

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

**DISFUNÇÃO GASTRINTESTINAL AGUDA E PARÂMETROS
HEMODINÂMICOS E DE PERFUSÃO EM PACIENTES COM CHOQUE
SÉPTICO**

TAMIRES MEZZOMO KLANOVICZ

Porto Alegre

2020

**DISFUNÇÃO GASTRINTESTINAL AGUDA E PARÂMETROS
HEMODINÂMICOS E DE PERFUSÃO EM PACIENTES COM CHOQUE
SÉPTICO**

TAMIRES MEZZOMO KLANOVICZ

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

Orientadora: Prof^ª. Dra. Sílvia Regina Rios Vieira

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Klanovicz, Tamires Mezzomo
DISFUNÇÃO GASTRINTESTINAL AGUDA E PARÂMETROS
HEMODINÂMICOS E DE PERFUSÃO EM PACIENTES COM CHOQUE
SÉPTICO / Tamires Mezzomo Klanovicz. -- 2020.
76 f.
Orientadora: Sílvia Regina Rios Vieira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. hemodinâmica. 2. cuidados intensivos. 3. choque
séptico. 4. sinais e sintomas gastrintestinais. I.
Rios Vieira, Sílvia Regina, orient. II. Título.

Dedico esta dissertação à
minha família.

Em especial aos meus pais,
José Hamilton (*in memoriam*)
e Luiza, meus exemplos e
minha força. E à todos
aqueles que não tiveram a
oportunidade de estudar.

Recomeça...
Se puderes,
Sem angústia e sem pressa.
E os passos que deres,
Nesse caminho duro
Do futuro,
Dá-os em liberdade.
Enquanto não alcances
Não descanses.
De nenhum fruto queiras só
a metade.
(Miguel Torga)

Agradecimentos

A vida acadêmica muitas vezes é solitária e repleta de incertezas, mas ao final destes dois anos percebo que nunca estive só. Sendo assim, gostaria de expressar minha gratidão a quem me fez seguir em frente.

À Profª Dra Silvia Regina Rios Vieira por abrir as portas para a vida acadêmica, pela oportunidade de orientação, pelo exemplo de integridade e ética e pela confiança ao longo desta etapa. Agradeço pelos ensinamentos e orientação na execução deste trabalho.

À Oellen Franzosi que foi a base dessa etapa. Caminhou comigo desde o início, nas avaliações á beira do leito, na discussão e no desenvolvimento do projeto, na paciência com as análises estatísticas, nas coletas de dados, nas angústias, nas alegrias das pequenas conquistas. Hoje tenho certeza que posso dizer: “finalizamos” mais uma etapa. Se transformou em uma amiga especial de vida. Gratidão a todo conhecimento compartilhado, à amizade e à execução de todas as etapas desse trabalho.

Aos colegas do grupo de pesquisa, pela parceria que iniciou anteriormente na identificação dos pacientes, logística e na discussão dos dados. E às equipes de terapia intensiva do Hospital de Clínicas, pela amizade e pelo conhecimento compartilhado à beira do leito.

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 mestrado.

Aos professores da Pós-Graduação da UFRGS com os quais tive oportunidade de aprender e aos colegas pelo conhecimento compartilhado.

Às colegas do Serviço de Nutrição da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pelo apoio, palavras de estímulo, pelas trocas de horários e plantões e pela compreensão nos momentos difíceis.

Agradecimento especial ao meu namorado Gilson, pelo amor, companheirismo, persistência, ajuda mútua, e por vibrar comigo cada conquista diária. Por acompanhar de perto e participar indiretamente de cada etapa deste trabalho e da vida. Obrigada por me mostrar que humildade, dedicação e conhecimento são as chaves do sucesso. Teu apoio foi essencial para chegar até aqui e sei que podemos almejar conquistas ainda maiores.

Às duas mulheres da minha vida, minha mãe e minha irmã. Mãe, obrigada pelo teu amor, apoio incondicional, pelo incentivo aos estudos, por não permitir que a minha

essência e a da minha irmã se perdesse ao longo dos anos e pela humildade. És meu exemplo, força e admiração. Minha irmã Jamile, obrigada pela amizade, momentos de alegrias e por sempre ser uma base e exemplo de perseverança. Admiração pela mulher que és.

RESUMO

Introdução: Sepsé é uma patologia prevalente e constitui uma situação de emergência médica, visto que pode evoluir para um quadro de choque séptico. Pacientes com choque séptico apresentam comprometimento hemodinâmico e de perfusão tecidual. O trato gastrointestinal (TGI) sofre redirecionamento do fluxo sanguíneo em situações de hipoperfusão, priorizando órgãos vitais. Nesse contexto, a hipoperfusão gastrintestinal pode representar um indicador de falha na ressuscitação de pacientes com choque séptico. A disfunção gastrintestinal aguda (DGA) é classificada pelo grupo de trabalho em problemas abdominais (WGAP) da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (ESICM) a partir de um sistema que considera sintomas gastrintestinais e intolerância à dieta (<20 kcal/kg em 72 horas de tentativa) para o diagnóstico e definição de severidade.

Objetivo: Esta dissertação tem por objetivo avaliar a associação da DGA na primeira semana de internação na UTI com parâmetros hemodinâmicos e de perfusão em pacientes com choque séptico.

Materiais e métodos: Trata-se de uma análise retrospectiva de 163 pacientes adultos (\geq 18 anos) admitidos na UTI por choque séptico em ventilação mecânica e em uso de vasopressores, recrutados pelo protocolo de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o nº 16-0571. Foram excluídos da presente análise pacientes com patologias do trato gastrintestinal prévias à internação na UTI. Parâmetros hemodinâmicos e de perfusão (pressão arterial média, frequência cardíaca, débito urinário, lactato arterial, tempo de enchimento capilar, diferencial de temperatura central e periférica, dose de noradrenalina e escore de moteamento) foram avaliados na admissão (H0), 12 horas (H1), 24 horas (H2) e 48 horas (H3) de internação na UTI. A avaliação de DGA foi realizada de forma retrospectiva a partir dos registros do prontuário dos pacientes da primeira semana de internação na UTI. Dois grupos foram determinados: grupo risco/difunção (grau I e II) e grupo falência gastrintestinal (grau III e IV). A prevalência de DGA foi descrita através de frequência absoluta e relativa e a severidade da DGA classificada conforme sistema WGAP-ESICM com graduação de 1-4. A identificação de fatores associados com DGA foi realizada a partir de regressão de Poisson. A variação temporal das variáveis hemodinâmicas e de perfusão em 48 horas e a severidade da DGA foi analisada através do modelo de equações de estimções

generalizadas (GEE). O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no software SPSS v.25.0.

Resultados: 163 pacientes (63,93±14,36 anos; 60,7% homens; SAPS-3 76±13) foram incluídos no estudo durante o período de 19 meses e classificados de acordo com a severidade de DGA (grau I, 79 (48,5%); grau II, 64 (39,3%); grau III, 20 (12,2%)). Após categorização, 143 (87,8%) pacientes foram classificados no grupo risco/disfunção gastrointestinal e 20 (12,2%) no grupo falência. A região abdominal como sítio primário de infecção e o EM em 12 h após admissão foram identificados como fatores de risco para falência gastrointestinal. Além disso, uma tendência a significância foi identificada para falência gastrointestinal como fator de risco para mortalidade na UTI após ajuste para severidade da doença. Maior FC e EM foram verificados na admissão e menor PAM e DU após ressuscitação inicial (12 h) no grupo falência gastrointestinal. Ao longo de 48 h, o grupo risco/disfunção apresentou aumento na PAM, redução da dose de noradrenalina e na proporção de pacientes com TEC identificado e presença de diferencial de temperatura. O grupo falência gastrointestinal não apresentou melhora significativa nos parâmetros avaliados, com exceção da FC (redução em 24 h) e dose de noradrenalina (redução em 48 h).

Conclusão: O conjunto de dados desta dissertação sugere que a disfunção gastrointestinal é uma condição frequentemente observada na primeira semana de admissão na UTI, estando associada à severidade da doença e piores índices de parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual nas primeiras 48 horas de admissão.

Palavras-chaves: hemodinâmica; cuidados intensivos; choque séptico; sinais e sintomas gastrintestinais.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a prevalent disease and constitutes a medical emergency that may evolve to septic shock. Patients with septic shock have hemodynamic and tissue perfusion impairment. Changes in the blood flow are observed in the gastrointestinal tract (GT) in situations of hypoperfusion to prioritize vital organs. Gastrointestinal hypoperfusion may represent an indicator of failure to resuscitate patients with septic shock. Acute gastrointestinal dysfunction (AGD) is classified by the European Society of Intensive Medicine (ESICM) working group on abdominal problems (WGAP) through gastrointestinal symptoms and diet intolerance (<20 kcal / kg in 72 hours of attempt) for the diagnosis and definition of severity.

Aim: This dissertation aims to evaluate the association of AGD in the first week of intensive care unit (ICU) admission with hemodynamic and perfusion parameters in patients with septic shock.

Materials and Methods: Retrospective analysis of 163 adult patients (≥ 18 years old) admitted to the ICU due to septic shock under mechanical ventilation and using vasopressors, recruited by the research protocol approved by the Research Ethics Committee under n° 16-0571. Patients with gastrointestinal tract disorders before ICU admission were excluded from the present analysis. Hemodynamic and perfusion parameters (mean arterial pressure, MAP; heart rate, HR; urine output, UO; arterial lactate; capillary refilling time, CRT; central and peripheral temperature gradient, TG; noradrenaline dose and mottling score, MS) were evaluated at admission (H0), 12 hours (H1), 24 hours (H2) and 48 hours (H3) of admission to the ICU. The evaluation of AGD occurred retrospectively from the medical records of patients in the first week of ICU admission. Two groups were determined: risk/dysfunction group (grade I and II) and gastrointestinal failure group (grade III and IV). The severity of AGD was classified according to the WGAP-ESICM system with a 1-4 grade, and the prevalence was described through absolute and relative frequency. The identification of factors associated with AGD was performed using Poisson regression. The temporal variation of hemodynamic and perfusion variables in 48 hours and the severity of AGD was analyzed using the generalized estimating equation model (GEE). The level of significance adopted was 5% and the analyzes were performed using SPSS v.25.0 software.

Results: 163 patients (63.93 ± 14.36 years; 60.7% men; SAPS-3 76 ± 13) were included in the study during 19 months and classified according to the severity of AGD (grade I, 79 (48.5%); grade II, 64 (39.3%); grade III, 20 (12.2%)). After categorization, 143 (87.8%) patients were classified in the risk / gastrointestinal dysfunction group and 20 (12.2%) in the failure group. The abdominal site of infection and MS at 12 h after admission were risk factors for gastrointestinal failure. Also, a trend towards significance was identified for gastrointestinal failure as a risk factor for ICU mortality after adjustment for disease severity. Higher HR and MS were observed at admission and lower MAP and UO after initial resuscitation (12 h) in the gastrointestinal failure group. Over 48 h, the risk/dysfunction group showed an increase in MAP, a reduction in the dose of noradrenaline, and in the proportion of patients with slowed CRT and the presence of TG. The gastrointestinal failure group did not show significant improvement in the parameters evaluated, except HR (reduction in 24 h) and the dose of noradrenaline (reduction in 48 h).

Conclusion: The data of this dissertation suggest that gastrointestinal dysfunction is a condition frequently observed in the first week of admission to the ICU, being associated with the severity of the disease and worse levels of hemodynamic parameters and tissue perfusion in the first 48 hours of ICU admission.

Key-words: hemodynamics; intensive care; septic shock; gastrointestinal signs and symptoms.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da literatura:

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas.....Pág.18

Figura 2. Escore de moteamento.....Pág.23

Figura 3. Mapa conceitual da associação entre DGA e parâmetros hemodinâmicos e de perfusão no choque séptico.....Pág.28

Artigo:

Figura 1. Inclusion flowchart Pág.47

Figura 2. Risk factors for gastrointestinal failure (multivariate analysis)..... Pág. 51

Figura 3. Variation over 48 hours of mottling score, lactate levels, norepinephrine dose, urinary output, subjective central-to-toe temperature gradient (TG), Capillary refill time (CRT) (threshold ≥ 3 seconds), heart rate, and mean arterial pressure according to TGI groupsPág. 53

LISTA DE TABELAS

Revisão da literatura:

Tabela 1. Sinais, sintomas e alterações laboratoriais no choque.....Pág.19

Tabela 2. Definições dos sintomas gastrintestinais conforme proposto por WGAP-ESICM.....Pág.24-26

Artigo:

Tabela 1. Subject's characteristics of participantsPág.49-50

Tabela 2. Clinical outcomes of participants.....Pág.55

Tabela 3. Factors associated with ICU mortality.....Pág.56

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CTI – Centro de Terapia Intensiva

DU – Débito urinário

DGA ou AGI– Disfunção gastrointestinal aguda

ESICM – Sociedade Europeia de Medicina Intensiva

EM – Escore de Moteamento

FC – Frequência Cardíaca

FR – Frequência Respiratória

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HIA- Hipertensão Intra Abdominal

NE- Nutrição enteral

PA - Pressão Arterial

PAM – Pressão Arterial Média

PIA- Pressão Intra Abdominal

SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*

SCA - Síndrome Compartimental Abdominal

ScvO₂- Saturação Venosa Central de Oxigênio

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

SSC – *Surviving Sepsis Campaign*

TEC – Tempo de Enchimento Capilar

TGI – Trato Gastrintestinal

UTI ou ICU– Unidade de Terapia Intensiva

WGAP- Grupo de trabalho em problemas abdominais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	18
2.2 CHOQUE SÉPTICO	20
2.3 MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO.....	21
2.4 DISFUNÇÃO GASTROINTESTINAL.....	24
3. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO.....	29
4. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	30
5. OBJETIVOS	31
5.1 Objetivo primário	31
5.2 Objetivos secundários	31
6. HIPÓTESES	32
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
8. ARTIGO ORIGINAL	36
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
10. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	68
11. ANEXOS	69
ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO CEP	69
APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DOS DADOS.....	73
APÊNDICE B – INSTRUMENTO PARA COLETA DOS DADOS – DGA	74
12. STROBE STATEMENT ARTIGO	75

1. 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).

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 (3). Alterações na microcirculação foram identificadas como as principais causas de lesão aos órgãos e sistemas (4)(5). 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 da pele - têm sido recomendados para avaliação de perfusão em cenários de limitação de recursos (6).

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 (7). Nesse contexto, a hipoperfusão gastrointestinal pode representar um indicador de falha na ressuscitação do choque (8), e quando prolongada, pode cursar com piora do estado inflamatório e evoluir para uma condição de isquemia mesentérica não oclusiva (9). 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 (7).

Pacientes com choque séptico apresentam sinais e sintomas de disfunção gastrointestinal. Dados da literatura apontam que diarreia e vômitos são os mais prevalentes e intimamente ligados ao início e/ou progressão de dietas enterais (10) (11).

Em 2012 o grupo de trabalho em problemas abdominais (WGAP) da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (ESICM) desenvolveu definições e categorizou em graus de severidade as disfunções gastrointestinais agudas (DGA) para pacientes criticamente doentes. A definição e classificação da severidade da DGA visam contribuir para o entendimento dos sintomas e sinais clínicos persistentes em pacientes críticos e auxiliar no manejo das complicações (12). Além disso, a categorização de DGA a partir do sistema de classificação do WGAP-ESICM pode auxiliar na identificação da prevalência e da possível associação com parâmetros hemodinâmicos e de perfusão em pacientes com choque séptico contribuindo para a identificação de perfis de pacientes nos quais as equipes de saúde devem ficar atentas durante a implementação de terapia nutricional.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura contempla aspectos relacionados à DGA e parâmetros de avaliação hemodinâmica e de perfusão em pacientes com choque séptico.

A busca contemplou a população em estudo (pacientes criticamente doentes com choque séptico), o fator em estudo (hemodinâmica), e o desfecho de interesse principal (sinais e sintomas gastrointestinais).

A estratégia de busca envolveu as bases de dados: LILACS, Pubmed, Embase e Cochrane no período de 1995 a 2019. Foram realizadas as buscas através dos descritores “*hemodynamics*”, “*critical care*”, “*septic shock*” e “*signs and symptoms, digestive*” e seus sinônimos (*entry terms*).

A estratégia de busca está ilustrada na Figura 1.

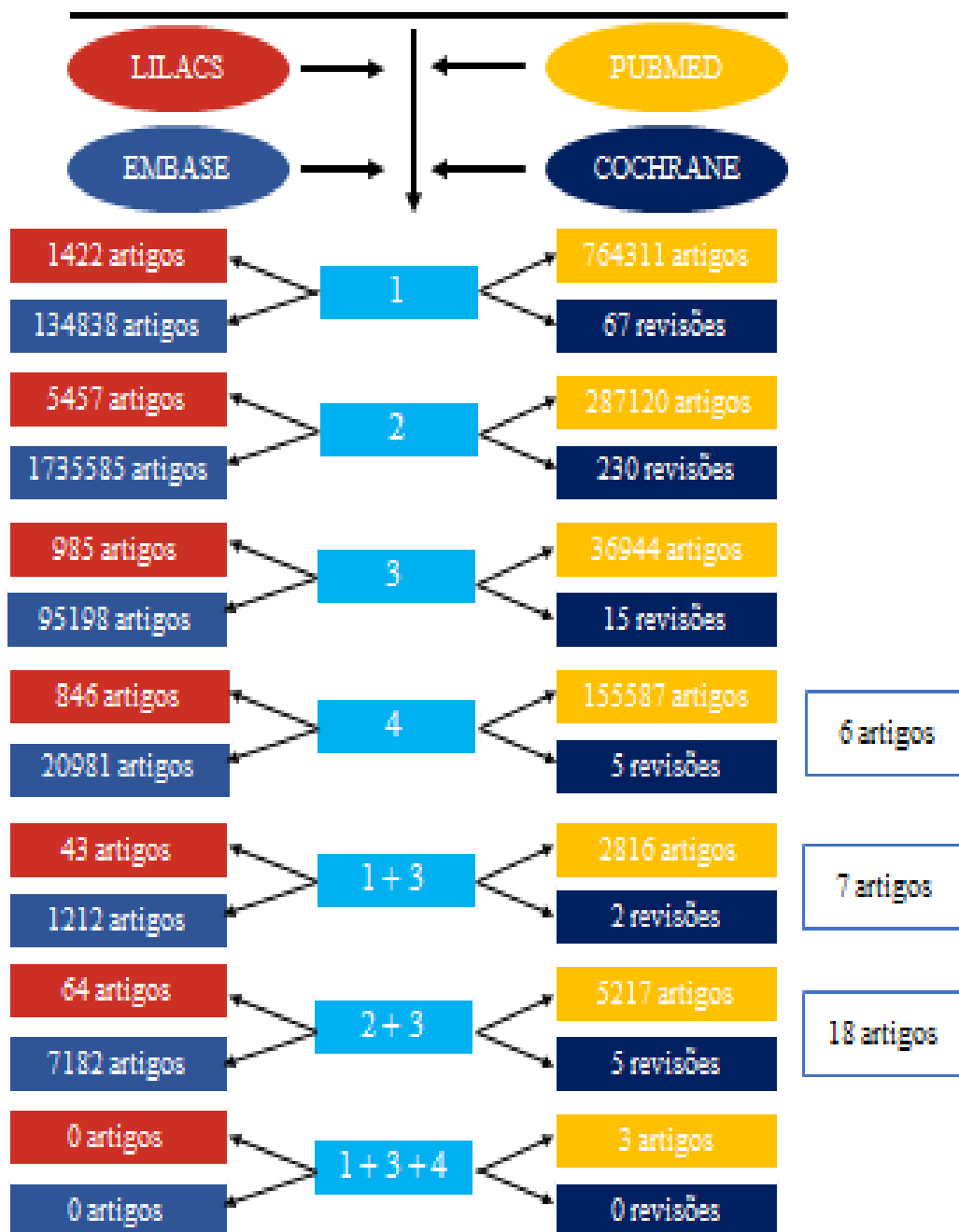


Figura 1 - Estratégia de busca de referências bibliográficas. Os números indicados nas caixas centrais correspondem aos descritores de fator em estudo e população: (1)*hemodynamics*, (2)*critical care*, (3)*septic shock*, e ao desfecho em estudo (4)*signs and symptoms digestive*. Cada caixa de texto lateral corresponde ao resultado da pesquisa na base de dados correspondente à cor. As caixas dispostas à direita descrevem quantos artigos derivados da busca foram incluídos na revisão da literatura. Elaborado pelos autores (2020).

2.2 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%, $p=,0033$) (2). Estudo de Soyagar e colaboradores (13) avaliou os custos hospitalares de pacientes com sepse em UTIs de hospitais públicos e privados do Brasil. Os autores verificaram mediana do custo total do tratamento de sepse de US\$ 9,632 por paciente, sendo o custo mais elevado naqueles não sobreviventes.

Choque é diagnosticado por meio das alterações fisiológicas compensatórias decorrentes e de seus efeitos sobre a perfusão tecidual (**Tabela 1**). 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 (14). O choque distributivo é caracterizado pela vasodilatação secundária a um processo inflamatório e a uma consequente hipovolemia relativa (14).

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. (14). 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. O manejo inicial geralmente consiste na reposição volêmica com cristalóides ou outras soluções, o que é chamado de desafio hídrico, nas primeiras três 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). Diretriz da Surviving Sepsis Campaign (SSC) sugere monitorização da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação arterial de oxigênio, frequência respiratória (FR), 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 de perfusão e é necessário uso de vasopressores, sendo noradrenalina o vasopressor de primeira escolha (1).

2.3 MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO

A monitorização das funções vitais em pacientes com choque séptico ocorre através de parâmetros hemodinâmicos, clínicos e bioquímicos. Variáveis de pressão, fluxo cardiovascular e perfusão sistêmica são utilizadas para avaliação do estado hemodinâmico e de perfusão. A monitorização destes indicadores auxilia no manejo clínico que tem o objetivo de restabelecer a perfusão tecidual (15). Conceitualmente os parâmetros hemodinâmicos podem ser divididos em macrocirculação ou circulação sistêmica e microcirculação.

2.3.1 Parâmetros de macrocirculação ou circulação sistêmica

A principal alteração hemodinâmica presente no choque circulatório é a hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou pressão arterial média (PAM) < 65 mmHg (14). 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 (3). Valores de PAM reduzidos induzem perda de auto-regulação de fluxo dos órgãos, de

modo que a perfusão do tecido torna-se diretamente dependente do nível da pressão arterial. Entretanto, valores de PAM elevados não são indicativos isolados de melhora dos parâmetros de perfusão tecidual (16). O tratamento para pacientes hipotensos e com hipoperfusão é, inicialmente, a ressuscitação volêmica, em combinação com vasopressores e inotrópicos quando necessário (1). Diretriz do SSC recomenda como objetivo da ressuscitação inicial que pacientes com choque séptico e instabilidade hemodinâmica sejam mantidos com PAM ≥ 65 mmHg (1).

A ausência de hipotensão não exclui a possibilidade de choque circulatório já que mecanismos de compensação como taquicardia e vasoconstrição podem manter valores de pressão temporariamente normais. A FC é um parâmetro vital de macro hemodinâmica, sendo influenciado por vasodilatação periférica e hipotensão, ocasionados por aumento excessivo da atividade simpática e aumento dos níveis sanguíneos de catecolaminas (17). A FC também está relacionada à disfunção sistólica e diastólica que podem estar presentes nos quadro de choque circulatório.

2.3.2 Parâmetros de microcirculação

A microcirculação compreende a distribuição de fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, de oxigênio e nutrientes para os 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 (18)(19). Os principais mediadores da vasodilatação na sepse são o aumento do óxido nítrico e a síntese de prostaglandinas (17).

Existe discordância entre parâmetros de circulação sistêmica e microcirculação durante o choque séptico, visto a perfusão dos tecidos ser dependente de fatores microvasculares (5). Além disso, durante o choque, a perfusão é heterogênea dentro dos órgão, com áreas de boa perfusão e outras praticamente isquêmicas, como ocorre no sistema gastrintestinal (19).

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%) (20). A diretriz do 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 em um ensaio clínico randomizado multicêntrico (21). 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 $6,6 \pm 4,7$, $p = .045$), porém sem diferença para redução da mortalidade em 28 dias quando comparada com a estratégia guiada pelo lactato sérico (21). Os gradientes de temperatura também são parâmetros clínicos de perfusão periférica. Os mais utilizados são o gradiente de temperatura antebraço-dedos das mãos e o gradiente de temperatura central-dedos dos pés. A subjetividade da avaliação é um aspecto que dificulta sua utilização (22).

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 (23). 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.

O moteamento da pele como parâmetro clínico de perfusão tecidual tem sido estudado nos últimos anos com o desenvolvimento de uma escala clínica semi-quantitativa – Escore de Moteamento (EM). 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**) (24). 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 (25). 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 (26); vasoconstrição resultante de neuroativação simpática (27). O EM foi avaliado por Brunauer e colaboradores em estudo piloto e apresentou correlação direta com índice de pulsatilidade medido nos rins (28). 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 (28).

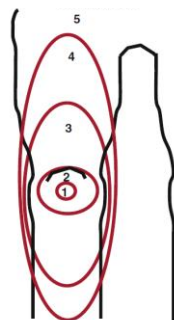


Figura 2. Escore de moteamento. Fonte: Ait-Oufella H et al (24)

2.4 DISFUNÇÃO GASTRINTESTINAL

O trato gastrintestinal (TGI) contempla funções digestivas, endócrinas, imunes e de barreira (9). A hipótese que associa o intestino como origem de disfunção orgânica múltipla é antiga e presume que a falência na função de barreira está associada a translocação bacteriana, inflamação sistêmica e desenvolvimento de disfunção múltipla de órgãos e sistemas (9) (12). A barreira intestinal é formada por uma única camada de enterócitos cuja integridade e controle da permeabilidade paracelular entre enterócitos adjacentes são fundamentais (29).

Dois biomarcadores podem auxiliar na identificação de dano e disfunção do enterócito: proteína intestinal carreadora de ácidos graxos – I-FABP e citrulina plasmática, respectivamente (29). Níveis elevados nas concentrações de I-FABP podem indicar necrose de enterócitos enquanto níveis baixos de citrulina plasmática podem indicar redução na massa funcional de enterócitos (29). Estudo complementar do trial NUTRIREA avaliou o impacto da rota de administração de nutrição na mucosa gastrintestinal em pacientes com choque (30). Os níveis de citrulina após três dias de nutrição enteral foram maiores que os níveis após três dias de nutrição parenteral (18.7mmol L^{-1} vs 15.3 mmol L^{-1} , $p=,01$) sugerindo que a nutrição enteral pode estar associada a restauração mais rápida dos enterócitos do que a nutrição parenteral (30). Apesar disso, seu uso no cenário clínico, diagnóstico e manejo de disfunção do TGI ainda necessita de mais definições.

A disfunção gastrintestinal ocorre quando o TGI não apresenta mais capacidade de realizar suas funções fisiológicas adequadamente, como a digestão, a absorção de

nutrientes e a prevenção da migração endotelial de bactérias (9) (12). Também é identificada quando a presença de algum sintoma gastrointestinal, como diarreia, vômitos, distensão abdominal, gastroparesia, intolerância à dieta, hipertensão intra-abdominal (HIA), entre outros, requer intervenção imediata (12). A disfunção gastrointestinal pode ser primária ou secundária. A primária está associada com a doença primária ou injúria direta aos órgãos do TGI – condição usualmente observada precocemente durante o primeiro dia após insulto (ex: cirurgia abdominal) e a secundária é aquela que se desenvolve como consequência de uma resposta à doença crítica ao hospedeiro sem insulto direto ao trato gastrointestinal (ex: disfunção gastrointestinal em pacientes com choque após pós-ressuscitação hemodinâmica) (12).

Alterações gastrointestinais são frequentes em pacientes críticos. Em torno de 60% dos pacientes apresentam pelo menos um sintoma na internação (10-12) (31). Estudo de Reintam e colaboradores verificou que, quanto maior o número de sintomas gastrointestinais em pacientes criticamente doentes durante a primeira semana de internação na UTI, maior o risco de mortalidade em 28 dias (10).

2.4.1 Avaliação da disfunção gastrointestinal

Em 2012 o Grupo de Trabalho em Problemas Abdominais da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (WGAP-ESICM) propôs um conjunto de definições para sinais e sintomas gastrointestinais e um sistema de classificação para disfunção gastrointestinal aguda (DGA) na doença crítica (12). A **tabela 2** apresenta as definições dos sintomas gastrointestinais propostas pelo WGAP-ESICM (12)

Tabela 2. Definições dos sintomas gastrointestinais conforme WGAP-ESICM (12)

Sintoma	Definição	Base teórica
Vômitos	O vômito (êmese) é a ocorrência de qualquer regurgitação visível de conteúdo gástrico independentemente da quantidade	Normalmente, define-se vômito como a expulsão oral de conteúdo gastrointestinal resultante de contrações intestinais e da musculatura da parede toracoabdominal. O vômito diferencia-se da regurgitação, que é a passagem sem esforço de conteúdo gástrico para a boca. Em pacientes críticos, a regurgitação e o vômito devem ser avaliados de modo conjunto

Resíduo gástrico	O volume de resíduo gástrico deve ser considerado elevado se em apenas uma aferição exceder 200mL. Deve-se evitar suspender a dieta exclusivamente com base em volumes entre 200 a 500mL. O volume >1.000mL pode sinalizar esvaziamento gástrico anormal.	Sugere-se que um volume de resíduo >200mL sinalize maior atenção para intolerância gastrointestinal, porém convém evitar a cessação dieta exclusivamente com base em volumes entre 200 a 500mL. Em decorrência da falta de evidência científica, os membros do WGAP arbitrariamente utilizam o ponto de corte de 1.000mL em 24h como sinal de esvaziamento gástrico anormal
Diarreia	Define-se diarreia como três ou mais episódios de fezes ou fezes líquidas por dia com um peso fecal >200 a 250g/dia ou >250mL/dia.	A frequência intestinal normal varia de três vezes por semana a três vezes por dia. A diarreia pode ser classificada em secretória, osmótica, motora ou exsudativa, porém na UTI muitas vezes é melhor fazer a distinção entre diarreia associada à doença, à terapia nutricional e aos medicamentos
Sangramento gastrointestinal	Sangramento gastrointestinal é qualquer sangramento que ocorra dentro do lúmen do TGI confirmado pela existência macroscópica de sangue no vômito, aspirado gástrico ou fezes	O sangramento clinicamente evidente no TGI reflete lesão considerável na mucosa gastrointestinal e pode ser verificado em cerca de 5% a 25% dos pacientes críticos. Sangramento clínico relevante, definido como sangramento evidente associado com repercussão hemodinâmica ou necessidade de transfusão sanguínea ocorre em cerca de 1,5% a 4% dos pacientes em ventilação mecânica
Íleo paralítico	Paralisia do TGI inferior (íleo paralítico) é a incapacidade do intestino de eliminar fezes devido à diminuição da peristalse. Os sinais clínicos incluem ausência de fezes por três ou mais dias consecutivos sem obstrução mecânica.	Fora do cenário da UTI, os termos constipação ou obstipação incluem evacuações não frequentes, desconfortáveis e/ou dolorosas e fezes endurecidas. Esses sintomas podem não ser observados em pacientes críticos. Por esse motivo, sugere-se o uso do termo paralisia do SGI inferior para definir a ocorrência desse sintoma em pacientes críticos. O ponto de corte de três dias foi utilizado na maior parte dos estudos epidemiológicos em UTI
Ruídos hidroaéreos anormais	A frequência normal de RHA é entre cinco e 35 sons/min	O significado clínico de alterações nos RHA não é claro. Sugere-se ausculta durante pelo menos um minuto em dois quadrantes, repetido pelo menos uma vez em um curto

	<p>Ausência de peristalse: não são ouvidos RHA apesar de ausculta cautelosa</p> <p>Hiperperistalse: presença de RHA excessivos na ausculta</p>	<p>período de tempo. A palpação do abdômen antes da ausculta pode estimular o peristaltismo causando ruídos intestinais que poderiam não estar presentes previamente</p> <p>Ausência de peristalse: A ausência completa de RHA é anormal, porém deve ser considerado que sua presença não confirma motilidade adequada e que o seu retorno não está correlacionado com melhora da paralisia do TGI</p> <p>Hiperperistalse: Estado de motilidade excessiva do SGI. Pode estar presente em casos de obstrução intestinal ocorrendo em partes do intestino como tentativa de superar a obstrução</p>
Distensão intestinal	Distensão intestinal está presente quando o diâmetro do cólon excede 6cm (>9cm para o ceco) ou do intestino delgado excede 3cm diagnosticado por radiografia ou tomografia de abdome	Distensão intestinal é um sinal comum de obstrução intestinal. Pode estar presente em casos não obstrutivos. Os termos megacólon tóxico após colite e pseudo-obstrução colônica aguda ou síndrome de Ogivie são usados para descrever a dilatação colônica aguda grave

Fonte: adaptada de Blaser e colaboradores, 2012 (12). WGAP: grupo de trabalho em problemas abdominais da sociedade europeia de Medicina Intensiva; TGI: Trato gastrointestinal; UTI: unidade de terapia intensiva; RHA: ruídos hidroaéreos.

O grau de disfunção gastrointestinal aguda conforme sistematização do WGAP-ESICM considera os sintomas gastrointestinais e intolerância à dieta na sua classificação. O sistema é composto por uma escala com 4 graus, variando de 1-4, conforme descrição abaixo (12).

- Grau 1- Risco para desenvolver disfunção gastrointestinal ou falência: Náuseas e/ou vômitos nos primeiros dias após cirurgia abdominal; ausência de ruídos intestinais no pós-operatório; motilidade intestinal diminuída na fase inicial do choque.
- Grau 2- Disfunção gastrointestinal: gastroparesia com alto volume de resíduo ou refluxo gástrico; paralisia do trato gastrintestinal baixo; diarreia; HIA - PIA– 12-15 mmHg; Sangue visível em conteúdo gástrico ou intestinal; Intolerância à dieta – se 20kcal/kg não alcançadas em 72 horas.

- Grau 3 – Falência gastrointestinal: Intolerância alimentar persistente, aumento do resíduo gástrico; paralisia gastrointestinal persistente; piora da dilatação intestinal; progressão da HIA – PIA 15-20 mmHg; diminuição da pressão de perfusão intestinal (<60 mmHg).
- Grau 4 – Falência intestinal com impacto grave na função do órgão: Isquemia intestinal com necrose; Sangramento persistente levando à choque hemorrágico; Síndrome de Olgivie; Síndrome Compartimental Abdominal.

Em 2017, Hu e colaboradores avaliaram a viabilidade do uso do sistema de classificação de DGA do WGAP-ESICM na primeira semana de internação na UTI (32). Os principais motivos de internação na UTI foram: insuficiência respiratória aguda – 45,6%, choque – 32,8% e injúria renal aguda - 18,5%. A incidência de DGA foi de 24,5% com distribuição de 24,5% grau 1; 49,4% grau 2, 20,6% grau 3 e 5,5% grau 4. Maior uso de drogas vasoativas ([53,8% vs 26,1%], $p=,012$), níveis de lactato sérico (2,41 [1,79 - 3,24] vs 1,59 [1,35 - 1,87], $p=,0004$) e FC ([123,7 ± 26,1] vs [103,3 ± 24,4], $p=,002$) foram verificados nos pacientes com DGA grau 4 vs grau 1. Maiores valores de pressão arterial sistólica ([114,2 ± 21,5] vs [97,4 ± 22,1], $p=,01$) e diastólica ([63,0 ± 16,0] vs [52,2 ± 12,5], $p=,003$) naqueles com menores graus de DGA (grau 1 vs grau 4) (32).

Dados recentes de uma metanálise identificou prevalência de 40% de DGA em pacientes criticamente doentes e mortalidade de 33% naqueles com DGA (33). O dobro do risco de mortalidade em pacientes com DGA foi verificado (RR=2.01; 95% CI [1.20–3.37], $p=,008$) sendo maior naqueles com maior severidade da DGA (graus III e IV) (RR=1.86; 95% CI [1.48–2.34], $p<,001$) (33).

Até o momento nenhum estudo avaliou prevalência de DGA a partir dos critérios WGAP-ESICM em pacientes com choque séptico e a associação com parâmetros hemodinâmicos e de perfusão durante a fase de ressuscitação hemodinâmica.

3. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO

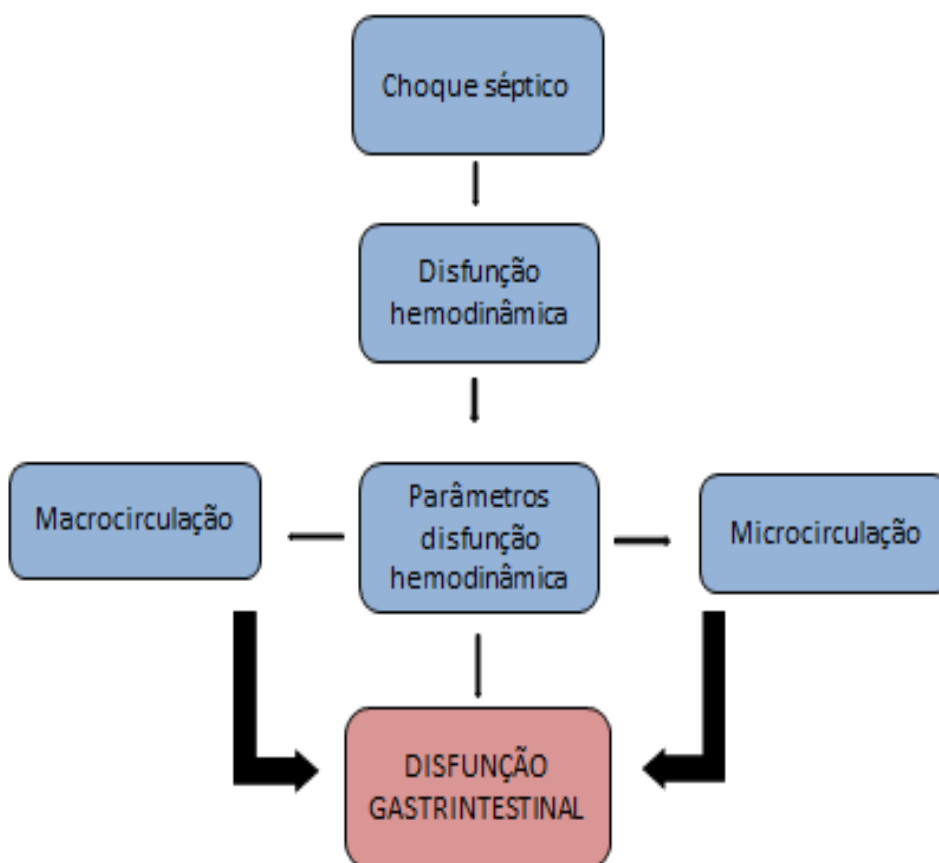


Figura 3. Marco conceitual da associação entre DGA e parâmetros hemodinâmicos e de perfusão no choque séptico. Elaborado pelos autores (2019)

Durante o quadro de choque séptico ocorrem alterações hemodinâmicas na macro e microcirculação, como hipotensão, taquicardia, hiperlactatemia e hipoperfusão tecidual. Além disso, durante o choque séptico o fluxo de sangue é desviado para priorização da perfusão de órgãos vitais. A redução do fluxo sanguíneo no TGI decorrente da alteração de microcirculação pode levar a alterações nas vilosidades intestinais, comprometendo os mecanismos de absorção e perfusão intestinal, ocasionando um quadro de disfunção gastrointestinal.

4. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Pacientes com sepse representam grande proporção das internações em UTI (2). Durante o quadro de choque séptico, mediadores endoteliais levam a alterações no tônus vascular com conseqüente 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 macrocirculação e microcirculação durante o choque. O uso de variáveis hemodinâmicas sistêmicas pode ser inadequado para identificar a perfusão dos tecidos que são fortemente influenciados por fatores microvasculares (5).

Durante o choque séptico o fluxo de sangue é desviado para priorização da perfusão de órgãos vitais (7). A redução do fluxo sanguíneo no TGI decorrente da alteração de microcirculação pode levar a alterações nas vilosidades intestinais. Os mecanismos de perfusão e absorção intestinal podem estar comprometidos inclusive durante a fase de ressuscitação do paciente (12).

Recentemente, o WGAP-ESICM classificou as disfunções gastrointestinais agudas em graus de severidade (12). Até o momento nenhum estudo avaliou disfunções gastrintestinais agudas em pacientes com choque séptico utilizando a proposta do WGAP-ESICM. Insere-se nesse contexto a relevância da avaliação da incidência e severidade das disfunções gastrintestinais agudas e a associação com parâmetros hemodinâmicos e de perfusão em pacientes com choque séptico.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Avaliar a disfunção gastrointestinal aguda na primeira semana de internação e a sua associação com parâmetros hemodinâmicos e de perfusão em pacientes admitidos por choque séptico na Unidade de Terapia Intensiva.

5.2 Objetivos secundários

Avaliar a prevalência de disfunção gastrointestinal aguda e severidade na primeira semana de internação na UTI conforme sistema de classificação proposta pelo WGAP – ESICM (12) em pacientes com choque séptico.

Avaliar a associação entre disfunção gastrointestinal aguda e parâmetros hemodinâmicos e de perfusão - frequência cardíaca, pressão arterial média, débito urinário, lactato, presença de diferencial de temperatura central-periférica, tempo de enchimento capilar e escore de moteamento – avaliados ao longo das primeiras 48 horas de internação na UTI.

6. HIPÓTESES

Ho: A prevalência e a severidade da disfunção gastrointestinal aguda não estão associadas a parâmetros hemodinâmicos e de perfusão em pacientes com choque séptico.

H1: Existe associação entre a prevalência e a severidade da disfunção gastrointestinal aguda e parâmetros hemodinâmicos e de perfusão em pacientes com choque séptico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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 - Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Int Care Med.* 2010;36:1286–1298.
- 4- Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl 4):S9–S12.
- 5 - Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl 4):S13–S19.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - Brun-Buisson, C, Doyon, F, Carlet, J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama.* 1995;274(12):968–974
- 9 - Van Haren FMP, Sleight JW, Pickkers P, et al. Gastrintestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(5):679–694.
- 10 - Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrintestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(3):318–324.
- 11 - de Brito-Ashurst I, Preiser Ja. Diarrhea in Critically Ill Patients. *J Parenter Enter Nutr* 2016;40(7):913–923.
- 12 - Blaser AR, Malbrain MLNG, Starkopf J, et al. Gastrintestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Int Care Med.* 2012;38(3):384–394.

- 13 - Sogayar AMC, Machado FR, Rea-Neto A, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):425–434.
- 14 - 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.
- 15 - Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Int. Care Med*. 2014;40(12):1795–1815.
- 16 - Ledoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28(8):2729–2732.
- 17 - Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):43–61.
- 18 - Kanoore Edul VS, Ince C, Dubin A. What is microcirculatory shock? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(3):245–252.
- 19 - Ait-Oufella H, Bourcier S, Lehoux S, et al. Microcirculatory disorders during septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):271–275.
- 20 - 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.
- 21- 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.
- 22 - Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):2070-2072.
- 23 - Rivers E, Assunção MS, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe septic shock. *N Eng J Med* 2001;8;345(19):1368-1377.
- 24 - Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Int Care Med*. 2011;37:801–807.
- 25 - 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.

- 26 - 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.
- 27 - Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Int Care Med*, 2005; 31(10): 1316–1326.
- 28 - 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.
- 29 - Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016;22(2):152-60.
- 30 - Piton G, Gouge AL, Brulé N, 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: 948-956.
- 31 - Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, openlabel, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018;13;391(10116):133-143.
- 32 - Hu B, Sun R, Wu A, et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study. *Crit Care*. 2017;21(1):1–10.
- 33- Zhang D, Li Y, Ding L, et al. Prevalence and outcome of acute gastrointestinal injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018;97:43:e12970.
- 34 -CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Diretrizes e normas para pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em 13 de setembro de 2019.

8. ARTIGO ORIGINAL

Acute gastrointestinal failure is associated with worse hemodynamic and perfusion parameters over 48 hours after admission in septic shock patients: retrospective cohort study

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

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

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

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

d Medical 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

Corresponding authors: Tamires Mezzomo Klanovicz and Sílvia Regina Rios Vieira

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

Email address: mktami94@gmail.com; svieira@terra.com.br

Running Ahead Title: Acute gastrointestinal failure in septic shock patients

Availability of data and materials: The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: We are grateful to Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA) for the financial support.

Competing Interests: The authors declare that they have no competing interests

Funding: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – Hospital e Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA).

Authors' Contributions: **Tamires Mezzomo Klanovicz:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Resources, Visualization, Writing - review & editing. **Oellen Stuani Franzosi:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Resources, Visualization, Writing - review & editing. **Diego Silva Leite Nunes:** Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Sergio Henrique Loss:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Writing - review & editing. **Erica Batassini:** Validation, Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Eduardo Eggers Turra:** Validation, Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Cassiano Teixeira:** Conceptualization, Formal analysis, Writing - review & editing. **Silvia Regina Rios Vieira:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Supervision, Project administration, Funding acquisition, Writing - review & editing. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements: We acknowledge the financial support from Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA).

Artigo será submetido à revista Critical Care

Fator de Impacto: 6,407

Qualis CAPES: A1 (Medicina I)

Normas da revista disponíveis em: <https://ccforum.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/research>.

LIST OF ABBREVIATIONS

ACS - Abdominal Compartment syndrome

AGI – Acute gastrointestinal dysfunction

BMI- Body mass index

BP – Blood pressure

CEP – Research ethics committee

CRT – Capillary refill time

ICU – Intensive Care Unit

EN- Enteral nutrition

ESICM – European Society of Intensive Medicine

GT – Gastrointestinal tract

HCPA – Porto Alegre Clinic Hospital

HR – Heart rate

IAH- Intra Abdominal Hipertension

IAP- Intra Abdominal Pressure

MAP –Mean arterial pressure

MS – Mottling score

MV - Mechanical ventilation

RR– Respiratory rate

SAPS 3 - Simplified Acute Phisiology Score 3

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

SSC – Surviving Sepsis Campaign

TG - central-to-toe temperature gradient

UO – Urine output

WGAP- working group on abdominal problems

1 **Acute gastrointestinal failure is associated with worse hemodynamic and perfusion**
2 **parameters over 48 hours after admission in septic shock patients: retrospective**
3 **cohort study**

4 **ABSTRACT**

5 **Background:** The aim of this study was evaluated the associate of acute gastrointestinal
6 dysfunction (AGI) in the first week of admission to the Intensive Care Unit (ICU) with
7 hemodynamic and perfusion parameters in septic shock patients.

8 **Methods:** In a retrospective cohort study conducted in the ICU of a public tertiary
9 hospital, evaluations were performed in septic shock adult patients under mechanical
10 ventilation at their bedside in the first 48h of admission in the ICU (admission, H0; 12h,
11 H1; 24h, H2; 48h, H3) for mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), urine output
12 (UO), serum lactate levels, mottling score (MS), capillary refill time (CRT), central-to-
13 toe temperature gradient (TG), and noradrenaline dose. A retrospective analysis to
14 performed of acute gastrointestinal injury in the first week of ICU admission by the
15 criteria is proposed by ESICM to classify the participants into risk/dysfunction groups
16 (AGI grade I and grade II) and gastrointestinal failure groups (AGI grade III and grade
17 IV).

18 **Results:** 163 eligibility septic shock patients (63.93±14.36 years, 60.7% of male,
19 SAPS-3, 76±13) were included in the study and diagnosed with acute gastrointestinal
20 injury: 79 (48.5%) in grade I, 64 (39,3%) in grade II, 20 (12,2%) in grade III and no
21 patients presented grade IV. 143 (87.8%) of the patients presented gastrointestinal
22 risk/dysfunction (grade I and II), and 20 (12.2%) subjects were classified as a
23 gastrointestinal failure (grade III) group. MS score at 12h after admission and
24 abdominal infection site were risk factors to AGI. Gastrointestinal failure tended to be a
25 risk factor for ICU mortality when adjusted for disease severity. Furthermore,

26 gastrointestinal failure group presented higher HR and MS were verified in the ICU
27 admission and lower MAP and UO after initial resuscitation (H1). The Risk/dysfunction
28 group presented higher MAP, decreased norepinephrine dose and lower proportions of
29 patients with CRT slowed and TG at H3. The Failure group presented reductions in HR
30 at H2 and norepinephrine dose at H3.

31 **Conclusion:** Acute gastrointestinal dysfunction is frequently observed in the first week
32 of ICU admission, and gastrointestinal failure is associated with the septic shock
33 severity and worse hemodynamic and perfusion parameters in the first 48h of ICU
34 admission.

35 **Key-words:** hemodynamic; intensive care; septic shock; gastrointestinal signs and
36 symptoms.

37 **1. BACKGROUND**

38 Sepsis is a public health problem with a prevalence of 36.6 cases per 1000
39 patients/day and a mortality rate of 55.7%.(1). About 59% of patients with sepsis evolve
40 to septic shock (1). Septic shock is diagnosed through compensatory physiological
41 alterations and by their effects on tissue perfusion, which requires immediate medical
42 treatment to restore tissue circulation and perfusion (2) (3). The assessment of vital
43 functions in patients with septic shock occurs through hemodynamic, clinical and
44 biochemical parameters (3)(4). The Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines (2)
45 suggest the evaluation of heart rate (HR), blood pressure (BP), arterial oxygen
46 saturation, respiratory rate, temperature, urinary output (UO), among other invasive and
47 non-invasive parameters according to the availability of the hospital center (3). In
48 addition, pharmacological vasopressors, such as noradrenaline, is necessary to restore
49 parameters of systemic circulation and perfusion (2).

50 Changes in the circulation dynamic during the circulatory shock state are
51 necessary to maintain blood flow, nutrients, and oxygen in the vital organs (5). The
52 sympathetic nervous system promotes the reduction of blood flow in the intestinal and
53 mesenteric veins to direct the flow to the systemic circulation. In this sense, a reduction
54 in the splenic perfusion occurs for several hours, which can lead to changes in the
55 intestinal villi (5)(6). In several cases, tissue perfusion and intestinal absorption are
56 compromised even during the patient's resuscitation phase. (7). In this context, the low
57 gastrointestinal perfusion may represent a failure marker in the shock resuscitation (8).
58 Also, prolonged low gastrointestinal perfusion is associated with a worsening of the
59 inflammatory condition and can progress to events of non-occlusive mesenteric
60 ischemia (6).

61 In 2012 the group working on abdominal problems of the European Society of
62 Intensive Medicine (WGAP-ESICM) proposed a set of definitions for gastrointestinal
63 signs and symptoms and a classification for acute gastrointestinal dysfunction (AGI) in
64 critically ill patients (7). The AGI severity definition can contribute to the understanding
65 of persistent clinical signs and symptoms in critically ill patients and assist in the
66 management of complications (7).

67 This study aimed evaluated the association of acute gastrointestinal dysfunction
68 (AGI) in the first week of admission to the Intensive Care Unit (ICU) with
69 hemodynamic and perfusion parameters in septic shock patients. The study hypotheses
70 were a) the severity of AGI is associated with macro and microcirculation parameters in
71 patients with septic shock over 48 hours of ICU stay; b) the severity of AGI is
72 associated with worse clinical outcomes.

73 **2. METHODS**

74 *2.1 Ethics Statement and study patients*

75 This is a retrospective cohort study conducted at the ICU of Hospital de
76 Clínicas de Porto Alegre (HCPA, Porto Alegre / Brazil). STROBE guidelines were used
77 to report results (9). Patients were recruited from the septic shock cohort research
78 approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre
79 (CEP-HCPA, protocol 16-0571). This study followed the Helsinki Declaration ethics
80 recommendations. Informed consent was obtained from legal guardians for patients
81 after the procedures were explained.

82 The cohort included adult patients (age > 18 years) admitted for septic shock to
83 the HCPA ICU using mechanical ventilation (MV) and vasopressor at admission and
84 who remained in the ICU for 48 hours during January 2017 and May 2019. The
85 diagnosis of septic shock was according to clinical criteria following the guidelines of
86 the Surviving Sepsis Campaign (SSC) (2). Gastrointestinal symptomatology data were
87 retrieved retrospectively from the patients' physical and electronic medical records. The
88 inclusion of patients was carried out consecutively. Exclusion criteria were changes in
89 the skin that made it impossible to assess the mottling score (MS) (i.e. supracondylar
90 amputation, skin rash, black skin), imminent death predicted by the medical team and
91 comfort measures defined on admission to the ICU. Patients who had gastrointestinal
92 disorders and / or diseases prior to hospitalization (eg, Crohn's disease, ulcerative colitis
93 and short bowel syndrome) were also excluded from the study.

94 *2.2 Study variables*

95 Clinical and sociodemographic data were collected from patients' electronic
96 medical records upon admission to the unit. Variables included age, gender, weight,
97 height, primary infection site, disease severity (SOFA score on admission and 12 h and
98 SAPS-3 score on the first day), length of stay in the ICU and hospital, MV time, and
99 mortality in the ICU and hospital. Body mass index (BMI) was calculated from weight
100 and height data and was classified according to age (10) (11). Clinical outcomes
101 included ICU and hospital mortality, length of stay in the ICU and hospital, and days on
102 MV.

103 The prospective hemodynamic evaluation included mean arterial pressure
104 (MAP, mmHg; < 65 mmHg, hypotension), HR (bpm; > 120 bpm, tachycardia), UO
105 (mL/kg/hr; oliguria, < 0,5 mL/kg/h), lactate levels (mmol/L; hyperlactatemia, > 2
106 mmol/L), noradrenaline dose (mcg/kg/min), mottling score (MS) (12), capillary refilling
107 time (CRT) and central-to-toe temperature gradient (TG) at admission (H0), after 12h
108 (H1), 24h (H2) and 48h (H3). MAP, HR, and UO at H1 data were analyzed from the
109 patient's monitor or the vital sign document. UO was collected from the urinary
110 catheter. Both arterial and venous lactate were obtained from patient records when
111 available.

112 Skin perfusion was evaluated by MS. MS is a semi-quantitative clinical
113 bedside assessment of mottling around the knee, quantifying mottling on a 6-degree
114 scale that ranges from 0 to 5 (12). A score of 0 indicates no mottling; 1 indicates modest
115 mottling (coin sized) at the center of the knee; 2 indicates a moderate area that does not
116 exceed the upper edge of the kneecap; 3 indicates a mild area that does not exceed the
117 middle thigh; 4 indicates a severe area that does not exceed the fold of the groin; 5

118 indicates an extremely severe area that exceeds the fold of the groin (15). Good intra-
119 and inter-observer agreement was found by the authors (Fleiss $k = 0.87$) (12).

120 CRT was measured through a qualitative analysis at bedside after direct
121 pressure was applied to cause blanching. The CRT threshold was <3 s or ≥ 3 s (14).
122 Subjective central-to-toe TG was assessed by physical examination and classified as
123 present or absent (14).

124 We retrospectively evaluated AGI through the application WGAP-ESICM
125 working group criteria using the physical and electronic medical records of patients.
126 The AGI criteria were: vomiting (any visible regurgitation of gastric content), gastric
127 residue (> 1000 mL in 24 hours), gastric residue (>1000 mL in 24 hours), diarrhea (3 or
128 more episodes of liquid stools or > 250 mL/day), gastrointestinal bleeding (any
129 occurrence evidenced in vomiting, gastric aspiration or feces), paralytic ileum (no feces
130 for three or more days), abdominal distention (described in the medical record dilation
131 of the colon or small intestine and confirmed by radiography or abdominal
132 tomography), diet intolerance (<20 kcal/72h assessed by the prescribed x infused diet
133 volume), abnormal RHA (absence or excessive presence of RHA on auscultation), PIA
134 and HIA.

135 The WGAP-ESICM classification indicates acute gastrointestinal dysfunction
136 on a scale of 1–4 (7). Grade 1 classification indicates risk of developing gastrointestinal
137 dysfunction; grade 2 indicates gastrointestinal dysfunction; grade 3 indicates
138 gastrointestinal failure and grade 4 indicates failure with a severe impact on organ
139 function. AGI patients with grades I or II may tolerate a certain amount of enteral
140 nutrition, but the gastrointestinal tract is unable to properly digest and absorb nutrients
141 and water. Grade III or IV AGI patients are intolerant of enteral nutrition, and the
142 gastrointestinal tract cannot digest or absorb nutrients or water in any way. For data

143 analysis and interpretation, patients who were classified as grades I and II were
144 categorized into the gastrointestinal risk / dysfunction group, while patients classified as
145 grades III and IV represent the gastrointestinal failure group.

146 *2.3 Statistical analysis*

147 Due to the absence of studies that evaluated the incidence of AGI in patients
148 with septic shock, an interim analysis was conducted with the first 30 patients included
149 in this study. The evaluation of the adequacy of the sample size for the proposed
150 objectives indicated a sample size of 151 patients considering the proportion of 0.22,
151 power of 80%, and significance of 0.05, which i. (G * Power 3.1, Netherlands).

152 Statistical analysis was performed according to the risk/dysfunction or
153 gastrointestinal failure groups. The Kolmogorov-Smirnov test analyzed the distribution
154 of the variables. The differences in hemodynamic parameters between the groups were
155 analyzed using the chi-square test with continuity correction or Fisher's exact test;
156 Student's t-test for independent samples, or the Mann-Whitney test according to the
157 distribution. Factors associated with ICU mortality were tested in univariate and
158 multivariate analysis using Poisson Regression with adjustment for SAPS-3 scores. The
159 univariate analysis assessed risk factors for gastrointestinal failure. Variables with a
160 value of $p < 0.10$ in the univariate analysis were inserted in a multivariate Poisson
161 regression model. A multiple regression selection procedure eliminated variables with
162 an output limit of $p = 0.05$.

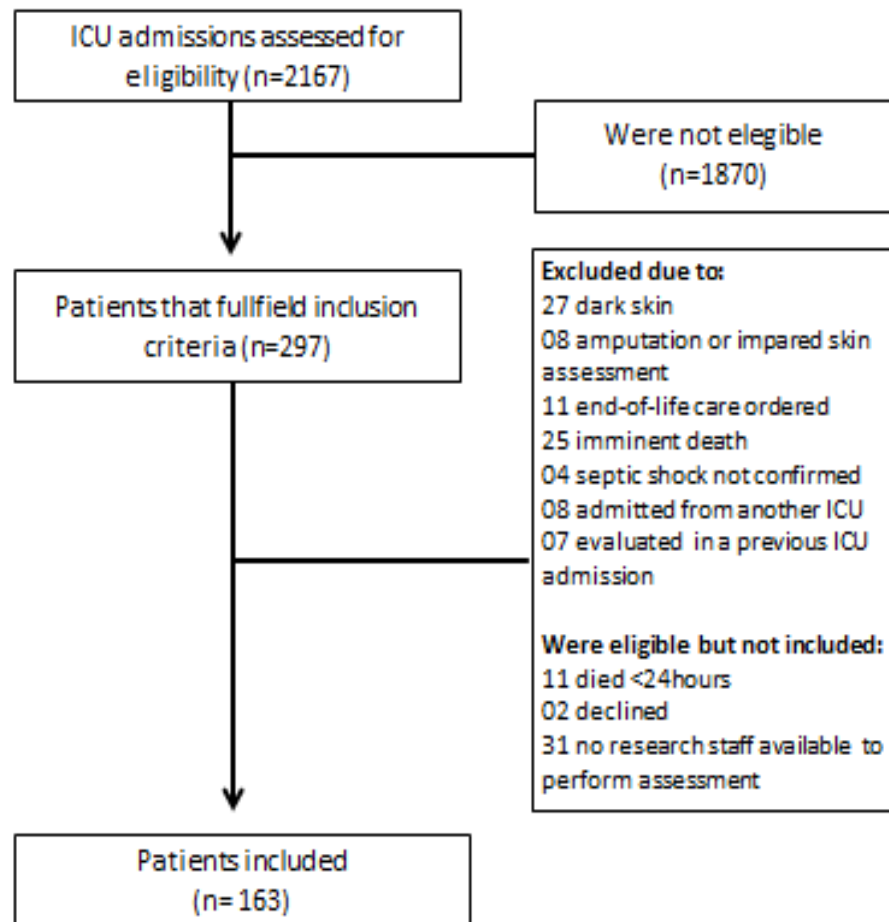
163 Hemodynamic parameters according to the severity of gastrointestinal
164 dysfunction (risk/dysfunction and failure) were evaluated over 48 hours with
165 generalized estimation equations (GEE) with gamma, normal or binomial distributions
166 and followed by the Bonferroni test adjusted for SAPS-3 and abdominal infection. Data
167 are expressed as mean \pm standard deviation or median (P25 - P75) and numbers (% of

168 the total). The differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. Statistical
169 analysis was performed using the SPSS 25.0 program.

170 **3. RESULTS**

171 *3.1 Patients characteristics*

172 During the 19 months, 2,167 ICU admissions were assessed for eligibility, 297
173 patients met the inclusion criteria. After exclusions, 163 septic shock patients were
174 included in the study (age 63.93 ± 14.36 years, 60.7% of the male and SAPS-3 76 ± 13),
175 as shown in Figure 1 the study flowchart. Inter-rater agreement for mottling score was
176 assessed at the beginning (Fleiss Kappa 0.814, 95% CI 0.752 and 0.875, $p < 0.001$) and
177 at the end of data collection (Fleiss Kappa 0.797, 95% CI 0.734 and 0.860, $p < 0.001$)
178 (13), and the results suggested good agreement.



179

180 **Figure 1.** Inclusion flowchart

181 Regarding the AGI severity, 79 (48.5%) patients were classified as grade I, 64
182 (39.3%) grade II, 20 (12.2%) grade III and no patients were classified as grade IV.
183 Table 1 shows the clinical and sociodemographic characteristics of the participants at
184 admission and in 12 hours of hospitalization, according to the severity of
185 gastrointestinal dysfunction as proposed by WGAP / ESCIM: risk/dysfunction group
186 (grades I and II) and gastrointestinal failure group (grades III and IV). According to
187 the eligibility criteria, all study participants had septic shock and needed vasoactive
188 drugs and mechanical ventilation. The respiratory infection site was more prevalent
189 (63.8%), followed by abdominal (17.8%) and urinary infections (4.9%) in the pooled
190 analysis. The gastrointestinal failure group had a higher prevalence of abdominal
191 infection site (55%, $p < 0.001$). The gastrointestinal failure group presented higher HR
192 ($p = 0.034$) and presence of mottling ($p < 0.009$) at admission and lower MAP ($p =$
193 0.017) and smaller percentage of individuals with urine output ($p = 0.044$) after initial
194 resuscitation (12 h). There were no differences between groups regarding other
195 perfusion parameters ($p > 0.05$).

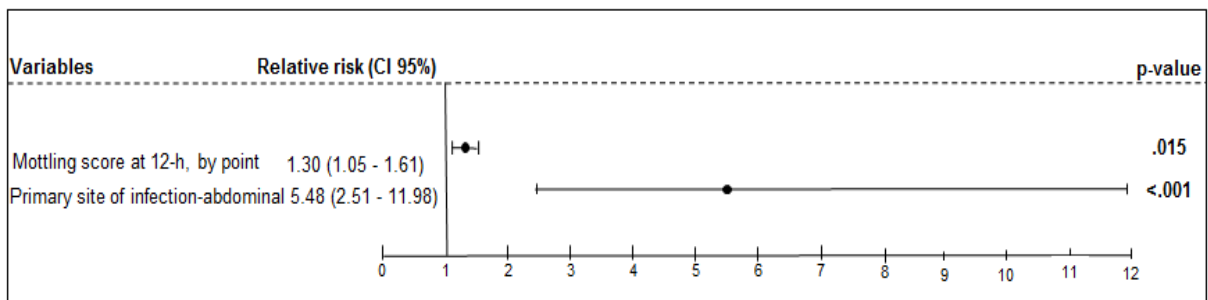
Table 1. Subject's characteristics of participants

	Overall (n=163)	Failure (n=20)	Risk/Disfunctio n (n=143)	p-value
Age, years	63.93±14.36	64.25±13.26	63.82±14.55	0.916
Sex, male	99 (60.7)	11 (55.0)	88 (61.5)	0.752
BMI, kg/m²	26.72±6.41	28.46±5.47	26.48±6.50	0.195
SOFA at admission	8±3	8±3	8±3	0.999
SOFA at 12h	8±3	8±3	8±3	0.865
SAPS-3 at day 1	76±13	72±13	74±13	0.481
HR				
At admission	100±23	110±21	98±23	0.034
At 12-h	95±21	97±18	95±21	0.675
MAP				
At admission	69±17	75±17	68±17	0.104
At 12-h	72±9	68±7	73±9	0.017
Site of infection				
Lung	104 (63.8)	7 (35.0)	97 (67.8)	
Abdomen	29 (17.8)	11 (55.0)*	18 (12.6)	0.001*
Urinary tract	8 (4.9)	0 (0.0)	8 (5.6)	
Cardiac system	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.1)	
Others	5 (3.1)	0 (0.0)	5 (3.5)	
Not described	7 (4.3)	2 (10.0)	5 (3.5)	
Motling at admission	64 (41.6)	12 (60.0)	52 (38.8)	0.009
MS at admission				
0-1	102 (66.7)	12 (60.0)	90 (67.7)	0.109
2-3	43 (28.1)	5 (25.0)	38 (28.6)	
4-5	8 (5.2)	3 (15.0)	5 (3.8)	
Motling at 12-h	61 (38.1)	10 (50.0)	51 (36.4)	0.116
MS at 12-h				
0-1	119 (74.4)	11 (55.0)	108 (77.1)	0.071
2-3	31 (19.4)	6 (30.0)	25 (17.9)	
4-5	10 (6.3)	3 (15.0)	7 (5.0)	
Vasopressor use				

At least two drugs	29 (17.8)	3 (15.0)	26 (18.2)	0.971
Two or more days	69 (47.6)	11 (57.9)	58 (46.0)	0.472
Norepinephrine				
At admission	0.18 (0.08-0.41)	0.27 (0.08-0.56)	0.17 (0.09- 0.36)	0.360
At 12-h	0.17 (0.07-0.36)	0.24 (0.06-0.62)	0.17 (0.07-0.35)	0.408
Lactate* mmol/L				
At admission	1.90 (1.20-3.30)	2.20 (1.10-3.67)	1.90 (1.30-3.30)	0.810
At 12-h	1.60 (1.10-2.50)	2.40 (1.45-4.25)	1.50 (1.10-2.40)	0.072
CRT ≥ 3s				
At admission	102 (62.6)	14 (70.0)	88 (61.5)	0.627
At 12-h	94 (57.7)	13 (65.0)	81 (56.6)	0.641
Central- to-toe TG				
At admission	106 (65)	14 (70.0)	92 (64.3)	0.805
At 12-h	91 (55.8)	12 (60.0)	79 (55.2)	0.872
Acidosis at 12-h	80 (58.4)	10 (58.8)	70 (58.3)	1.000
Arterial bicarbonate				
<25mEq/L at 12-h	108 (78.5)	13 (76.5)	95 (72.9)	1.000
UO <0.5mL/kg per h				
At 12-h	101 (62.7)	12 (60.0)	89 (63.1)	0.044

BMI - Body Index Mass; 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. * Residual Analysis

197 Risk factors for acute gastrointestinal failure identified in univariate regression
 198 were included in the Poisson multivariate regression model. After the multiple-step
 199 selection procedure (backward stepwise), the 12-hour MS (RR 1.3; 95% CI 1.05 - 1.61;
 200 $p = 0.015$) and the primary abdominal infection site (RR 5.48; 95% CI 2.51 - 11.98; p
 201 <0.001) remained associated and made up the final multivariate model. (Figure 2)
 202



203

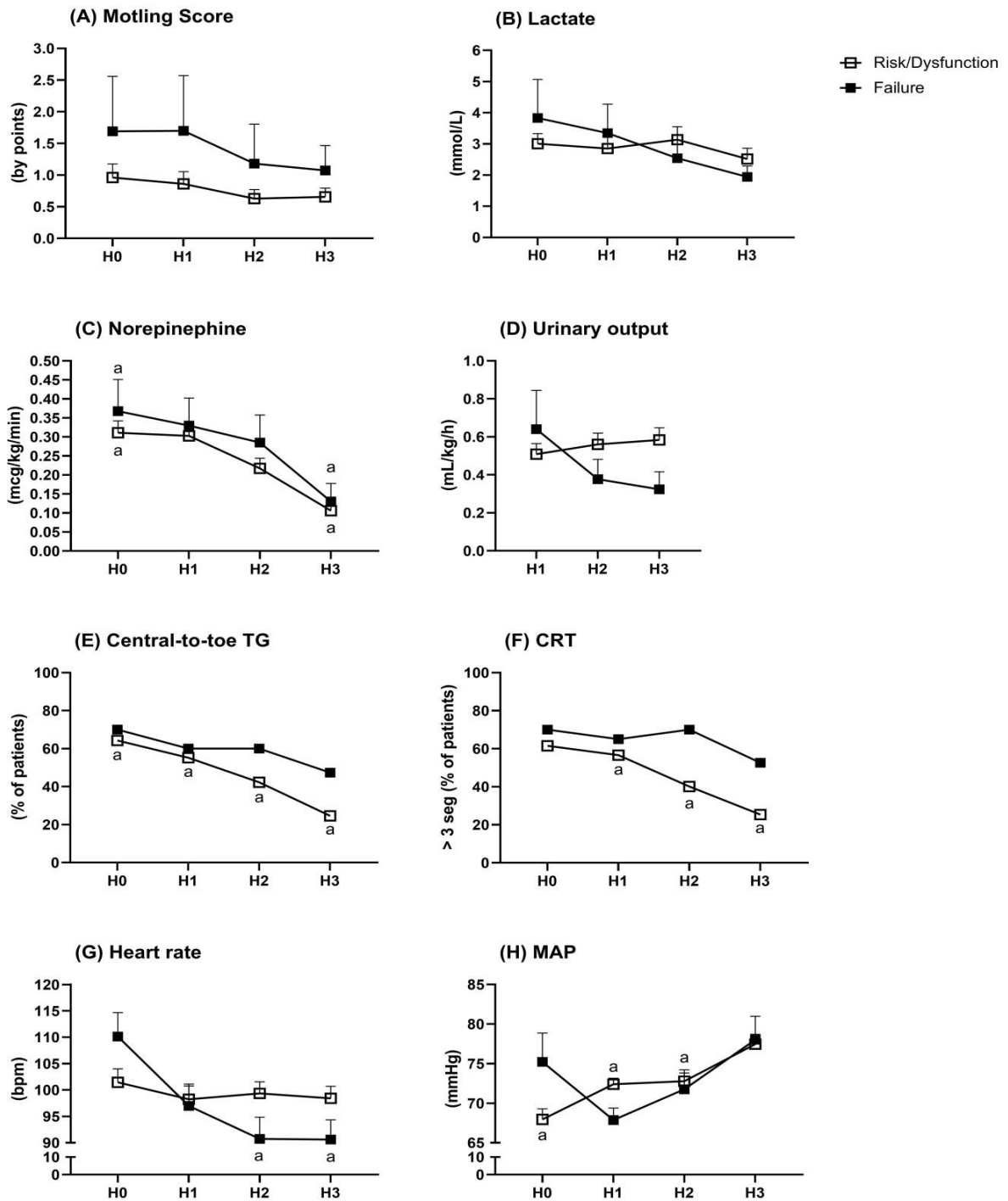
204 **Figure 2.** Risk factors for gastrointestinal failure (multivariate analysis).

205 *3.2 Hemodynamic parameters response in gastrointestinal dysfunction over the ICU*
206 *admission*

207 Figure 3 shows the variation of hemodynamic parameters during the ICU
208 admission (H0, admission; H1, 12h; H2, 24h; H3, 48h) according to gastrointestinal
209 dysfunction categories.

210 MS (Fig.3A), lactate levels (Fig.3B), norepinephrine dose (Fig.3C), UO
211 (Fig.3D), temperature differential (Fig.3E), CRT (threshold ≥ 3 s) (Fig .3F), the variation
212 of MAP (Fig.3G) and HR (Fig.3H) were analyzed in relation to the degree of
213 gastrointestinal dysfunction over 48 hours. SAPS-3 and abdominal infection site were
214 covariates in the generalized estimating equation model. The GEE analysis identified
215 that risk/dysfunction group presented improvements in MAP, norepinephrine dose, CRT
216 and TG over 48h ($p < 0.05$). The failure group presented differences only in HR and
217 norepinephrine dose during the observed time ($p < 0.05$). Regarding the between-group
218 comparison, no statistical differences were found ($p > 0.05$). MS, lactate levels and UO
219 did not showed statistical time or group effects ($p > 0.05$).

220



221

222 **Figure 3.** Variation over 48 hours of (a.) mottling score; (b.) lactate levels, (c.)
 223 norepinephrine dose; (d.) urinary output; (e.) subjective central-to-toe temperature
 224 gradient (TG); (f.) Capillary refill time (CRT) (threshold ≥ 3 seconds), (g.) heart rate,
 225 and (h.) mean arterial pressure according to AGI groups (GEE model complemented
 226 with Bonferroni adjusted to SAPS-3 score and abdominal infection).
 227 A denotes statistical difference between times ($p < 0.05$).

228 *3.3 Clinical outcomes*

229 Data on clinical outcomes for both groups are presented in table 2. There was
230 no between-groups difference for ICU mortality, hospital mortality, hospital length of
231 stay, ICU length of stay, and mechanical ventilation days ($p > 0.05$). The severity of
232 gastrointestinal dysfunction and hemodynamic factors were tested as predictors of ICU
233 mortality (Table 3). MS, lactate levels, norepinephrine dose, TG, CRT (≥ 3 seconds)
234 evaluated at H1 remained as independent predictors for ICU mortality after adjustment
235 for SAPS 3. In contrast, UO at 12h was an independent protective factor against
236 mortality in the ICU. Gastrointestinal failure tended to be a risk factor for ICU mortality
237 in the analysis adjusted for disease severity ($p = 0.053$).

Tabela 2. Clinical outcomes of participants

	Overall (n=163)	Failure (n=20)	Risk/Dysfunction (n=143)	p-value
ICU mortality	84 (51.5)	13 (65.0)	71 (49.7)	0.198
Hospital mortality	101 (62.0)	14 (70.0)	87 (60.8)	0.429
ICU length of stay, days	7 (4-14)	6 (4-12)	7 (4-15)	0.422
Hospital length of stay, days	19 (10-38)	15 (9-34)	19 (10-39)	0.464
Mechanical ventilation, days	5 (2-10)	5 (3-10)	5 (2-11)	0.856

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

Tabela 3. Factors associated with ICU mortality

Variables	Unadjusted	P-value	Adjusted*	p-value
TGI failure	1.30 (0.91-1.87)	0.144	1.37 (0.99-1.89)	0.053
Mottling score at 12h	1.16 (1.07-1.25)	<0.001	1.13 (1.05-1.22)	0.001
Lactate at 12h	1.07 (1.04-1.09)	<0.001	1.05 (1.02-1.08)	<0.001
Norepinephrine dose at 12h	2.11 (1.38-3.25)	0.001	2.00 (1.33-3.00)	0.001
MAP at 12h	0.98 (0.96-1.00)	0.102	0.98 (0.96-1.00)	0.982
HR at 12h	1.00 (0.99-1.01)	0.347	1.00 (0.99-1.01)	0.538
Urinary output at 12h	0.53 (0.34-0.83)	0.005	0.58 (0.38-0.88)	0.011
CRT at 12h \geq3 seconds	1.64 (1.16-2.30)	0.005	1.58 (1.13-2.20)	0.007
Central- to-toe TG at 12h	1.42 (1.03-1.96)	0.031	1.41 (1.04-1.93)	0.027

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

241 4. DISCUSSION

242 This study evaluated the association of the acute gastrointestinal dysfunction
243 (AGI) in the first week of admission to the Intensive Care Unit (ICU) with
244 hemodynamic and perfusion parameters in septic shock patients. The main results of
245 this study indicate that a) gastrointestinal dysfunction is frequent in patients with septic
246 shock; b) patients with gastrointestinal failure present a higher incidence of abdominal
247 site infection and disease severity; c) the gastrointestinal failure group had higher HR
248 and MS in ICU admission and lower values of MAP and oliguria after initial
249 resuscitation (12 h, H1); d) MS, lactate, norepinephrine dose, temperature differential,
250 and CRT were independent predictors for ICU mortality; e) MS after initial
251 resuscitation and the primary site of abdominal infection were risk factors for
252 gastrointestinal failure; f) Significant changes in MAP, CRT, TG and noradrenaline
253 dose were identified in the risk/dysfunction group over the 48-hour period. The failure
254 group present lower HR and norepinephrine dose after the 48-h. When the groups were
255 compared, we did not identify differences for any variable; g) gastrointestinal failure
256 presented a tendency to be a risk factor for ICU mortality.

257 The dysfunction in the gastrointestinal system occurs when the system loses
258 the ability to perform its physiological functions properly, such as digestion and the
259 absorption of nutrients. Furthermore, gastrointestinal dysfunction induces microbial
260 translocation to the peripheral blood and increases the frequency of diarrhea and
261 vomiting (6)(7). We identified a higher prevalence of individuals with gastrointestinal
262 failure associated with the site of abdominal infection. On the other hand, AGI can also
263 be developed as an indirect consequence in patients with shock in the post-
264 hemodynamic resuscitation period due to critical illnesses (7). A Chinese study
265 evaluated the severity of AGI in 282 critically ill patients in a primary hospital, where

266 they observed a prevalence of secondary grade I gastrointestinal dysfunction of 29.1%,
267 grade II of 59.9%, grade III of 7.7% and grade IV of 3.3%(15). Our data of the first
268 week of ICU admission identified similar proportions of AGI grade III, higher
269 proportion of grade I and lower proportions of grade II and grade IV of AGI in septic
270 shock. It was possible that septic shock inclusion criteria and gastrointestinal disease
271 exclusion (i.e., primary gastrointestinal dysfunction) may explain the differences of the
272 AGI prevalence observed between studies.

273 In our study, patients with greater severity of gastrointestinal dysfunction
274 (grades III) had a higher prevalence of MS at ICU admission. Associations between the
275 impaired perfusion in the intestine and skin tissues may occur due to the higher
276 sympathetic stimulation observed during circulatory shock. Sympathetic stimulation
277 during septic shock promotes constriction in the intestine and mesenteric veins,
278 reducing splenic blood flow for a few hours (6). In a pilot study, Brunauer and
279 coworkers (16) showed a positive correlation of the MS with the pulsatility index
280 measured in the kidneys, indicating that the low peripheral tissue perfusion impacts the
281 functioning of the organ. In this sense, MS is a useful clinical measure for the
282 identification of disorders in the microcirculation.

283 The use of microcirculation parameters and clinical signs at the bedside, such
284 as CRT, skin mottling, and skin temperature gradient, for the evaluation of patients with
285 septic shock, have been recommended due to being quick and easy to perform in the
286 ICU (17). We identified that MS, lactate, norepinephrine dose, temperature differential,
287 and CRT were considered predictors of ICU mortality in septic shock patients. Dumas e
288 et al (18) reported that MS is a good predictor of mortality independent of the type and
289 dose of vasopressor in septic shock patients. Previous data identified an association
290 between CRT in the first 8 hours with lower organic dysfunction in 72 hours, without

291 association with lower mortality at 28 days. Like our study, AGI has a strong
292 association with mortality in critically ill patients in large-scale cohort studies. Reintam
293 and coworkers (19) showed that a higher number of gastrointestinal dysfunction
294 symptoms in the first week of ICU admission are the main risks for mortality after 28
295 days of admission. Thus, the literature suggests that gastrointestinal changes are
296 frequent in critically ill patients, and its assessment can become a resource in the
297 hospital routine.

298 This study also evaluated the association between AGI with macro and
299 microcirculation parameters in patients with septic shock within 48 hours after ICU
300 admission. We identified that MAP, HR, CRT, temperature, lactate, and norepinephrine
301 showed significant between-groups changes over the observed time. HR and MAP are
302 essential parameters in monitoring systemic circulation, and their normalization aims to
303 maintain adequate perfusion pressure. Peripheral vascular morphology and arterial
304 pressure change the HR response through stimulation of sympathetic activity (20).
305 Decreases in MAP induce loss of tissue blood flow self-regulation, and tissue perfusion
306 becomes directly dependent on the blood pressure levels (21). Interestingly, both groups
307 presented elevated MAP values at admission, and it was observed that the
308 risk/dysfunction group showed improvement in MAP levels in 24 hours and 48 hours,
309 although the failure group recovered later (only in 48 hours). Interestingly, CRT showed
310 a similar response to MAP over 48 hours, suggesting a relationship in the late recovery
311 of macro and microcirculation parameters in patients with gastrointestinal failure.

312 Mancl & Muzevich (2012) (22) evaluated the tolerance (absence of gastric
313 residues > 300mL, vomiting, positive abdominal image, and evidence of
314 ischemia/intestinal perforation) and safety in the enteral nutrition (EN) offer in patients
315 who received intravenous vasopressor therapy. The authors found an inverse dose-

316 response relationship between the maximum dose of norepinephrine and the tolerance
317 of EN (0.157mcg / kg/min for patients who tolerated EN vs. 0.23mcg / kg/min, $p =$
318 0.0042). In fact, our data are in line with previous literature results, since patients who
319 had intestinal failure required a higher dose of norepinephrine (~ 0.1mcg / kg / min) on
320 admission, despite not being statistically significant.

321 Reduction in serum lactate denotes an attenuation in tissue hypoxia with
322 implications for the mortality of patients with septic shock (2). In addition, the literature
323 shows an association between high lactate levels and EN intolerance (23). In our
324 analysis, the Bonferroni post-test did not identify statistically significant differences
325 between the lactate levels of the groups categorized by the severity of gastrointestinal
326 dysfunction, although clinically the lactate levels were higher than the reference values -
327 both at admission and after 12h initial resuscitation - in the gastrointestinal failure
328 group. Thus, the association between lactate levels and AGI still needs to be further
329 investigated, using cohorts of critical patients with a larger sample size.

330 This study is the first to assess the association of hemodynamic parameters
331 and AGI in patients with septic shock and their relationship with outcomes in the ICU.
332 However, this study is not free of limitations. First, the characteristics of our study, such
333 as the single-center project in a mixed ICU and the inclusion criteria, makes our study
334 sample very selective. Thus, it may be possible that patients with the worst perfusion
335 parameters and with severe illness were not evaluated. Also, to evaluate mottling,
336 exclusion criteria included patients with dark skin, amputations, or skin changes (for
337 example, rashes). These criteria hamper the generalization of results to these subgroups.
338 Skin spots were evaluated by different researchers. In daily practice, the members of the
339 intensive care teams were composed by several professionals, and all members of the
340 ICU should be trained to assess the perfusion parameters of the tissue at bedside.

341 However, to minimize the potential bias, we assessed the agreement between evaluators
342 at the beginning and the end of data collection and found good agreement. Skin
343 temperature gradient is another subjective measure assessed by physical examination
344 due to the unavailability of non-invasive devices of skin temperature in the ICU in
345 which the study took place. Finally, despite the WPAG-ESICM criteria adopted in the
346 study, the evaluation of gastrointestinal symptoms is subjective in the clinical practice,
347 which may add some limitations to the definitions of gastrointestinal dysfunction.

348 **5. CONCLUSION**

349 Our data suggest that acute gastrointestinal dysfunction is prevalent during the
350 first week of ICU admission, and gastrointestinal failure is associated with disease
351 severity and worse hemodynamic and perfusion parameters in the 48 hours after ICU
352 admission in patients with septic shock. Furthermore, we hope to assist health teams to
353 consider gastrointestinal dysfunction as a relevant and prevalent condition in septic
354 shock. However, further studies are needed to support these results.

355

356 **REFERENCES**

- 357 1. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa
358 JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis
359 PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *Lancet*
360 *Infect Dis.* 2017;17(11):1180–9.
- 361 2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al.
362 *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis*
363 *and Septic Shock: 2016.* Vol. 45, *Critical Care Medicine.* 2017. 486–552 p. doi:
364 10.1007/s00134-017-4683-
- 365 3. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al.
366 *Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring.* Task force of the
367 *European Society of Intensive Care Medicine.* *Intensive Care Med.*
368 2014;40(12):1795–815.
- 369 4. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9(SUPPL.
370 4):13–9.
- 371 5. Kanoore Edul VS, Ince C, Dubin A. What is microcirculatory shock? *Curr Opin*
372 *Crit Care.* 2015;21(3):245–52.
- 373 6. Van Haren FMP, Sleight JW, Pickkers P, Van Der Hoeven JG. Gastrointestinal
374 perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(5):679–94.
- 375 7. Blaser AR, Malbrain MLNG, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, et
376 al. Gastrointestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions
377 and management. Recommendations of the ESICM Working Group on
378 Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):384–94.
- 379 8. Brun, -Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., Dellamonica, P., Gouin F., Lepoutre.,
380 A., Mercier, J-C., Offenstadt, G., Regnier B. Incidence, Risk Factors, and
381 Outcome of Severe in Adults Incidence , Risk Factors , and Outcome Sepsis and
382 Septic Shock. *Jama.* 1995;274(12):968–74.
- 383 9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP.
384 *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

- 385 (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.*
386 2007;4(10):1623–7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
- 387 10. World health organization (WHO). Global Database on Body Mass Index. BMI
388 classification. 2006. Available in
389 <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>.
- 390 11. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.*
391 1994;21(1):55–67.
- 392 12. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al.
393 Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.*
394 2011;37(5):801–7. doi: 0.1007/s00134-011-2163-y
- 395 13. Franzosi OS, Nunes DSL, Klanovicz TM, Loss SH, Batassini É, Turra EE, et al.
396 Hemodynamic and skin perfusion is associated with successful enteral nutrition
397 therapy in septic shock patients. *Clin Nutr.* 2020. doi:
398 10.1016/j.clnu.2020.03.033.
- 399 14. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive*
400 *Care Med.* 2005;31(10):1316–26. doi: 10.1007/s00134-005-2790-2.
- 401 15. Zhang D, Fu R, Li Y, Li H, Li Y, Li H. Comparison of the clinical characteristics
402 and prognosis of primary versus secondary acute gastrointestinal injury in
403 critically ill patients. *J Intensive Care.* 2017;5(1):1–5.
- 404 16. Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, Gradwohl-Matis I, Dankl D, Bakker J, et al.
405 Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic
406 shock: A pilot study. *J Crit Care.* 2016;35.
- 407 17. Misango D, Pattnaik R, Baker T, Dünser MW, Dondorp AM, Schultz MJ.
408 Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-
409 limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2017;111(11):483–9. doi:
410 10.1093/trstmh/try007
- 411 18. Dumas G, Lavillegrand JR, Joffre J, Bigé N, De-Moura EB, Baudel JL, et al.
412 Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients

- 413 whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care*.
414 2019;23(1):1–9. doi: 0.1186/s13054-019-2496-4.
- 415 19. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in
416 intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(3):318–24.
- 417 20. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*
418 [Internet].2018;34(1):43–61. Available from:
419 <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.005>
- 420 21. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on
421 tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2729–32.
- 422 22. Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and safety of enteral nutrition in critically
423 ILL patients receiving intravenous vasopressor therapy. *J Parenter Enter Nutr*.
424 2013;37(5):641–51. doi: 10.1177/0148607112470460.
- 425 23. Merchan C, Altshuler D, Aberle C, Papadopoulos J, Schwartz D Tolerability of
426 Enteral Nutrition in Mechanically Ventilated Patients with Septic Shock Who
427 Require Vasopressors. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2017;32(9):540–6. doi:
428 0.1177/0885066616656799.
- 429

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando as complexas relações e a associação da disfunção gastrointestinal aguda sobre os parâmetros hemodinâmicos em pacientes com choque séptico internados em UTI, as principais conclusões dessa dissertação são:

a) Pacientes identificados no grupo falência gastrointestinal apresentaram maiores prevalência de moteamento na admissão e infecção de sítio abdominal;

b) Os parâmetros hemodinâmicos EM, lactato, dose de noraepinefrina, diferencial de temperatura e TEC foram considerados preditores independentes para mortalidade na UTI;

c) A falência gastrointestinal apresentou uma tendência à maior mortalidade em UTI;

d) O parâmetro hemodinâmico EM e o sítio primário de infecção abdominal foram associados com a disfunção gastrointestinal aguda;

e) Modificações significativas nos parâmetros hemodinâmicos PAM, FC, TEC, diferencial de temperatura, nível de lactato e dose de noradrenalina ocorreram ao longo do período de 48 horas nos grupos de disfunção gastrointestinal e de falência gastrointestinal, sendo que, foram identificadas diferenças entre os grupos nas curvas de PAM, FC e nível de lactato ao longo do tempo.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

Neste estudo avaliamos a associação entre parâmetros hemodinâmicos e de perfusão tecidual e a disfunção gastrointestinal aguda em pacientes com choque séptico. Uma vez que existe uma importante relação entre a terapia nutricional e o TGI, a disfunção gastrointestinal aguda impacta na tolerância à dieta. Acreditamos que estudos que relacionem a disfunção gastrointestinal aguda e a terapia nutricional em paciente com choque séptico são necessários para melhor elucidar esta área de estudo. Em adição, a mensuração de marcadores biológicos pode ser uma importante ferramenta para determinar a disfunção gastrointestinal aguda, através de marcadores de translocação microbiana, aspectos inflamatórios, de dano tecidual e parâmetros bioquímicos.

Considerando o modelo de avaliação da disfunção gastrointestinal aguda a partir do critério da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva, acreditamos que avaliar objetivamente e se possível, à beira do leito, os sinais e sintomas gastrointestinais, pode tornar os dados mais robustos.

Por fim, estudos multicêntricos são necessários para que possamos avaliar o impacto da disfunção gastrointestinal aguda em outras populações de pacientes críticos.

11. ANEXOS

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO CEP

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: Silvia 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

Continuação do Parecer: 3.134.962

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

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

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_Ajusi130417.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

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 ()
Adm hosp:	Adm UTI:	Alta hosp:	Alta UTI:	iVM:	fVM:
SOFA (0h):	SOFA (12h):	SAPSIII	Hora Óbito :	Hora Alta :	
Sítio primário infecção:			Hora adm. UTI:	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				

APÊNDICE B – INSTRUMENTO PARA COLETA DOS DADOS – DGA

Avaliação de Disfunção Gastrintestinal Aguda (WGAP-ESICM)								
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Observação:
Náuseas/Vômitos:								
RHA-:								
Gastroparesia (ml):								
Diarréia:								
HIA (mmHg):								
Sangue fezes:								
Intolerância dieta (<20 kcal/ml)								
Paralisia Intestinal:								
Isquemia Intestinal:								
Síndr. Olgivie:								
SCA:								

12. STROBE STATEMENT ARTIGO

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	40-41
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	40-41
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	42
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	42
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	42
		(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	43-45
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	43-45
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	45

Study size	10	Explain how the study size was arrived at	45
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	45
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	45-46
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	--
		(c) Explain how missing data were addressed	46
		(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	47
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	47
		(c) Consider use of a flow diagram	47- Fig.1
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Table1
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Table 1
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	47
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	NA

		variables were categorized	
		(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	57
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	60-61
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	57-61
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	57-61
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>.