alane Nogueira Bezerra.

FORTALEZA

2021

LEILA GIOVANNA DINIZ BARBOSA

TERAPIA NUTRICIONAL IMUNOMODULADORA EM PACIENTES COM SEPSE:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Artigo TCC que será apresentado no dia 7 de junho de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição Do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo a banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. M^a. Alane Nogueira Bezerra
Orientador – Centro Universitário Fametro

Prof^a. Msc. Roberta Freitas Celedônio
Membro - Centro Universitário Fametro

Prof^o. Leonardo Furtado de Oliveira
Membro - Centro Universitário Fametro

À professora Alane Nogueira, que com sua dedicação e cuidado de mestre, orientou-me na produção deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que me dá força e coragem para não desistir, e seguir, apesar de tantos momentos difíceis que ocorreram neste último ano.

À minha mãe, Vera Lúcia, que me incentivou desde sempre a estudar e seguir os meus sonhos; dedico tudo isso a ela, e sei que, onde estiver, estará feliz com esta conquista.

À minha família, que está ao meu lado sempre que preciso.

Às minhas amigas de turma, que me ajudaram em tantos percursos, e fizeram a caminhada ser mais agradável e divertida; em especial, à Anna Clarice, que me viu diversas vezes prestes a enlouquecer, e estava lá para me ouvir e não permitir que desistisse.

À Alane Nogueira, que foi mais que minha orientadora; me ajudou de um tanto que nunca vou esquecer.

A todos aqueles que fizeram parte. direta ou indiretamente, meu muito obrigada.

TERAPIA NUTRICIONAL IMUNOMODULADORA EM PACIENTES COM SEPSE: uma revisão de literatura

Leila Giovanna Diniz Barbosa¹

Alane Nogueira Bezerra²

RESUMO

A sepse é uma resposta inflamatória sistêmica a uma infecção. A nutrição tem um papel importante na terapia da doença, com a utilização de nutrientes com função imunomoduladora. Esta revisão teve como objetivo identificar os possíveis efeitos da administração de imunonutrientes em pacientes acometidos pela sepse. Foram utilizadas as bases de dados do PubMed e Lilacs, publicados na língua inglesa, portuguesa e espanhola, no período 2011 a 2021. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados realizados em indivíduos acometidos pela sepse, que tenham feito uso de imunonutrientes. Foram excluídos artigos não-originais, além de estudos com animais ou *in vitro* e, ainda, estudos que associassem os imunonutrientes a corticoides. Do total de 173 artigos encontrados, 10 obedeceram aos critérios de inclusão. Os imunonutrientes mais utilizados foram ácidos graxos, vitaminas antioxidantes e glutamina. Os principais achados dos estudos estão relacionados à melhora no quadro inflamatório dos pacientes hospitalizados, redução do tempo de permanência em UTI, bem como uma possível redução da mortalidade. Existem evidências da eficácia dos imunonutrientes na prática clínica como auxiliares do tratamento da sepse. Entretanto, faz-se necessários mais estudos, a fim de comprovar a capacidade dos imunomoduladores de reduzir a gravidade da doença e determinar, de forma mais evidente, dosagem e duração da suplementação.

Palavras-chave: Sepse. Imunomodulador. Terapia Nutricional.

ABSTRACT

Sepsis is a systemic inflammatory response to an infection. Nutrition plays an important role in the therapy of the disease, with the use of nutrients with immunomodulatory function. This review aimed at identifying the possible effects of the administration of immunonutrients in patients affected by sepsis. The MEDLINE, PubMed and Lilacs databases, published in English, Portuguese and Spanish, from 2011 to 2021 were used. Randomized clinical trials were carried out in individuals affected by sepsis, who have used immunonutrients. Non-original

¹ Graduando do curso de Nutrição pelo Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

² Prof^ª. Orientador do curso de Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

articles were excluded, in addition to studies with animals or in vitro and studies that associated immunonutrients with corticosteroids. 173 articles were found, but Only 10 met the inclusion criteria. The most used immunonutrients were fatty acids, antioxidant vitamins and glutamine. The main findings of the studies are related to the improvement in the inflammatory condition of hospitalized patients, reduction in the length of stay in the ICU, as well as a possible reduction in mortality. There is evidence of the efficacy of immunonutrients in clinical practice as aids in the treatment of sepsis. However, further studies are needed in order to prove the ability of immunomodulators to reduce severity and to determine, more clearly, dosage and duration of supplementation.

Keywords: Sepsis. Immunomodulator. Nutritional Therapy.

Sumário

| | |
|-----------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 9 |
| 2 METODOLOGIA..... | 10 |
| 3 RESULTADOS | 11 |
| 4 DISCUSSÃO | 24 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 29 |
| REFERÊNCIAS..... | 30 |

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma resposta inflamatória sistêmica a uma infecção, agressiva a seus próprios tecidos e órgãos. Pode causar alterações circulatórias como queda da pressão arterial e desidratação, comprometendo a chegada de oxigênio e demais nutrientes para os tecidos, gerando disfunção de órgãos como pulmão, cérebro, coração e os rins e ainda pode levar ao choque, falência de múltiplos órgãos, e, conseqüentemente, à morte quando não é diagnosticada e tratada precocemente (ILAS, 2017).

A mortalidade no Brasil em razão da sepse chega a 65% dos casos, enquanto a média mundial está em torno de 30 a 40%. Ela é responsável por 25% da ocupação das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) no Brasil. Através de estudos percebeu-se que a grande maioria da população mundial tem baixo conhecimento sobre sintomas, sinais, causas, prevenção e os níveis de mortalidade da sepse. Em 2014, no Brasil, apenas 7% da população apresentava conhecimento sobre a doença, aumentando para 14% em 2017. A conscientização sobre a sepse através de campanhas em países como Estados Unidos, Alemanha e Reino Unido foi substancial para o aumento do conhecimento populacional sobre a doença, levando à diminuição do número de casos e de internações tardias nesses países (ILAS, 2017).

Como previsto pela OMS (2017), quando o diagnóstico é feito nos primeiros estágios, iniciado rapidamente com tratamento adequado, o indivíduo se torna capaz de responder positivamente à terapêutica, tendo evolução clínica crítica no que se refere ao tempo. Por isso há necessidade de programas de conscientização e aperfeiçoamento, principalmente dos profissionais da saúde, para detectar precocemente a sepse, julgando-a emergencial. Os meios de prevenção a diversas infecções que podem levar à sepse são os programas de vacinação e boas condições higiênico-sanitária de modo geral, além ações básicas como bons hábitos de higiene pessoal e acesso à água potável.

Além da terapia medicamentosa com antibióticos, a terapia nutricional tem um papel importante no processo inflamatório. Além de fornecer macro e micronutrientes, o aporte de nutrientes com focos específicos pode melhorar os resultados finais, por modular a resposta imune do indivíduo. Alguns nutrientes mais utilizados com funções imunomoduladoras são a glutamina, arginina, ômega 3 e os antioxidantes (CUPPARI, 2014).

O suporte nutricional tem um papel importante na terapia da doença, apesar de que muitos fatores limitam a alimentação por via oral no paciente séptico, entre eles alterações gastrointestinais, e estado mental e hemodinâmico do paciente. Dessa forma, são necessárias

outras vias para suporte nutricional. A via de administração mais comumente utilizada é a nutrição enteral (NE), por se sobressair em relação à nutrição parenteral (NP), pois apresenta benefícios como a preservação do trato digestório, redução do risco de translocação bacteriana, custo inferior e diminuição de complicações. A preferência pela NP pode ocorrer quando a via de NE não for capaz de suprir a demanda nutricional pretendida, combinando-a à administração de NE/NP, ou em circunstâncias no qual o trato gastrointestinal estiver impossibilitado, exigindo exclusivamente a utilização da NP (WAITZBERG, 2009).

O objetivo geral desta revisão foi identificar os possíveis efeitos da administração de imunonutrientes em pacientes acometidos pela sepse e sua possível contribuição na melhora do sistema imunológico, bem como na redução da gravidade da doença.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, cuja pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e Lilacs, no período de publicação de 2011 a 2021. Para a coleta dos dados, foi utilizado o acrônimo PICO (população, intervenção, comparação e desfecho), definindo como população em foco pacientes hospitalizados com sepse, intervenção como o uso de imunomoduladores, grupo de comparação como o não uso de imunomoduladores, e os desfechos como a redução do tempo de permanência na UTI, melhora do sistema imune e dos marcadores inflamatórios e IL-6 e redução da mortalidade. Dessa forma, elaborou-se o questionamento: “O uso de dieta imunomoduladora melhora o quadro de sepse em pacientes hospitalizados?”. Foram utilizadas as seguintes combinações de descritores que constam no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde criado pela BIREME) e no *MESH (Medical Subject Headings)*, na língua portuguesa, inglesa e espanhola: “Dieta AND sepse AND imunomodulador”, “Dieta AND sepse”, “Glutamina AND sepse”, “Ômega-3 AND sepse” e “Sepse AND Antioxidantes”; “*Diet AND Sepsis AND immunomodulator*”, “*Diet AND Sepsis*”, “*Glutamine AND Sepsis*”, “*Omega-3 AND Sepsis*” e “*Sepsis AND Antioxidants*”; “*Dieta AND Sepsis AND inmunomodulador*”, “*Dieta AND Sepsis*”, “*Glutamina AND Sepsis*”, “*Omega-3 AND Sepsis*” e “*Sepsis AND Antioxidantes*”.

Como inclusão na revisão, foram elegíveis estudos originais do tipo ensaio clínico em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, com indivíduos hospitalizados acometidos por sepse, recebendo terapia nutricional, de todas as faixas etárias, que tenham feito uso de

imunomoduladores. Foram excluídos artigos não-originais, estudos com animais ou *in vitro*, em gestantes, lactantes e lactentes.

Os artigos inicialmente foram analisados pelos seus títulos e resumos, para identificação do objeto e metodologia da pesquisa. Em seguida, foram retiradas as duplicatas de artigos encontrados. Por fim, os artigos que restaram foram lidos e analisados na íntegra, obtendo-se o quantitativo final para levantamento de dados e suas informações foram dispostas em um quadro, contemplando autoria, ano, tipo de estudo, descrição da amostra/intervenção, objetivo/desfecho, resultados, limitações e conclusão. A busca de artigos ocorreu nos meses de março e abril de 2021.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 173 ensaios clínicos publicados na íntegra, nenhum sendo obtido de forma manual. Após os critérios de elegibilidade, 10 foram selecionados para a inclusão na revisão. O fluxograma do processo de seleção dos artigos conforme está detalhado na Figura 1.

As amostras detiveram uma variabilidade de 26 a 167 participantes, sendo composta apenas por indivíduos com sepse. Os imunonutrientes utilizados foram ácidos graxos, vitaminas antioxidantes e glutamina, sendo predominante citado os ácidos graxos ômega-3. O tempo de intervenção dos estudos analisados variou entre 4 e 28 dias. Relacionado às variáveis de desfecho em estudo, os artigos selecionados avaliaram que a suplementação de imunonutrientes melhora o quadro dos pacientes hospitalizados com sepse, o tempo de permanência em UTI e uma possível redução de mortalidade conforme descritos no Quadro 1.

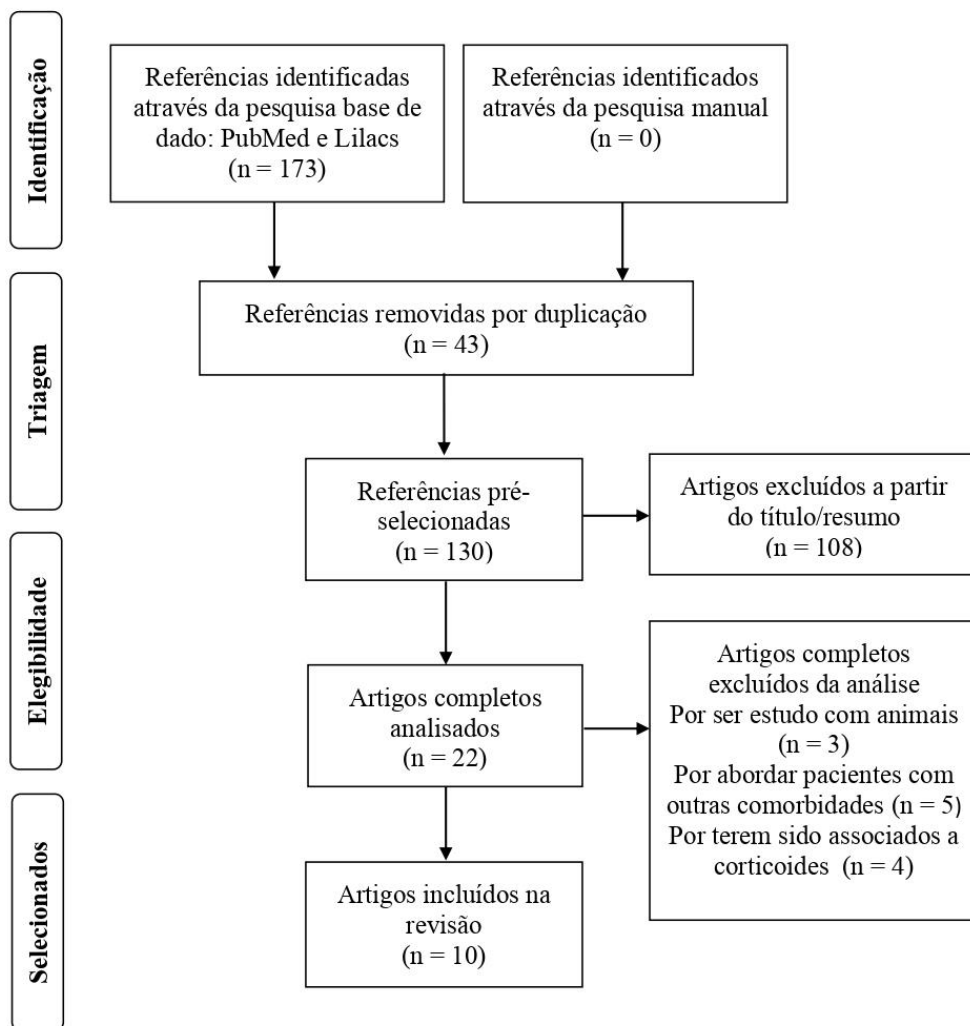


Figura 1 – Seleção de artigos para a revisão.

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa.

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|--|---|---|--|---|--|
| Shirai et al. (2015) Ensaio Clínico Unicêntrico Prospectivo Randomizado Simples-Cego Controlado | Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, recebendo ventilação mecânica, necessidade de NE e diagnóstico de SDRA induzida por sepse. GE (n= 23) recebeu dieta enteral enriquecida com EPA, GLA e antioxidantes. GC (n=23) recebeu NE isocalórica padrão. Tempo de intervenção: 14 dias. | Comparar os efeitos e a segurança de NE com EPA, GLA e antioxidantes em pacientes com SDRA induzida por sepse. Desfecho: permanência na UTI, escore SOFA total e PaO ₂ /FiO ₂ . | GE apresentou menor duração da permanência na UTI e no estado de oxigenação no dia 7. (mediana: 15 [erro padrão (SE): 3,19, IC 95%: 8,74–21,26] vs. mediana: 24 [SE: 1,82, IC 95%: 20,44–27,56]) a diferença na mediana é de 9 dias, o que representa redução de 37,5% na permanência na UTI. As demais não apresentaram resposta significativa. | Amostra reduzida. Único centro com um desenho cego. | NE enriquecida com EPA, GLA e antioxidantes não melhorou significativamente a duração da ventilação mecânica, o escore SOFA total, a incidência de novas infecções nosocomiais e a mortalidade. No entanto, demonstraram os benefícios de uma duração significativamente mais curta de permanência na UTI e redução da duração da ventilação mecânica. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|--|---|--|--|---|--|
| Pontes-Arruda et al. (2011) Ensaio Clínico Prospectivo Multicêntrico Randomizado Duplo-cego Controlado | Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, com média de idade 71 anos, internados em UTI com diagnóstico clínico de sepse precoce e necessidade de NE. Local: Brasil. GE (n= 56) recebeu NE enriquecida com EPA, GLA e níveis elevados de antioxidantes. GC (n=56) recebeu NE padrão. Tempo de intervenção: 28 dias. | Analisar os efeitos da alimentação de pacientes com sepse precoce com uma dieta incluindo nutrição enteral enriquecida com EPA, GLA e níveis elevados de vitaminas antioxidantes. Desfecho: desenvolvimento de sepse grave e choque séptico, tempo de permanência na UTI e hospital, suporte de ventilação mecânica, desenvolvimento de falência de órgãos individuais e mortalidade por todas as causas. | GE desenvolveu sepse e choque séptico menos graves do que o GC (29 (50%) no GC versus 15 (26,3%) no GE; $p=0,0259$). Mais pacientes no GC do que no GE desenvolveram insuficiência respiratória (23 (39,6%) vs. 14 (24,6%), respectivamente; $p = 0,0362$) e insuficiência cardiovascular (21 (36,2%) vs. 12 (21,0%), respectivamente; $p=0,0381$). Ventilação mecânica invasiva foi necessária por mais pacientes no GC do que no GE (20 (34,5%) vs. 10 (17,5%), respectivamente; $p = 0,295$). GE permaneceu na UTI por menos dias (mediana 7 (IQR 4 a 12) dias no GE vs. 13 dias (IQR 9 a 18) no GC; $p < 0,0001$), bem como menos dias no hospital (9 dias (IQR 6 a 14) no GE vs. 19 dias (IQR 13 a 24) no GC; $p < 0,0001$). | Inclusão apenas de pacientes com necessidade de TN e internados em UTI. | Apresentou-se evidências de que a NE com EPA/GLA e antioxidantes elevados, quando usada nos estágios iniciais da sepse em pacientes sem falência de qualquer órgão e com necessidade de TN, pode desempenhar um papel benéfico ao retardar a progressão da doença para sepse grave e choque séptico. O possível benefício da suplementação de EPA/GLA em pacientes recebendo alimentação oral precisa de uma avaliação mais detalhada. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|--|--|---|--|---|--|
| Gultekin et al. (2014) Ensaio clínico Prospectivo Randomizado Duplo-cego | Ambos os sexos, idade superior a 18 anos e com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico sem capacidade de consumir alimentos por via oral por mais de cinco dias, necessitando de suporte de TPT. Local: Turquia. O GE (n=16) recebeu ácidos graxos ômega-3. O GC (n=16) recebeu apenas azeite contendo emulsão lipídica padrão. | Investigar o impacto da solução da TPT enriquecida com ômega-3 contendo ômega-9 em marcadores bioquímicos e inflamatórios em pacientes sépticos. Desfecho: LTB ₄ e PCR, IL-6, TNF- α | Os níveis de albumina sérica aumentaram significativamente ($p < 0,05$) em ambos os grupos, enquanto os níveis de proteína total e pré-albumina não mostraram alterações significativas. Diminuições significativas foram determinadas nos níveis de LTB ₄ e PCR ($p < 0,05$) no GE, enquanto as diminuições nos níveis de IL-6, TNF- α e leucócitos não foram significativas no GC. | Tempo de intervenção reduzida. Amostra reduzida. | Ácidos graxos ômega-3 podem ser usados com segurança para contribuição das respostas metabólicas em pacientes sépticos, devido aos seus efeitos nos marcadores inflamatórios. Porém, mais estudos são necessários para destacar os efeitos das emulsões lipídicas nas respostas inflamatórias em pacientes sépticos. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|---|--|--|---|-------------------|---|
| Chen et al. (2017) Ensaio clínico Prospectivo Randomizado e Duplo-cego | Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, pacientes sépticos com disfunção intestinal, necessitando de suporte de TPT. Local: China. O GE (n=24) recebeu TPT contendo ácidos graxos ômega-3. O GC (n=24) recebeu apenas TPT padrão. Tempo de intervenção: 28 dias. | Determinar se o ácido graxo ômega-3 poderia modular a função imunológica e melhorar a taxa de sobrevivência entre pacientes sépticos com disfunção intestinal. Desfecho: T-helper para células indutoras e CD4 para células CD8. | O GE teve uma taxa de mortalidade significativamente menor em comparação com o GC (12,5 vs. 41,7%, $p < 0,05$). O GC também teve pontuações mais baixas de Fisiologia Aguda e Avaliação Crônica de Saúde II ($p < 0,05$) e pontuações Marshall mais baixas ($p < 0,05$) no dia 7. GE teve uma proporção maior de T auxiliares para linfócitos indutores, bem como maior proporção de linfócitos CD4 para CD8 ($p < 0,01$ para ambos) do que o GC. | Amostra reduzida. | Pacientes sépticos com disfunção intestinal podem ter imunodeficiências. Os ácidos graxos ômega-3 podem modular a função imunológica para combater essas deficiências e reduzir a mortalidade. Ensaios clínicos randomizados em grande escala precisarão ser realizados para confirmar os achados atuais. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|--|---|--|---|---------------------------------|--|
| Al-Biltagi et al. (2015) Ensaio clínico Prospectivo Randomizado Duplo-cego Controlado | Ambos os sexos, crianças de 1 a 5 anos, diagnosticadas com sepse de vários graus, necessitando de TE. O GE (n=60) foi suplementado com ácido graxo ômega-3 em uma dose de 350mg duas vezes ao dia para crianças entre 1 e 3 anos e 450 para crianças entre 4 e 5 anos durante 7 dias. O GC (n=60) recebeu apenas TE padrão sem ômega-3. Tempo de intervenção: 7 dias. | Investigar os benefícios da TE com ômega-3 em crianças com sepse em UTIP. Desfecho: PCR, ESR e IL-6. | Hb% apresentou aumento significativo ($p < 0,0001$), as contagens totais de leucócitos mostram redução significativa ($p < 0,0001$) e a contagem de plaquetas mostrou melhora significativa no GE do que no GC. Os níveis de PCR e ESR mostraram melhora significativa no GE do que no GC ($p < 0,01$ e $p < 0,0001$ respectivamente). IL-6 mostrou redução significativa ($p < 0,0001$) e albumina sérica teve aumento significativo ($p < 0,01$) no GE do que no GC. Duração da internação na UTIP foi significativamente menor no GE. | Inclusão apenas de casos leves. | Suplementação com ômega-3 na TE mostrou melhora significativa nos leucócitos, número de plaquetas, Hb%, reagentes de fase aguda e IL-6, com menor tempo de permanência na UTIP em crianças com sepse leve a moderada. É necessário estudo multicêntrico em grande escala com inclusão de casos graves. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|--|--|--|---|--|--|
| Hall et al. (2016)/ Ensaio clínico Randomizado | Ambos os sexos, faixa etária de 39 a 89, diagnosticadas com sepse, necessitando de TP. O GE (n=30) foi suplementado com ácidos ômega 3 (0,092g EPA + DHA/kg de peso corporal/dia). O GC (n=30) recebeu apenas TE padrão sem ômega-3. | Examinar a composição de AG em pacientes com sepse, relacioná-los à mortalidade e investigar os fatores que podem afetar a incorporação de AG ômega-3. Desfecho: Plasma fosfatidilcolina (PC), ácidos graxos não esterificados (AGNEs) e células mononucleares do sangue periférico (PBMCs). | EPA e DHA foram rapidamente incorporados em todos os 3 <i>pools</i> de lipídeos investigados. No GE houve redução na produção de ácido araquidônico para EPA + DHA no plasma PC e AGNEs. Menos pacientes morreram no GE (13,3% (n=4)) em comparação ao GC (26,7% (n=8); p =0,197), mas não foi significativa. | Diminuição do número de amostras ao longo do estudo. Amostra reduzida. | Fornecer altas doses de ômega-3 resultou em um aumento rápido e significativo de EPA+DHA. Isso resulta em uma diminuição da razão AA/(EPA+DHA) que pode ser de relevância clínica. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|---|---|--|--|---------------------------|---|
| Koksal et al. (2014)/ Ensaio clínico Prospectivo Randomizado Simples-cego | Ambos os sexos, faixa etária de 39 a 89, pacientes que preencheram os critérios de sepse e receberam o diagnóstico de desnutrição, sem qualquer contraindicação para TE. O GE I (n=30) recebeu 30g/dia de glutamina IV. GE II (n=30) recebeu 30g/dia de gln enteral. GE III (n=30) recebeu 15g/dia IV e 15g/dia de gln enteral. O GC (n=30) recebeu apenas TE padrão sem gln. | Comparar os efeitos da suplementação de glutamina intravenosa, enteral e enteral mais intravenosa na transferrina plasmática, balanço de nitrogênio e índice de creatinina/altura em pacientes sépticos com desnutrição. Desfecho: transferrina, ureia e creatinina. | Os níveis de transferrina plasmática aumentaram no GE I ($p < 0,05$) no GE II ($p < 0,01$ dos dias 0-7; $p < 0,05$ dos dias 7-15; $p < 0,001$ dos dias 0-15), e no GE III ($p < 0,05$ dos dias 0-7; $p < 0,01$ dos dias 7-15; $p < 0,001$ dos dias 0-15) e diminuíram no GC ($p < 0,01$). Os níveis de equilíbrio de nitrogênio diminuíram nos GE I, II e III ($p < 0,001$ dos dias 7-15; bem como dos dias 0-15). Os índices C/H aumentaram no GE I, II, III ($p < 0,001$) e no GC ($p < 0,05$) nos dias 7-15 e nos dias 0-15. | Alto custo para execução. | Uma via combinada de suplementação de glutamina resultou no resultado mais positivo em termos de transferrina, índice C/H e balanço de nitrogênio (no dia 7 e 15) durante a fase catabólica, em pacientes sépticos com desnutrição. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|--|---|--|---|-------------------|---|
| Fowler et al. (2014) Ensaio Clínico Duplo-Cego Randomizado Controlado | Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, internados em UTI com diagnóstico clínico de sepse grave. O GE1 (n=8) recebeu <i>Ácido ascórbico em dose baixa</i> (50 mg/kg/24 horas). GE2 (n=10) <i>recebeu</i> ácido ascórbico em alta dose (200 mg/kg/24 horas). GC (n=8) recebeu apenas 5% de dextrose e água. Tempo de intervenção: 4 dias. | Determinar se a administração de ácido ascórbico IV é segura em pacientes criticamente enfermos com sepse grave e para determinar se tem impacto na falência de órgãos e biomarcadores sanguíneos. Desfecho: <i>escore</i> SOFA, PCR, PCT e TM. | Nenhum evento adverso de segurança foi observado em pacientes com infusão de ácido ascórbico. Ambos os GE exibiram reduções imediatas nos escores SOFA, já o GC não exibiu tal redução. O GE1 e GE2 apresentaram redução significativa de PCR e PCT ($p < 0,05$), enquanto GC não apresentou. A TM nos GE não exibiu aumento significativo, sugerindo atenuação da lesão endotelial vascular. | Amostra reduzida. | A reposição dos níveis plasmáticos de ácido ascórbico em pacientes com sepse grave é segura e reduz a extensão da falência múltipla de órgãos e diminui os níveis de biomarcadores de lesão circulante. Entretanto, é necessário um estudo de prova de conceito maior de fase II. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/ Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|---|---|--|---|------------------------|--|
| Fowler et al. (2019) Ensaio Clínico Randomizado | Ambos os sexos sendo 90 homens (54%), idade superior a 18 anos, com média de idade 54,8 anos, internados em UTI com diagnóstico clínico de sepse. GE (n= 84) recebeu infusão IV de vitamina C (50 mg/kg em dextrose 5% em água) e GC (n=83) recebeu apenas dextrose 5% em água. Tempo de intervenção: 4 dias. | Determinar o efeito da infusão IV de vitamina C nos escores de falência de órgãos e marcadores biológicos de inflamação e lesão vascular em pacientes com sepse e SDRA. Desfecho: escore SOFA e biomarcadores plasmáticos de inflamação. | Não houve diferenças significativas entre o GE e GC na pontuação média de SOFA (de 9,8 a 6,8 no GE [3 pontos] e de 10,3 a 6,8 no GC [3,5 pontos) ou em níveis de proteína C reativa (54,1 vs. 46,1 µg/mL) e níveis de trombomodulina (14,5 vs. 13,8ng/mL). O n° de dias sem ventilação foi de 13,1 no GE vs. 10,6 no GC. O n° de dias sem UTI até o dia 28 foi de 10,7 no GE vs. 7,7 no GC. A transferência para fora da UTI por hora 168 ou menos ocorreu em 25% dos pacientes no GE (21/84) vs. 12,5% no GC (10/83). O n° de dias sem hospital no GE vs. GC foi de 22,6 vs. 15,5, respectivamente. No dia 28, a mortalidade foi de 46,3% (38/82) no GC vs. 29,8% (25/84) no GE. Os resultados foram baseados em análises que não levaram em conta as comparações múltiplas e, portanto, devem ser considerados exploratórios. | População heterogênea. | A infusão de vitamina C em pacientes hospitalizados com sepse melhorou significativamente os escores de disfunção orgânica ou alterou os marcadores de inflamação e lesão vascular. Mais pesquisas são necessárias para avaliar o papel potencial da vitamina C. |

Quadro 1 – Características dos estudos analisados na revisão integrativa (cont.).

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/ Intervenção | Objetivos/ Desfechos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|--|---|---|---|---|---|
| Aisa-Alvarez et al. (2020) Ensaio Clínico Randomizado Controlado Triplo-mascarado | Ambos os sexos, idade superior a 18 anos, internados em UTI com diagnóstico clínico de sepse. Foram administrados por via oral ou por sonda nasogástrica no GE Vit C ($n=18$) 1 mg de Vit C a cada 6 horas; no GE Vit E ($n=18$) cápsulas de Vit E de 400 UI foram administradas a cada 8 horas. No GE NAC ($n=20$) foram utilizados comprimidos de 600 mg de NAC a cada 12 h e no GE MT ($n=20$) foram administrados 50 mg de MT em cápsulas de 5 mg aos pacientes uma vez por dia. O GC ($n=21$) recebeu apenas placebo. Local: México. Tempo de intervenção: 4 dias. | Avaliar o efeito antioxidante de Vit C, Vit E, NAC e MT em pacientes com sepse. Desfecho: escore SOFA e biomarcadores plasmáticos. | O tratamento do GE NAC aumentou a capacidade antioxidante total ($p < 0,05$). O GE Vit C teve níveis diminuídos da proporção de nitrato e nitrito ($p < 0,01$) e níveis de PCR ($p = 0,04$). Os níveis de PCT foram reduzidos por Vit E ($p = 0,04$), NAC ($p = 0,001$) e MT ($p = 0,04$). A peroxidação lipídica foi reduzida no GE MT ($p = 0,04$). Os pacientes que receberam MT e Vit C mostraram uma diminuição significativa no escore SOFA ($-1,27$ (IC 95% $-2,21$ a $-0,34$); $p = 0,007$ para MT e $-1,94$ (IC 95% $-2,95$ a $-0,93$); $p < 0,001$ para Vit C). Não houve diferença estatisticamente significativa em ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI ou hospitalização em 28 dias e mortalidade. | A absorção pode ser alterada pela via de administração enteral; Amostra reduzida. | Antioxidantes adicionados à terapia padrão regula a inflamação em pacientes com sepse. Cada antioxidante tem efeito benéfico. Dessa forma, eles podem ser combinados em ensaios clínicos em pacientes com choque séptico. |

*AA: ácido araquidônico; AG: Ácidos Graxos; AGNEs: ácidos graxos não esterificados; APACHE: Avaliação Fisiologia Aguda e Crônica em Saúde; DHA: ácido docosaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; ESR: Taxa de sedimentação de eritrócitos; GC: Grupo controle; GE: Grupo estudo; GLA: ácido γ -linolênico; GLN: Glutamina;

Hb%: porcentagem de hemoglobina; IL-6: Interleucina-6; IMC: índice de massa corporal; IV: Intravenosa; LTB 4: Leucotrieno B4; MT: melatonina; NAC: n-acetilcisteína; NE: Nutrição enteral; PaO₂/FiO₂: pressão parcial de oxigênio/fração de oxigênio inspirado; PBMCs: células mononucleares do sangue periférico; PC: Plasma fosfatidilcolina; PCR: Proteína C reativa; PCT: procalcitonina; SAPS II: Pontuação de fisiologia aguda simplificada; SDR: Síndrome Do Desconforto Respiratório Agudo; SOFA: Avaliação Sequencial de Falha de Órgão; SOFAM: Avaliação Sequencial de Falha de Órgão modificada; TE: Terapia Enteral; TM: Trombomodulina; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa; TPT: Terapia Parenteral Total; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; Vit C: vitamina C; Vit E: vitamina E.

4 DISCUSSÃO

A sepse é uma síndrome decorrente da relação entre o agente infeccioso e o hospedeiro. Diante do estímulo infeccioso acontece uma exacerbada resposta inflamatória que resulta na produção em excesso de mediadores inflamatórios de fase aguda, citocinas e proteínas da coagulação. A sua patogenia correlaciona-se às alterações celulares, hemodinâmicas e distúrbios da microcirculação, ocorrendo um desequilíbrio entre os requerimentos metabólicos teciduais e o fluxo sanguíneo, ocasionando a disfunção múltipla de órgãos, causadora da forma agressiva e frequentemente fatal da sepse (WHEELER; BERNARD, 1999).

Com a finalidade de uma possível melhora em nível imunológico nos pacientes acometidos pela sepse, vem sendo estudada a implantação de intervenção da suplementação de imunomoduladores em terapia nutricional. Entretanto, ainda existem divergências quanto a sua eficácia e segurança (RHODES *et al.*, 2017).

Na presença da sepse e durante seu agravamento, há um comprometimento do sistema imunológico. Devido a isso, torna-se fundamental a procura de meios para intensificar a imunidade do indivíduo enfermo. Estudos demonstram que nutrientes específicos possuem a capacidade de modular respostas inflamatórias e imunológicas e além de influenciar os parâmetros nutricionais em seres humanos e animais. Dentre os nutrientes com maior relevância e ação imunomoduladora, destacam-se o ácido graxo ômega-3, glutamina, antioxidantes e arginina (JAYARAJAN; DALY, 2011).

A imunonutrição é a prescrição dietoterápica dos nutrientes que têm função imunomoduladora, sendo capazes de promover a modulação do sistema imunológico e diminuir a intensidade dos processos inflamatórios. O uso de tais imunomoduladores permite que haja uma resposta direcionada, precavendo o comprometimento das células saudáveis (NOGUEIRA; LIMA, 2018).

Os principais efeitos benéficos da suplementação de imunomoduladores em pacientes hospitalizados com sepse, observados nos estudos em questão, foram relacionados a menor duração da permanência na UTI (AL-BILTAGI, 2017; PONTES-ARRUDA, 2011; SHIRAI, 2015), necessidade de ventilação mecânica reduzida (PONTES-ARRUDA, 2011; SHIRAI, 2015), assim como a diminuição da mortalidade (AL-BILTAGI, 2017; CHEN, 2017;

SHIRAI, 2015) e melhora de níveis de marcadores inflamatórios (AL-BILTAGI, 2017; CHEN, 2017; GULTEKIN, 2014; KOKSAL, 2014).

Os ácidos graxos ômega-3, em especial o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA), são importantes por serem componentes das membranas com funções celulares e terem impactos na fluidez estrutural; serem precursores de mediadores bioquímicos de resposta a inflamação; e por agirem na redução de proteína C-Reativa (PCR), quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias e outros reguladores inflamatórios. São essenciais para a síntese de leucotrienos, eicosanoides, prostaglandinas e tromboxanos da série ímpar, ou seja, menos inflamatórios, e outros fatores oxidantes, principais mediadores da inflamação (BORGES *et al* 2017; CALDER *et al*, 2017).

O tempo de permanência na UTI foi relatado em 3 ensaios clínicos estudados, tendo como resultados em comum a redução da duração do tempo de permanência na UTI (AL-BILTAGI, 2017; PONTES-ARRUDA, 2011; SHIRAI, 2015). Lu *et al.* (2017), em sua revisão, apontaram que existem evidências de que o ômega-3 pode reduzir o número de dias de internação na UTI. Entretanto, tais evidências são limitadas em qualidade e quantidade, quando se trata do número de pacientes investigados e do tempo de intervenção, necessitando de ensaios clínicos randomizados em grande escala e de alta qualidade que consolidem as evidências e supram os riscos e custos dessas intervenções.

A necessidade de ventilação mecânica foi apresentada em dois estudos e ambos evidenciaram resultado positivo em relação a duração da necessidade da ventilação mecânica (POTES-ARRUDA, 2011; SHIRAI, 2015). Tao *et al.* (2016) tiveram como conclusão em sua revisão que a utilização dos imunomoduladores ácidos graxos ômega-3 confere benefício aos pacientes sépticos, também associando-se a redução na duração da ventilação mecânica.

Embora Pontes-Arruda *et al.* (2011) e Hall *et al.* (2016) não tenham demonstrado relevância significativa na análise de mortalidade em seus ensaios clínicos, Chen *et al.* (2017) observaram que o grupo de pacientes sépticos com disfunção intestinal suplementados com ácido graxo ômega-3 teve a taxa de mortalidade significativamente menor em comparação com o grupo controle. O ácido graxo pode ter modulado a função imunológica e melhorado a taxa de sobrevivência entre esses pacientes. Outros dois ensaios estudados também evidenciaram diminuição da mortalidade (AL-BILTAGI, 2017; SHIRAI, 2015).

Para entender essa relação, Körner *et al.* (2018) realizaram um estudo com camundongos em busca de avaliar o impacto de emulsões compostas por ácidos graxos de cadeia longa e média e óleo de peixe (50:40:10) com razão ômega-6: ômega-3 de 2,2: 1 na dinâmica dos leucócitos. Foi detectado que os ômega-3 com emulsão lipídica na dieta interromperam a infiltração de neutrófilos, reduziram fortemente os monócitos clássicos e os mediadores pró-inflamatórios; aumentaram os anti-inflamatórios e o recrutamento de monócitos não clássicos, assim como a eferocitose de polimorfonucleares apoptóticos, protegeram contra hipotermia e perda de peso e tudo isso colaborou com a sobrevivência na sepse murina. Somados, esses resultados detectaram importância significativa na modulação da inflamação, infecção e estimulação dos mecanismos de resolução e regeneração do tecido.

Outro estudo com camundongos realizado por Albuquerque *et al.* (2016) analisaram o efeito da suplementação de doses diárias de ômega-9 em camundongos sépticos. O pré-tratamento com ômega-9 otimizou a resposta clínica, no qual reproduziu em um aumento da taxa de sobrevivência. O tratamento alterou o metabolismo e mostrou efeitos protetores significativos. Devido à sepse, houve um aumento dos níveis de marcadores de disfunção renal e hepática que foram a creatina plasmática e transaminases hepáticas. Após a administração do ômega-9, reduziram-se os níveis de creatina, alanina aminotransferase e transaminase glutâmico-oxaloacética.

Estudos ressaltaram que a suplementação com imunomoduladores especialmente ácidos graxos, antioxidantes e glutamina promovem melhora de níveis de marcadores inflamatórios e bioquímicos (AL-BILTAGI, 2017; CHEN, 2017; GULTEKIN, 2014).

A glutamina é um aminoácido não essencial e fonte energética dos enterócitos, pode ser sintetizada por outros aminoácidos e ser distribuída em inúmeras partes do corpo. Aumenta síntese de glutathione, que tem o papel de substrato para a síntese da glutathione peroxidase, expandindo as defesas antioxidantes, síntese de proteína, além de aumentar respostas inflamatórias, realizar a metabolização de radicais livres e fonte energética dos linfócitos, exercendo papel imunomodulador. Entretanto, nas condições hipercatabólicas, há uma alteração do fluxo da glutamina entre os órgãos, sendo liberado altos níveis da glutamina presente no músculo esquelético e nos pulmões. Devido a isso, o fígado e o sistema imunológico têm seu consumo aumentado e o intestino passa a absorver menos o aminoácido, em alguns casos, os seus níveis podem baixar ao ponto da suplementação se tornar necessária, tornando-a essencial (FABIANI; ROCHA, 2017).

Adicionalmente, no estudo realizado por Yeh *et al.* (2020) em camundongos obesos com sepse que receberam glutamina por via intravenosa, demonstrou que, devido à sepse, a obesidade subjacente aumenta a lesão aos órgãos e a inflamação. A administração de glutamina após sepse reduziu a lesão pulmonar remota e o processo inflamatório dos adipócitos. Em seus resultados, pressupõe-se que a glutamina age potencialmente regulando a homeostase das células T, reduz a inflamação e proporciona benefícios aos pacientes obesos com risco de sepse abdominal.

Um estudo avaliou os resultados do tratamento da sepse induzida em ratos, com duas drogas potenciais, glutamina e ulinastatina. Dando ênfase no grupo de ratos que foi utilizado a glutamina, houve redução significativa dos níveis de procalcitonina, IL-6, TNF α e IL-1 β em comparação ao grupo controle que utilizou uma solução salina. Dessa forma, concluíram que o uso da glutamina em ratos durante a sepse induzida pode apresentar efeitos benéficos ao processo de inflamação e fortalecimento do sistema imunológico, possibilitando alívio dos sintomas (WANG, ZHOU, BAI, 2020).

Assim como a glutamina, em condições fisiológicas normais a arginina é um aminoácido não essencial. Quando se trata de pacientes em estado crítico, torna-se essencial devido o estresse e exerce grande importância no metabolismo intermediário. A arginina tem poder de redução na excreção nitrogenada, age de maneira rápida na cicatrização tecidual devido elevação da síntese proteica, além de ter função imunológica (CUPPARI, 2014).

Entretanto, a arginina é precursora do óxido nítrico tecidual, que tem suas funções positivas, porém também contém ações fisiopatológicas, entre elas a hipotensão arterial induzida pela septicemia e a ação oxidativa, que pode causar danos as células (BARBUL; ULIYARGOLI, 2007).

Em um estudo que suplementou a arginina intravenosa em pacientes com sepse, foi demonstrado que mesmo na presença de choque séptico, doses crescentes de arginina geram aumento da produção de ON sem causar impacto negativo na instabilidade hemodinâmica, hipoteticamente melhorando a microcirculação e oxigenação da mucosa com aumento de ON. Entretanto, a suposta melhora não poderia ser demonstrada, devido pouca quantidade de pacientes estudados e limitação em relação a monitorização hemodinâmica através de tonometria gástrica, devido número insuficiente e falhas de equipamentos ou ressecção gástrica em alguns pacientes. A suplementação de arginina em pacientes com sepse requer cuidado e um estudo mais amplo devido à diversidade dos pacientes (LUIKING *et al.*, 2015).

Atualmente a suplementação de arginina em pacientes hemodinamicamente instáveis, caso de pacientes com sepse em estado crítico, não é recomendado, pois o aumento do ON pode ser um agente indutor de vasodilatação e hipotensão, provocando uma fragilidade na hemodinâmica superior a inicial (RHODES *et al.*, 2017).

Radicais livres são átomos ou moléculas muito instáveis por ter um número ímpar de elétrons na sua última camada eletrônica, e, em razão dessa distribuição, têm poder reativo elevado. Já o estresse oxidativo é o resultado de um desequilíbrio entre o oxigênio reativo e a diminuição da função de sistemas que agem reparando essa instabilidade, podendo serem enzimáticos ou não enzimáticos (BOUAYED; BOHN, 2010). Os antioxidantes exógenos mais amplamente estudados são a vitamina A, vitamina C e vitamina E (COCHEMÉ; MURPHY, 2010).

Em um estudo que avaliou a hipovitaminose C e a deficiência de vitamina C em pacientes criticamente enfermos, os indivíduos com choque séptico têm níveis de vitamina C significativamente reduzidos, apesar de receberem doses recomendadas via NE ou NP, assim como maiores concentrações de PCR, em comparação com pacientes não sépticos. Esse achado pode ser decorrente do aumento do metabolismo em razão da resposta inflamatória aumentada no choque séptico. Dessa forma, doses aumentadas de vitamina C são necessárias para atender às necessidades dos pacientes em estado crítico com sepse (CARR *et al.*, 2017).

Apesar de fortes recomendações dos nutrientes com potencial imunomodulador em pacientes críticos acometidos com a sepse, a quantidade de estudos realizados com confirmação de seus benefícios terapêuticos ainda não é suficiente, tornando assim baixa a qualidade de evidências necessárias para recomendações de uso nesses pacientes, devido aos benefícios clínicos desses achados ainda não estarem claramente definidos, ao potencial de prejuízo e excesso de custo (RHODES *et al.*, 2017).

A maioria dos estudos analisados apresentaram como limitações amostra e tempo de intervenção reduzido e grande diferença de idade. Além desses, outro ponto que pode ser considerado como limitação importante é a ausência de padronização no que concerne às características dos indivíduos de cada artigo, variando o grau de comprometimento com a sepse.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem evidências de que a terapia nutricional imunomoduladora pode ser benéfica na prática clínica como auxiliar do tratamento da sepse, melhorando marcadores inflamatórios, tempo de permanência em UTI e mortalidade. Entretanto, em decorrência da complexidade do assunto e da escassez e heterogeneidade, espera-se que mais estudos multicêntricos em grande escala sejam realizados para que possam vir a comprovar a capacidade dos imunomoduladores de reduzir a gravidade e índice de mortalidade em pacientes com sepse, além de determinar, de forma mais evidente, dosagem e duração da suplementação.

REFERÊNCIAS

- AISA-ALVAREZ, A. et al. Utilidade de antioxidantes como terapia adjuvante para choque séptico: um ensaio clínico randomizado. **Medicina (Kaunas)**, v. 56, ed. 11, p. 619, 2020.
- AL-BILTAGI, M. et al. Efeitos benéficos do suplemento de ômega-3 na alimentação enteral em crianças com sepse leve a moderada. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 3, p. 212-217, 2017.
- ALBUQUERQUE, C. et al. O ácido oleico ômega-9 induz a oxidação do ácido graxo e diminui a disfunção e a mortalidade dos órgãos na sepse experimental. **PloS one**, v. 11, n. 4, 2016.
- BARBUL, A; ULIYARGOLI, A. Uso de arginina exógena na síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sepse. **Crit Care Med.** v. 35, p. 564-567, 2007.
- BORGES, M. C. et al. Ácidos graxos ômega-3, estado inflamatório e marcadores bioquímicos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: estudo piloto. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 6, p. 526-534, 2017.
- BOUAYED J, BOHN T. Antioxidantes exógenos - Espadas de dois gumes no estado redox celular: efeitos benéficos à saúde em doses fisiológicas versus efeitos deletérios em altas doses. **Oxid Med Cell Longev.** v. 3, ed. 4, p. 228-37, 2010.
- CALDER, P. et al. Ácidos graxos ômega-3 e processos inflamatórios: das moléculas ao homem. **Biochem Soc Trans;** v. 45, n. 5, p. 1105-1115, 2017.
- CARR, A. et al. Hipovitaminose C e deficiência de vitamina C em pacientes criticamente enfermos, apesar da ingestão enteral e parenteral recomendada. **Critical care**, v. 21, ed. 1, p. 300, 2017.
- CHEN, H. et al. Ensaio clínico cego, randomizado e controlado que avalia os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 entre pacientes sépticos com disfunção intestinal: um estudo piloto. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 14, n. 2, p. 1505-1511, 2017.
- COCHEMÉ, H; MURPHY, M. Os antioxidantes podem ser terapêuticos eficazes? **Curr Opin Investig Drugs**, v. 11, ed. 4, p. 426-31, 2010.
- CUPPARI, L. Nutrição Clínica no Adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - Nutrição - **Nutrição Clínica no Adulto**, ed. 4, 2018.
- FABIANI, I; ROCHA, S. Avaliação do tratamento da sepse com glutamina via enteral em ratos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 44, ed. 3, p. 231-237, 2017.
- FOWLER, A et al. Efeito da infusão de vitamina C na insuficiência de órgãos e biomarcadores de inflamação e lesão vascular em pacientes com sepse e insuficiência respiratória aguda grave: o ensaio clínico randomizado CITRIS-ALI. **JAMA**, v. 322, ed. 13, p. 1261-1270, 2019.
- FOWLER, A. et al. Teste de segurança de fase I de ácido ascórbico intravenoso em pacientes com sepse grave. **Journal of translational medicine**, v. 12, ed. 32, 2014.

GULTEKIN, G. et al. Impacto dos ácidos graxos ômega-3 e ômega-9 enriquecidos com nutrição parenteral total na química do sangue e marcadores inflamatórios em pacientes sépticos. **Jornal de ciências médicas do Paquistão**, v. 30, n. 2, p. 299-304, 2014.

HALL, T. et al. O impacto de uma emulsão lipídica rica em ácido graxo ômega-3 em perfis de ácidos graxos em pacientes sépticos gravemente doentes. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 112, p. 1-11, 2016.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE (ILAS). **Relatório Nacional: Protocolos Gerenciados de Seps e Choque Séptico**. 2017.

JAYARAJAN, S; DALY, M. The relationships of nutrients, routes of delivery, and immunocompetence. **Surg Clin North Am**. v, 91, ed.4, p. 737-753, 2011.

KOKSAL, G. et al. Os efeitos da administração intravenosa, enteral e combinada de glutamina na desnutrição na seps: um ensaio clínico randomizado. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 23, n. 1, p. 34-40, 2014.

KÖRNER, A. et al. A resolução da inflamação e a sobrevivência à seps são melhoradas pelos ácidos graxos Ω -3 da dieta. **A morte celular é diferente**, v. 25, n. 2, p. 421-431, 2018.

LU, C. et al. Suplementação de ômega-3 em pacientes com seps: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Ann Intensive Care**, v. 7, n. 1, 2017.

LUIKING, Y; POEZE, M; DEUTZ, N. A infusão de arginina em pacientes com choque séptico aumenta a produção de óxido nítrico sem instabilidade hemodinâmica. **Clinical science**, v. 128, n. 1, p. 57-67, 2015.

NOGUEIRA, H.S; LIMA, W.P. Câncer, sistema imunológico e exercício físico: uma revisão narrativa. **Corpoconsciência**, v. 22 n. 1, 40-52, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Melhorando a prevenção, o diagnóstico e o atendimento clínico da seps: relatório da Secretaria . **Conselho executivo** No. EB140 / 12, 2017.

PONTES-ARRUDA, A. et al. Nutrição enteral com ácido eicosapentaenóico, ácido γ -linolênico e antioxidantes no tratamento precoce da seps: resultados de um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado: o estudo INTERSEPT. **Critical Care**, v. 15, n. 3, 2011.

RHODES, A. et al. Campanha Sobrevivendo à Seps: Diretrizes internacionais para a gestão de seps e choque séptico: 2016. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 3, p. 486-556, 2017.

SHIRAI, K. et al. Efeito da dieta enteral enriquecida com ácido eicosapentaenóico, ácido gama-linolênico e antioxidantes em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo induzida por seps. **Journal of Intensive Care**, v. 3, n. 24, 2015.

TAO, W. et al. Efeitos da nutrição com ácido graxo ômega-3 na mortalidade em pacientes sépticos: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **BMC anesthesiology**, v. 16, n. 1, p. 39- 51, 2016.

WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica** v. 1, 2009 p. 2489.

WANG, J; ZHOU, J; BAI, S. A combinação de tratamentos com glutamina e ulinastatina melhora muito os resultados da sepse. **J Inflamm Res**, v. 13, p. 109-115, 2020.

WHEELER, A. P.; BERNARD, G.R. Treating patients with severe sepsis. **New England Journal of Medicine**, v.340, n.3, p. 207-214, 1999.

YEH, C. et al. Efeitos da administração de glutamina na regulação das células T helper e na resposta inflamatória em camundongos obesos complicados com sepse polimicrobiana. **Mediadores de inflamação**, v. 2020, 2020.