

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL E DIAGNÓSTICO DE SEPSE OU
MORTE CAUSADA POR SEPSE EM ADULTOS E IDOSOS HOSPITALIZADOS**

BRUNA PAES LEMES FREITAS

UBERLÂNDIA, MG

2024

BRUNA PAES LEMES FREITAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL E DIAGNÓSTICO DE SEPSE OU
MORTE CAUSADA POR SEPSE EM ADULTOS E IDOSOS HOSPITALIZADOS**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pósgraduação em Ciências da Saúde da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Uberlândia, como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Ciências da
Saúde.**

Área de concentração: Ciências da Saúde.

**Orientadora: Profa. Dra. Geórgia das Graças
Pena**

UBERLÂNDIA, MG

2024

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F866
2024

Freitas, Bruna Paes Lemes, 1997-
Associação entre estado nutricional e diagnóstico de
sepse ou morte causada por sepse em adultos e idosos
hospitalizados [recurso eletrônico] / Bruna Paes Lemes
Freitas. - 2024.

Orientadora: Geórgia Das Graças Pena.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2024.205>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Pena, Geórgia Das Graças,
1980-, (Orient.). II. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. III.
Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

FOLHA DE APROVAÇÃO

Bruna Paes Lemes Freitas

Associação entre estado nutricional e diagnóstico de sepse ou morte causada por sepse em adultos e idosos hospitalizados

Presidente da banca (orientador): Profa. Dra. Geórgia das Graças Pena

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Profa. Dra. Barbara Perez Vogt

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Prof. Dra. Heitor Bernardes Pereira Delfino

Instituição: Centro Universitário Una



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Profissional

Av. Amazonas esquina com Rua Acre, S/N, Bloco 2E, Sala 210 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902

Telefone: (34) 3225-8628 - ppcsa@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Profissional				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional Nº 02/PPGPCS				
Data:	29.02.2024	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	16:00
Matrícula do Discente:	12212PSC002				
Nome do Discente:	Bruna Paes Lemes Freitas				
Título do Trabalho:	Associação entre estado nutricional e diagnóstico de sepse ou morte causada por sepse em adultos e idosos hospitalizados				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	PROMOÇÃO DA SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Nutrição Clínica e Desfechos Hospitalares Negativos				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RnP, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Heitor Bernardes Pereira Delfino (UNA), Barbara Perez Vogt (UFU) e Geórgia das Graças Pena (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Geórgia das Graças Pena, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Heitor Bernardes Pereira Delfino, Usuário Externo**, em 29/02/2024, às 15:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Barbara Perez Vogt, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/02/2024, às 15:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Geórgia das Graças Pena, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/02/2024, às 16:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5226358** e o código CRC **8E8FDE5F**.

AGRADECIMENTOS

Aos meus **pais** por sempre me proporcionarem a oportunidade de estudar e investir na minha carreira e todo apoio durante a realização deste trabalho;

Aos meus **irmãos e familiares** por me acompanharem e ajudar durante essa trajetória;

Ao meu **noivo** por compartilhar desse sonho comigo, cujo o suporte foi fundamental durante todo o processo;

À **Prof. Dra. Geórgia das Graças Pena**, minha orientadora, pela manifestação incondicional de apoio e disponibilidade, pela compreensão nos momentos mais complicados, pelo estímulo e por todos os aconselhamentos durante estes anos. Você é um exemplo profissional para mim a quem devo grande parte de todo o meu conhecimento. Muito obrigada por toda parceria e confiança.

À **Dra. Nayara Cristina da Silva** e **Dra. Letícia Martins Okada** por todo auxílio e disponibilidade durante toda a elaboração do trabalho;

Ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPCSA/UFU)**, **professores e secretárias**, que contribuíram para a concretização deste trabalho e realização deste sonho.

RESUMO

Introdução: A sepse é definida como uma resposta desregulada do hospedeiro à uma infecção. Atualmente é reconhecida como um problema de saúde pública, sendo considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados. Ainda não é muito bem esclarecida a associação do estado nutricional com o diagnóstico ou com morte causada por sepse. **Objetivo:** Investigar a associação entre estado nutricional com diagnóstico de sepse, e com morte causada por sepse em adultos e idosos hospitalizados, explorando o efeito de mediadores. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva de base documental, incluindo prontuários de pacientes adultos e idosos internados entre 01 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2016. Foram incluídos todos os pacientes com dados clínicos, exames bioquímicos e de estado nutricional completos disponíveis no banco de dados eletrônico. Foram considerados desvios do estado nutricional pacientes com baixo peso e excesso de peso, classificados de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC). Para avaliar a associação entre os desvios do estado nutricional e o diagnóstico e morte por sepse foram realizadas análises mediacionais baseadas no método KHB proposto por Karlson, Holm e Breen utilizando como mediador o tempo de internação hospitalar, multimorbidade e exames bioquímicos. **Resultados:** Dos 1.445 pacientes incluídos, considerando os desvios nutricionais, 26,9% foram classificados com desnutrição e 33,4% com excesso de peso. A frequência de diagnóstico de sepse foi de 6,6% e de morte por sepse foi 3,3%. Para aqueles pacientes classificados com desnutrição, foi encontrado um percentual de mediação de 51,82% na associação (de risco) com o diagnóstico de sepse. Não houve associação significativa entre desnutrição e morte causada por sepse na população avaliada. Em relação aos pacientes classificados com excesso de peso foi encontrado um percentual de mediação de 14% na associação (de proteção) com o diagnóstico de sepse, mas esse efeito explicou parcialmente o efeito total, pois o efeito direto também foi significativo. Além disso, pacientes com excesso de peso também apresentaram menor risco de virem a óbito por sepse, mas essa associação não se deu através dos mediadores deste estudo. **Conclusão:** A desnutrição teve uma associação de risco com o diagnóstico de sepse, enquanto o excesso de peso apresentou uma associação de proteção com o diagnóstico e morte por sepse. Pacientes com desnutrição apresentam maior risco de sepse com alto percentual de mediação, o contrário do excesso de peso, que demonstrou baixo percentual de mediação para sepse e morte por sepse, diminuindo a ocorrência destes desfechos. Esses achados mostram a importância de identificar o estado nutricional de pacientes hospitalizados e dessa forma reconhecer pacientes de risco e realizar as intervenções necessárias, reduzindo a frequência e mortalidade por sepse.

Palavras chaves: estado nutricional, desnutrição, excesso de peso, sepse, mortalidade

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is defined as a dysregulated host response to an infection. It is currently recognized as a public health problem and is considered one of the main causes of morbidity and mortality in hospitalized patients. The association between nutritional status and diagnosis and death caused by sepsis is still not very well understood. **Objective:** To investigate the association between nutritional status and the diagnosis of sepsis and death caused by sepsis in hospitalized adults and elderly people, exploring the mediating effect. **Methods:** A documentary-based retrospective cohort study was carried out, including medical records of adult and elderly patients hospitalized between January 1, 2014 and December 31, 2016. All patients with clinical data, biochemical and status tests were included. complete nutritional information available in the electronic database. Deviations in nutritional status were considered to be patients with underweight and excess weight, classified according to BMI. To evaluate the association between deviations in nutritional status and diagnosis and death from sepsis, mediational analysis were carried out based on the KHB method proposed by Karlson, Holm and Breen using the length of hospital stay, multimorbidity and biochemical tests as mediators. **Results:** Of the 1,445 patients included, 26.9% were classified as malnourished and 33.4% as overweight. The frequency of sepsis diagnosis was 6.6% and death from sepsis was 3.3%. For those patients classified as malnutrition, a mediation percentage of 51.82% was found in the association (of risk) with the diagnosis of sepsis. There was no significant association between malnutrition and death caused by sepsis. In relation to patients classified as overweight, a percentage of mediation, 14%, was found in the (protective) association with the diagnosis of sepsis, but this effect explained only a part of the total effect of this association, as the direct effect was also significant. Furthermore, overweight patients also had a lower risk of dying from sepsis, but this association did not occur through the mediators of this study. **Conclusion:** Malnutrition had a risk association with the diagnosis of sepsis, while excess weight had a protective association with diagnosis and death from sepsis. Patients with malnutrition are at greater risk of sepsis with a high percentage of mediation, the opposite of being overweight, which demonstrated a low percentage of mediation for sepsis and death from sepsis, reducing the occurrence of these outcomes. These findings show the importance of identifying the nutritional status of hospitalized patients and thus recognizing patients at risk and carrying out the necessary interventions, reducing the frequency and mortality due to sepsis.

Key words: nutritional status, malnutrition, overweight, sepsis, mortality

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 1

Figura 1: Diagrama de fluxo do processo incluindo os pacientes elegíveis no estudo.....	24
Figura 2: Gráfico acíclico direcionado (DAG) para associação entre estado nutricional e o diagnóstico de sepse.....	25
Figura 3: Gráfico acíclico direcionado (DAG) para associação entre estado nutricional e a morte causada por sepse.....	26

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1: Variáveis demográficas, clínicas, hematológicas e nutricionais da população hospitalizada por diagnóstico de sepse e por motivo morte sepse.....36

Tabela 2: Análises de regressão logística da associação entre os desvios do estado nutricional e diagnóstico de sepse e morte por sepse (desfecho) com tempo de internação hospitalar, multimorbidade e exames bioquímicos como mediadores (método khb) 37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IMC: Índice de Massa Corporal

IC: Intervalo de confiança

DAG: Directed Acyclic Graph

CID: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

TIH: Duração da Permanência Hospitalar

RC: Razão de chances

RDW: Red cell distribution width

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

IL: Interleucina

SPSS: Pacote Estatístico para Ciências Sociais

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

SIH: Sistema de Informação Hospitalar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 Epidemiologia, definição e fisiopatologia da sepse e morte por sepse	13
2.2 Fatores associados à sepse e à morte por sepse.....	15
2.3 Relação entre o estado nutricional, sistema imunológico e sepse	16
2.4 Análise de mediação e sua importância para exposições interrelacionadas	18
3. OBJETIVOS.....	20
3.1 Objetivo geral	20
3.2 Objetivos específicos.....	20
4. ARTIGO 1: Associação entre estado nutricional e diagnóstico de sepse ou morte causada por sepse em adultos e idosos hospitalizados	21
5. REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

A sepse, caracterizada como uma resposta desregulada do organismo a uma infecção (BRACHT; HAFNER; WEISS, 2019), representa um desafio significativo para a saúde global (CHIU; LEGRAND, 2021). Estudos epidemiológicos têm destacado a crescente incidência da sepse nas últimas décadas, tornando-a uma das principais causas de morbidade e mortalidade em escala mundial (GOTTS; MATTHAY, 2016; HUANG; CAI; SU, 2019). A incidência da sepse varia geograficamente, porém dados recentes indicam uma prevalência alarmante, com cerca de 30 milhões de casos diagnosticados anualmente no mundo (SRZIC; ADAM; PEJAK, 2022).

A mortalidade associada à sepse continua sendo uma preocupação substancial para a saúde pública. Estudos indicam que a taxa de letalidade varia, sendo influenciada por fatores como a gravidade da infecção, resposta terapêutica precoce e presença de disfunções orgânicas (RUDD et al., 2020). Segundo dados epidemiológicos, ocorrem aproximadamente 8 milhões de mortes causadas por sepse por ano (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014).

A identificação de fatores de risco é crucial para compreender as potenciais causas da sepse. A presença de múltiplas comorbidades, idade avançada, tempo de internação prolongada e sexo feminino estão associadas ao maior risco de desenvolvimento de sepse (DE LA RICA; GILSANZ; MASEDA, 2016; SHIBATA et al., 2021). Além disso, embora não seja muito explorado na literatura, outro fator de risco importante são as alterações no estado nutricional, seja ela a desnutrição ou a obesidade, uma vez que essas alterações comprometem a homeostase do organismo e o funcionamento o sistema imunológico (ROGNE et al., 2020).

A plausibilidade biológica desta possível associação do estado nutricional com o desenvolvimento de sepse é de que essas alterações causam um impacto no sistema imunológico (ROGNE et al., 2020), prejudicando o seu funcionamento e com isso tornando o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento de infecções e, consequentemente de sepse (CHANDRA; SARCHIELLI, 1993). Em casos de desnutrição é possível observar uma redução no número e no funcionamento das células imunológicas comprometendo a habilidade de combater infecções (COHEN; DANZAKI; MACIVER, 2017a). Em relação a obesidade, que é caracterizada por um estado de inflamação crônica, está associada a uma diminuição na atividade de células imunológicas, comprometendo o funcionamento do sistema imunológico (CALDER, 2021).

Além disto, a desnutrição e a obesidade podem comprometer o tratamento de pacientes com sepse, uma vez que a diminuição da reserva energética e a inflamação exacerbada impactam na homeostase do organismo e podem contribuir para o aumento da mortalidade (TONAI et al., 2022).

Embora seja conhecido o impacto do estado nutricional no sistema imunológico, poucos estudos trazem a sua contribuição no desenvolvimento de sepse. Por esse motivo, a investigação da potencial associação dos desvios do estado nutricional e o diagnóstico de sepse se torna essencial para minimizar a incidência dessa condição clínica e, com isso, diminuir a carga sobre os serviços de saúde e as taxas de mortalidade em longo prazo.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Epidemiologia, definição e fisiopatologia da sepse e morte por sepse

A sepse é uma preocupação global de saúde pública, afetando milhões de pessoas anualmente (ESPOSITO et al., 2017). Dados epidemiológicos indicam que a incidência da sepse está em ascensão em todo o mundo, possivelmente devido ao envelhecimento da população, aumento de procedimentos invasivos, resistência antimicrobiana e melhor reconhecimento clínico da condição (DE LA RICA; GILSANZ; MASEDA, 2016; LINDE-ZWIRBLE; ANGUS, 2004). Estudos estimam que cerca de 30 milhões de casos de sepse ocorrem anualmente em todo o mundo (SRZIĆ; ADAM; PEJAK, 2022), resultando em aproximadamente 8 milhões de mortes (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014). Esses números destacam a gravidade do impacto global da sepse na saúde humana.

A sepse foi previamente definida como resposta inflamatória sistêmica (presença de dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura superior a 38°C ou menos de 36°C; frequência cardíaca superior a 90bpm; frequência respiratória maior que 20rpm ou PaCO₂ menor que 32 mmHg; contagem anormal de leucócitos [maior que 12x10³ /mL, menor que 4,0x10³ /mL, ou maior que 10% das formas imaturas]) associados à um processo infeccioso, em uma conferência realizada no ano de 1991 pela *American College of Chest Physicians (ACCP)* e a *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* (BONE et al., 1992). Em 2016 foi publicado uma nova definição para sepse realizada pela Sociedade Europeia de Medicina Intensiva e SCCM com colaboração de 19 especialistas onde foi definida como: disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada à infecção (SINGER et al., 2016).

Para que seja considerada disfunção orgânica a literatura traz ser necessário um aumento de 2 pontos ou mais na pontuação *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (LAMB DEN et al., 2019). Essa condição, destaca-se pela ativação exacerbada do sistema imunológico em resposta a agentes infecciosos, resultando em uma cascata de eventos fisiopatológicos que podem levar à disfunção orgânica e falência múltipla de órgãos podendo levar a morte (GOTTS; MATTHAY, 2016).

Embora exista na literatura a definição de sepse, cada unidade hospitalar pode possuir o seu próprio protocolo para realizar o diagnóstico da sepse dependendo dos procedimentos padronizados na unidade. No Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia existe um protocolo específico no qual é feito a abertura do protocolo de sepse ao observar sinais flogísticos de alteração de temperatura, apresentação de alterações infecciosas em ponto de sutura, em padrão respiratório que podem ser indicativos de infecções graves. A partir desse momento, o paciente é monitorado e investigações são iniciadas até achado microbiológico ser confirmado e então fecha o protocolo com o estabelecimento do diagnóstico.

A fisiopatologia da sepse inicia-se com a exposição do organismo à microrganismos patogênicos, desencadeando uma resposta imunológica desproporcional e desregulada, levando à liberação de mediadores inflamatórios e anti-inflamatórios (BHAN et al., 2016; QIU et al., 2019). Ocorre então a liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), que desencadeiam uma resposta inflamatória exacerbada (VAN DER POLL; SHANKAR-HARI; WIERSINGA, 2021). Essas citocinas contribuem para a ativação generalizada dos leucócitos e do sistema de coagulação, levando a uma resposta em cadeia que afeta negativamente a homeostase do organismo (VAN DER POLL ET AL., 2021; WIERSINGA & VAN DER POLL, 2022). Simultaneamente, ocorre uma liberação compensatória de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), na tentativa de modular a resposta inflamatória (BHAN et al., 2016). Contudo, essa resposta anti-inflamatória pode ser excessiva, contribuindo para a imunossupressão observada na fase tardia da sepse, que leva a depleção de células do sistema imunológico e alteração no funcionamento de células T e apresentadoras de antígenos o que leva a uma dificuldade no controle da infecção primária (NEDEVA, 2021).

O desequilíbrio entre as respostas pró e anti-inflamatórias, conhecido como tempestade de citocinas, resulta em danos teciduais, disfunção endotelial, extravasamento capilar e comprometimento da microcirculação, levando a uma

disfunção orgânica (GOTTS; MATTHAY, 2016). A disfunção de órgãos na sepse é multifatorial e pode envolver pulmões, coração, fígado, rins e sistema nervoso central. Casos mais graves, em que há falência de órgãos e pressão arterial perigosamente baixa, são conhecidos como choque séptico e pode levar o paciente a óbito (SHANKAR-HARI et al., 2016).

Apesar dos avanços no entendimento da sepse, há desafios persistentes na sua epidemiologia. A subnotificação e a variabilidade na definição de casos dificultam a comparação de dados entre diferentes regiões e estudos (CHIU; LEGRAND, 2021). A sensibilidade e especificidade dos critérios diagnósticos são áreas de constante debate, buscando aprimorar a precisão e a uniformidade nos registros.

Além disso, outros desafios que ainda persistem incluem a necessidade de diagnóstico precoce, desenvolvimento de terapias mais eficazes e abordagens preventivas. A pesquisa continua a ser essencial para elucidar mecanismos fisiopatológicos e identificar alvos terapêuticos promissores. A epidemiologia da sepse reflete uma realidade complexa e dinâmica. Compreender os fatores determinantes é crucial para informar estratégias de prevenção, intervenção e melhoria dos resultados clínicos.

2.2 Fatores associados à sepse e à morte por sepse

A sepse, conforme descrito no tópico anterior, é caracterizada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção, é um distúrbio clínico complexo, cuja gravidade é influenciada por uma variedade de elementos, desde características individuais até condições subjacentes (ESPOSITO et al., 2017). Compreendendo a complexidade da sepse, é fundamental analisar minuciosamente os fatores de risco associados tanto ao seu diagnóstico quanto a sua potencial letalidade.

Diversas comorbidades contribuem para a suscetibilidade à sepse. Doenças crônicas, como diabetes mellitus, insuficiência cardíaca e insuficiência renal, representam fatores de risco significativos. A presença dessas condições compromete a resposta imunológica uma vez que estão associadas a um estado de inflamação crônica de baixo grau no corpo e podem levar a uma diminuição na produção de células imunológicas ou na capacidade do organismo de produzir uma resposta imunológica adequada, dificultando a contenção eficaz da infecção primária (WANG et al., 2012). Além disso, indivíduos com comprometimento do sistema imunológico, seja devido a condições médicas, tratamentos imunossupressores ou neoplasias, apresentam maior propensão à sepse (DELLA SETA et al., 2005). A

incapacidade do organismo em montar uma resposta imune robusta permite que a infecção se dissemine rapidamente, exacerbando a condição.

O envelhecimento é um fator de risco independente para o desenvolvimento de sepse. Idosos frequentemente apresentam alterações fisiológicas que prejudicam a resposta imunológica e a capacidade de regulação da inflamação, aumentando a vulnerabilidade à sepse (HENRIKSEN et al., 2015). Além disso, um tempo de internação prolongado pode aumentar o risco de desenvolver sepse, uma vez que o paciente pode ter um sistema imunológico enfraquecido, o que torna mais difícil para o corpo combater infecções, além de ficar mais tempo exposto a organismos patogênicos presentes no ambiente hospitalar (LOKE et al., 2019; WONG et al., 2016). Embora não seja muito explorado na literatura, outro fator de risco importante para o desenvolvimento da sepse é o estado nutricional. Tanto a desnutrição quanto a obesidade desempenham funções distintas na suscetibilidade à sepse (ALWARAWRAH; KIERNAN; MACIVER, 2018). A desnutrição compromete a resposta imunológica (CHANDRA; SARCHIELLI, 1993), enquanto a obesidade, uma condição inflamatória crônica, cria um ambiente propício para infecções e inflamações sistêmicas (MILNER; BECK, 2012).

Quando se trata da mortalidade associada à sepse, diversos fatores influenciam o desfecho clínico adverso, entre eles: evolução para disfunções em órgãos vitais, como o coração, pulmões e rins, é um indicador crítico de prognóstico desfavorável; atraso no diagnóstico e tratamento e resposta inflamatória exacerbada, resultando em danos teciduais generalizados e agravando a condição (ANGUS et al., 2001; LINDE-ZWIRBLE; ANGUS, 2004; MAYR; YENDE; ANGUS, 2014). Além disso, alterações no estado nutricional, como a desnutrição e obesidade podem prejudicar a recuperação do paciente com sepse, tornando-o mais suscetível para desfechos negativos como a morte (SATO et al., 2021).

Diante disto, a abordagem abrangente da sepse deve considerar esses fatores de risco, permitindo uma identificação precoce, intervenção terapêutica eficaz e, assim, reduzir a frequência de sepse e consequentemente a taxa de mortalidade associada a essa condição clínica.

2.3 Relação entre o estado nutricional, sistema imunológico e sepse

Os desvios do estado nutricional, sendo considerado neste estudo a desnutrição e o excesso de peso, estão presentes nos pacientes hospitalizados e podem levar a várias complicações durante a internação (ROGNE et al., 2020). A

frequência de desnutrição e de obesidade em pacientes hospitalizados varia amplamente dependendo do país, do tipo de hospital e da população de pacientes em questão. Estudos mostram que a desnutrição pode afetar cerca de 20% a 50% dos pacientes hospitalizados em países desenvolvidos (ALLEPAERTS et al., 2020; BELLANTI et al., 2022). Em relação à obesidade, a frequência na população hospitalizada varia entre 17% a 24% podendo chegar a mais de 30% quando avaliado o sobrepeso (HARRIS; WRIGHT, 2021; PRESCOTT et al., 2014).

A desnutrição exerce um impacto significativo no sistema imunológico, comprometendo o funcionamento das células imunológicas e a regulação das citocinas (CUNNINGHAM-RUNDLES; MCNEELEY; MOON, 2005). A deficiência de nutrientes essenciais, como vitaminas e minerais, resulta em uma resposta imunológica prejudicada, reduzindo a produção e a atividade de células imunológicas, tais como linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas (COHEN; DANZAKI; MACIVER, 2017b). Além disso, a desnutrição está associada a uma alteração na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, como interleucina-2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), resultando em uma resposta imunológica desequilibrada (ALWARAWRAH; KIERNAN; MACIVER, 2018). Esse desequilíbrio pode predispor os indivíduos desnutridos a um maior risco de infecções, bem como a uma resposta inflamatória exacerbada, contribuindo para complicações adicionais e comprometimento da saúde imunológica geral. O comprometimento do sistema imunológico causado pela desnutrição favorece o desenvolvimento de infecções e, conseqüentemente aumentando o risco de desenvolver sepse (WEISS, 2018).

A obesidade desencadeia uma série de alterações no sistema imunológico, resultando em uma resposta inflamatória crônica (CALDER, 2021). Este estado inflamatório é mediado por um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 beta (IL-1 β), secretadas principalmente pelo tecido adiposo visceral (WEISS, 2018). Além disso, a obesidade está associada a uma diminuição na atividade de células imunológicas, como linfócitos T e células Natural Killer (NK), comprometendo a capacidade do organismo de combater infecções (SCHETZ et al., 2019). Esse desequilíbrio na regulação imunológica pode contribuir para o desenvolvimento de infecções graves e conseqüentemente aumentar o risco de desenvolver sepse (ANDERSEN; MURPHY; FERNANDEZ, 2016).

Por outro lado, a obesidade pode conferir uma certa proteção contra o desenvolvimento de sepse. Este fenômeno é atribuído, em parte, ao paradoxo da obesidade, que sugere que a obesidade pode estar associada a uma resposta imunológica atenuada durante infecções graves (TAYLOR, 2021). Isso é explicado pela liberação de citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10) e liberação de hormônios como a leptina, a partir do tecido adiposo, que podem modular a resposta imunológica através de uma modulação na proliferação e atividade das células imunes, como células T e células B além de aumentar a citotoxicidade das células NK e promover a ativação de granulócitos e macrófagos (BLASZCZAK; JALILVAND; HSUEH, 2021; PEPPER et al., 2016).

Além disso, a reserva energética aumentada em indivíduos com obesidade pode proporcionar uma fonte adicional de energia durante a doença, protegendo a perda de massa muscular durante doenças catabólicas como a sepse, contribuindo para uma melhor capacidade de resposta do organismo contra a infecção e reduzindo o risco de mortalidade (YEO et al., 2023).

Assim, a compreensão dos mecanismos pelos quais a desnutrição e a obesidade afetam o sistema imunológico é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de intervenção e tratamento e com isso reduzir o risco de desenvolver infecções graves e, consequentemente, de sepse.

2.4 Análise de mediação e sua importância para exposições interrelacionadas

A análise de mediação é uma técnica estatística utilizada para investigar os mecanismos pelos quais uma variável independente influencia uma variável dependente por meio de uma terceira variável, chamada de mediadora. Esse tipo de análise vai decompor o efeito da variável independente na variável dependente em efeito direto e indireto. O efeito direto ocorre quando uma variável independente afeta diretamente uma variável dependente, sem a mediação de outras variáveis. Por outro lado, o efeito indireto ocorre quando a relação entre a variável independente e a dependente é mediada por uma terceira variável (BREEN; KARLSON; HOLM, 2013).

A análise de mediação é frequentemente realizada por meio de técnicas estatísticas avançadas, como modelos de equações estruturais ou análise de trilha. Essas abordagens permitem não apenas testar a presença de mediação, mas também quantificar a força e a direção dos efeitos indiretos, quando existente. Esse tipo de análise é um componente crucial na compreensão da complexidade das relações interdependentes entre variáveis em contextos clínicos. A partir de um

evento complexo com múltiplos fatores interdependentes, como a sepse e a morte causada por sepse, a análise de mediação pode contribuir para a prática uma vez que através dela será possível identificar os processos causais e os caminhos pelos quais os efeitos são transmitidos, permitindo um melhor entendimento das relações entre os fatores associados a essa condição clínica (TÖNNIES et al., 2023).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a associação entre estado nutricional e o diagnóstico de sepse e morte causada por sepse em adultos e idosos hospitalizados

3.2 Objetivos específicos

- Descrever a proporção do diagnóstico de sepse e da morte causada por sepse;
- Avaliar o efeito mediador da multimorbidade, tempo de internação hospitalar e exames bioquímicos na associação entre os desvios do estado nutricional e o diagnóstico de sepse e morte por sepse.

4. ARTIGO 1: Associação entre estado nutricional e diagnóstico de sepse ou morte causada por sepse em adultos e idosos hospitalizados

ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL E DIAGNÓSTICO DE SEPSE OU MORTE CAUSADA POR SEPSE EM ADULTOS E IDOSOS HOSPITALIZADOS

ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM DIAGNÓSTICO E MORTE POR SEPSE

ASSOCIATION BETWEEN NUTRITIONAL STATUS AND DIAGNOSIS OF SEPSIS OR DEATH CAUSED BY SEPSIS IN HOSPITALIZED ADULTS AND ELDERLY PEOPLE

Autores: Bruna Paes Lemes Freitas^{1,2}, Nayara Cristina da Silva², Letícia Martins Okada², Geórgia das Graças Pena^{2*}

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

²Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil ,

BPL Freitas: ORCID: 0000-0002-6522-762 bruninhapfreitas@hotmail.com;
(34)99904-1482

NC Silva: ORCID: 0000-0003-3551-475X nayara.cristina.silva@outlook.com;
(34) 99164-3720

LM Okada: ORCID: 0000-0001-7947-2112 leticia_okada@yahoo.com.br;
(34) 99873-2406

GG Pena: ORCID: 0000-0002-0360-223X
georgia@ufu.br; (34) 98808-6900

***Autor correspondente:** Geórgia das Graças Pena, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, Endereço: Av. Pará, 1720, Campus Umuarama +55 34 3225-8584, CEP 38.405-320 Uberlândia – MG, Email: georgia@ufu.br, georgiapena@gmail.com

Contribuições:

Bruna Paes Lemes Freitas: organização de dados, realização das análises e escrita;

Nayara Cristina da Silva: coleta de dados e organização dos dados;

Letícia Martins Okada: auxílio na realização das análises estáticas;

Geórgia das Graças Pena: concepção e desenho do estudo, organização de dados, realização das análises e revisão.

Informações:

- Categoria do artigo: Original
- Área temática: Nutrição Clínica
- Quantidade total de ilustrações (tabelas, quadros e figuras): 5

- Quantidade total de palavras (de acordo com a categoria do manuscrito): 2756

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre estado nutricional e o diagnóstico de sepse e morte causada por sepse, explorando o efeito de mediadores, em adultos e idosos internados em um hospital de nível terciário. *Métodos:* Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva de base documental, por meio da inclusão de prontuários de pacientes ≥ 18 anos. Para avaliar a associação entre o estado nutricional e o diagnóstico de sepse e morte por sepse foram realizadas análises mediacionais baseada no método desenvolvido por Karlson, Holm e Breen. *Resultados:* Dos 1.445 pacientes incluídos, considerando os desvios nutricionais, 26,9% foram classificados com baixo peso e 33,4% com excesso de peso. A frequência de diagnóstico de sepse foi de 6,6% e de morte por sepse foi 3,3%. Encontramos um efeito mediador na associação do estado nutricional com o diagnóstico de sepse, com alto percentual de mediação para a desnutrição (51,82%), demonstrando efeito de risco. Para o excesso de peso, foi encontrado um percentual de mediação mais baixo (14%) com efeito protetor. Além disso, foram encontrados efeitos diretos significativos ao analisar a mediação do excesso de peso com morte causada por sepse. *Conclusão:* Os desvios do estado nutricional foram associados com o diagnóstico de sepse e morte causada por sepse. Esses achados demonstram a importância em estabelecer o diagnóstico nutricional de pacientes hospitalizados, para ajudar a identificar pacientes de risco a fim de reduzir o desenvolvimento e a mortalidade por sepse.

Palavras-chave: sepse; mortalidade; desnutrição; excesso de peso

ABSTRACT

Objective: Investigate the association between nutritional status and the diagnosis of sepsis and sepsis-related mortality, exploring the mediating effect in adults and the elderly hospitalized in a tertiary-level hospital. **Methods:** A retrospective cohort study based on documentary records, including medical records of patients over 18 years old, was conducted. Mediation analyses based on the method developed by Karlson, Holm, and Breen were performed to assess the association between nutritional status and the diagnosis of sepsis and sepsis-related mortality. **Results:** Of the 1,445 included patients, 26.9% were classified as underweight, and 33.4% as overweight. The frequency of sepsis diagnosis was 6.6%, and sepsis-related mortality was 3.3%. We found a mediating effect in the association between nutritional status and the diagnosis of sepsis, with a high mediation percentage for malnutrition (51.82%), indicating a risk effect. For overweight, a lower percentage (14%) with a protective effect was found. Additionally, significant direct effects were found when analyzing the mediation of overweight with sepsis-related mortality. **Conclusion:** Nutritional status were associated with the diagnosis of sepsis and sepsis-related mortality. These findings underscore the importance of establishing the nutritional diagnosis of hospitalized patients to help identify at-risk individuals and reduce the development and mortality from sepsis.

Keywords: sepsis; malnutrition, overweight

INTRODUÇÃO

À nível mundial, a sepse é considerada um problema de saúde pública que afeta mais de 30 milhões de pessoas por ano (1). É apontada como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados no mundo, resultando em mais de 8 milhões de mortes anualmente (2,3). Atualmente, é definida como disfunção orgânica com risco de morte causada por uma resposta desequilibrada do hospedeiro à infecção (4,5)

Os fatores de risco para o desenvolvimento da sepse ainda não foram totalmente definidos na literatura, porém está comumente associada com pessoas do sexo feminino; idade acima de 60 anos; presença de comorbidades como, insuficiência renal, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca congestiva e imunossupressão (6), além de desvios do estado nutricional, como desnutrição e obesidade (7,8). Tanto a desnutrição quanto a obesidade são citadas na literatura como potenciais fatores de risco para sepse, entretanto a associação não é muito clara.

A desnutrição e o excesso de peso podem levar a alterações em citocinas e hormônios causando uma desregulação da homeostase do organismo que pode causar prejuízos no sistema imunológico (9). A desnutrição está associada a diminuição das células imunológicas e alterações hormonais que podem levar a imunossupressão (10,11), enquanto o excesso de peso está associado a inflamação crônica devido a um aumento nas citocinas pró-inflamatórias, que promove redução de células imunológicas (12,13). As alterações imunológicas causadas pelos distúrbios do estado nutricional tornam o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento de infecções e, conseqüentemente, à sepse (14). Além disso, esses distúrbios podem impactar no tratamento de pacientes com sepse, devido às alterações fisiológicas causadas pela redução de reserva energética ou excesso de inflamação, que podem contribuir para o aumento da mortalidade (15).

A identificação precoce de fatores que possam estar relacionados com o desenvolvimento de sepse pode diminuir a carga sobre os serviços de saúde e as taxas de mortalidade em longo prazo. A hipótese do estudo é de que os desvios do estado nutricional, tanto baixo peso como excesso de peso, aumentam a chance de desenvolver sepse. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre estado nutricional e o diagnóstico de sepse e morte causada por sepse, explorando o efeito mediador, em adultos e idosos internados em um hospital de nível terciário.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva de base documental, incluindo prontuários de pacientes maiores ou igual a 18 anos internados entre 01 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2016, em um hospital universitário de nível terciário. Foram incluídos todos os pacientes com dados clínicos, exames bioquímicos e de estado nutricional completos disponíveis no banco de dados eletrônico. Foram excluídos pacientes que possuíam menos de três dias de internação com a finalidade de excluir sepse comunitária (16) e então incluir somente aqueles pacientes que a desenvolveram durante a internação; pacientes com avaliação nutricional depois do terceiro dia de internação, além de pacientes que não possuíam exames bioquímicos coletados nos três primeiros dias de internação. Foram incluídos dados de pacientes internados em todas as enfermarias de pacientes adultos, com exclusão apenas da maternidade e enfermarias pediátricas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE 11514119.5.0000.5152 e parecer nº 4.951.437).

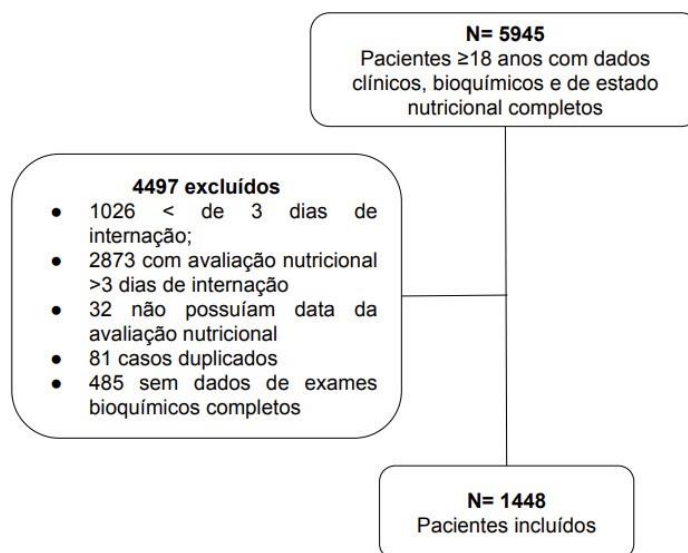


Fig. 1: Diagrama de fluxo do processo incluindo os pacientes elegíveis no estudo

As Figuras 2 e 3 apresentam um *Directed Acyclic Graph* (DAG) para a associação entre os desvios do estado nutricional – desnutrição e excesso de peso (variáveis independentes) e o diagnóstico de sepse e morte causada por sepse (variáveis dependentes), construído através da interface DAGitty (17). O DAG é uma

representação gráfica da provável estrutura causal entre as variáveis do estudo, capaz de demonstrar as causas “diretas” ou “indiretas” com relação às outras variáveis que compõem o modelo causal (17). Todas as covariáveis também foram incluídas no DAG.

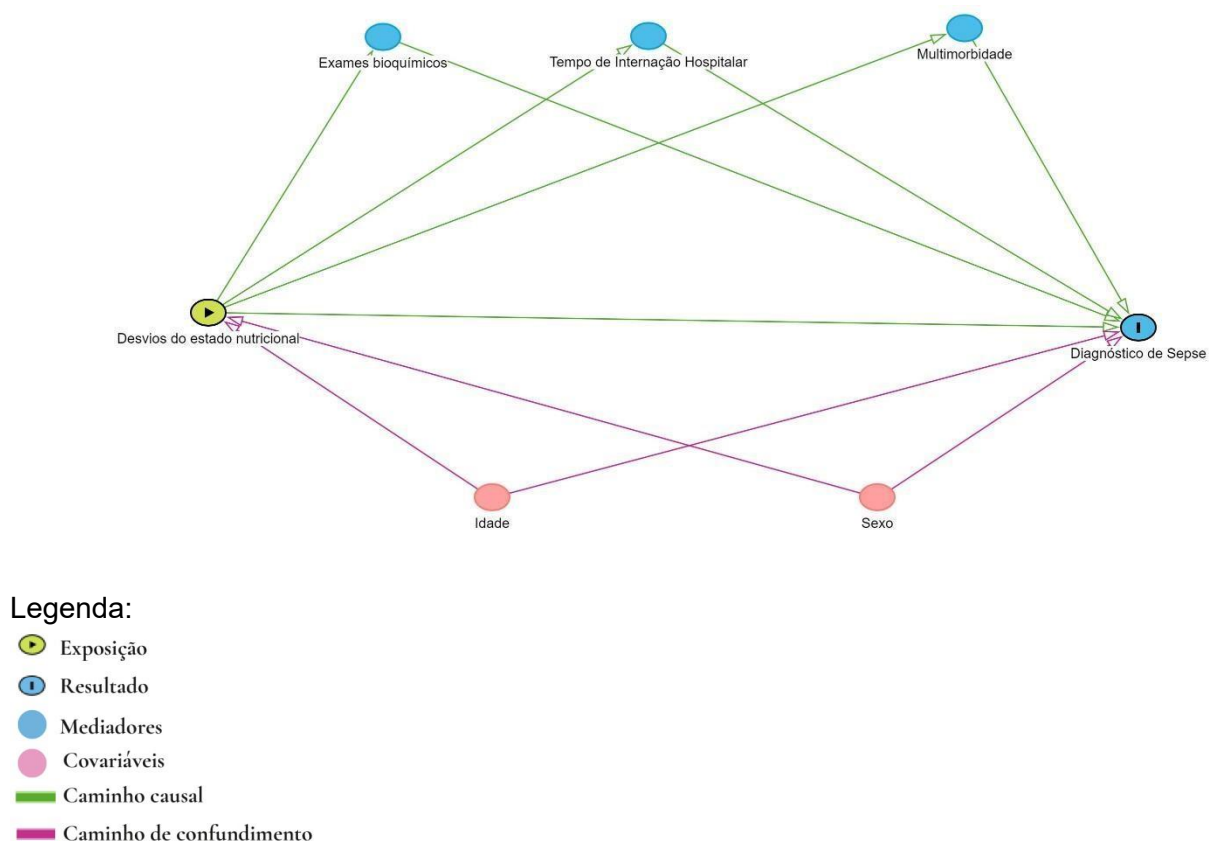
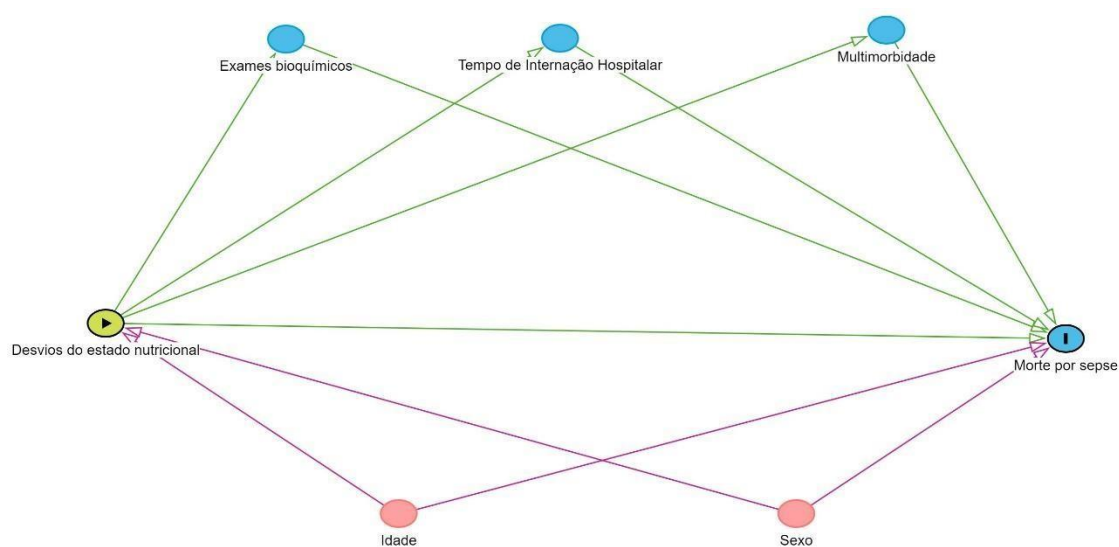


Fig. 2: *Directed Acyclic Graph (DAG)* para associação entre os desvios do estado nutricional

e o diagnóstico de sepse.



Legenda:

-  Exposição
-  Resultado
-  Mediadores
-  Covariáveis
-  Caminho causal
-  Caminho de confundimento

Fig. 3: *Directed Acyclic Graph (DAG)* para associação entre os desvios do estado nutricional e morte por sepse.

Dados demográficos (idade e sexo), dados clínicos (tempo de internação, diagnósticos médicos, multimorbidade), exames bioquímicos (leucócitos, linfócitos, neutrófilos e *red cell distribution width – RDW*) e dados antropométricos foram coletados de banco de dados eletrônicos. A idade foi categorizada em dois grupos (anos): <60 anos (adultos, ≥ 60 anos (idoso).

Variáveis Independentes – Baixo peso e Excesso de peso

Os dados antropométricos coletados foram o registro mais próximo da data da internação. A média de dias entre a internação e o primeiro registro de peso e altura foi de $1,6 \pm 1,0$ dia. Foram coletados dados de peso e altura para determinação do Índice de Massa Corporal (IMC). Por meio dele foi determinado o estado nutricional utilizando a classificação do IMC de acordo com a Organização Mundial da Saúde (18), para pessoas com menos de 60 anos, o que classifica valores de $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ como baixo peso; 18,5 a $24,9 \text{ kg/m}^2$ como peso normal; 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ como sobrepeso; 30 a $34,9 \text{ kg/m}^2$ como obesidade grau I; 35 a $39,9 \text{ kg/m}^2$ como obesidade grau II e $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ como obesidade grau III e foi utilizado a classificação segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (19), para pessoas maiores de 60 onde, o que classifica valores de $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$ como baixo peso; 23 a 28 kg/m^2 como peso adequado; 28 a 30 kg/m^2 como excesso de peso e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ como obesidade. Posteriormente, consideramos “baixo peso”, “eutrofia” (peso adequado) e “excesso de peso” (sobrepeso e obesidade grau I, II e III).

Variáveis Mediadoras – Tempo de internação hospitalar, multimorbidade e exames bioquímicos

O tempo de internação (TIH) foi categorizado em quartis (dias): < 5; ≥ 5 e < 8; ≥ 8 e < 15 e ≥ 30. A multimorbidade foi definida como a co-ocorrência de pelo menos duas condições crônicas de saúde na mesma pessoa (20) e quantificada pela

contagem de todos os diagnósticos para cada paciente de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID).

Posteriormente, a multimorbidade foi categorizada pelo quartil (<4; ≥4 e <6; ≥6 e <9 e ≥9 CIDs). Os parâmetros hematológicos foram analisados por citometria de fluxo usando um analisador hematológico automatizado Sysmex XN-3000™. Todos os exames bioquímicos foram realizados em um único laboratório.

Variáveis dependentes – Diagnóstico de sepse e Morte causada por sepse

Os desfechos do estudo foram o diagnóstico de sepse e morte ocasionada por sepse. O diagnóstico de sepse foi coletado por meio do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), para todos os pacientes selecionados no presente estudo com base no Código Internacional de Doenças para sepse (conjunto de CID 10 - A41). A causa da morte por sepse foi coletada por meio do SIH por meio da nota de óbito. Ambos os desfechos foram obtidos por determinação do médico responsável.

Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a distribuição das variáveis. Os dados descritivos foram apresentados em proporções ou medianas (intervalo interquartil – IQR), conforme apropriado. Variáveis categóricas foram avaliados pelo teste Qui-quadrado e as variáveis contínuas foram comparadas usando teste Mann - Whitney. Essas análises foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS Statistics for Windows, versão 25, SPSS®, Inc., Chicago, EUA), com intervalo de confiança de 95%.

Análise de mediação

Para avaliar a associação entre as variáveis independentes e dependentes do estudo foram realizadas análises mediacionais baseadas no método KHB proposto por Karlson, Holm e Breen (21). Este método decompõe o efeito total da associação em efeito direto e indireto, além de realizar o cálculo do percentual de mediação, que é interpretado como o percentual da associação principal (entre os desvios nutricionais e o diagnóstico e a morte por sepse) que pode ser explicada pelos mediadores. O efeito direto demonstra a associação entre as variáveis por meio de outras vias, passando por mediadores diferentes dos que foram testados neste estudo, enquanto que o efeito indireto (de mediação) mostra a associação passando pelos mediadores considerados (TIH, multimorbidade e exames bioquímicos). Foi

utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para avaliar a colinearidade das variáveis. As análises mediacionais foram ajustadas por todas as covariáveis mencionadas acima. Para essas análises foi utilizado o software Stata SE versão 13.0 (22). Os resultados foram expressos como coeficientes com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para todas as análises do estudo foram considerados estatisticamente significativos valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 1.445 pacientes incluídos no estudo, 26,9% (388) foram classificados com desnutrição e 33,4% (482) como excesso de peso. A frequência de diagnóstico de sepse foi de 6,6% (95) e de morte por sepse foi 3,3% (48). Pacientes com alteração do estado nutricional, com maior idade, com tempo de internação prolongado, com multimorbidade e alterações nos exames bioquímicos apresentaram com maior frequência o diagnóstico de sepse e a morte por sepse (Tabela 1).

Os resultados das análises de mediação estão apresentados na Tabela 2. Para aqueles pacientes classificados com desnutrição, após ajuste para potenciais confundidores, foi encontrado um percentual de mediação de 51,82% na associação (de risco) com o diagnóstico de sepse. Não houve associação significativa entre desnutrição e morte causada por sepse. Em relação aos pacientes classificados com excesso de peso foi encontrado um pequeno percentual de mediação, 14%, na associação (de proteção) entre excesso de peso e o diagnóstico de sepse, mas esse efeito explicou somente uma parte do efeito total dessa associação, pois o efeito direto também foi significativo. Na associação entre excesso de peso e morte por sepse, apenas o efeito direto foi significativo, o que mostra que essa associação se dá por outras vias que não incluem os mediadores considerados neste estudo.

DISCUSSÃO

Os pacientes com desnutrição apresentaram maior risco de terem o diagnóstico de sepse, sendo que essa associação se deu através dos mediadores considerados neste estudo (efeito indireto significativo: 51,81% de mediação). Os pacientes com excesso de peso apresentaram menor risco de terem o diagnóstico de sepse, mas essa associação não foi totalmente explicada pelos mediadores testados (menor percentual de mediação: 14,06%), já que o efeito direto também foi significativo. Os pacientes com excesso de peso também apresentaram menor risco

de virem a óbito por sepse, mas essa associação não se deu através dos mediadores deste estudo (somente o efeito direto foi significativo).

A sepse é definida como uma disfunção orgânica, determinada por um aumento de dois pontos ou mais na pontuação *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), causada por uma resposta imune desregulada à uma infecção (23,24). É considerada uma condição de saúde grave que, se não reconhecida e tratada rapidamente, pode levar à morte (25). A ocorrência de sepse foi de 6,6%, dentro das faixas reportadas na literatura (4,4 a 50,8%) (26–28). Essa variação pode ser explicada pela diferença nos critérios para o diagnóstico de sepse, além de que, os estudos com as frequências mais altas dessa condição foram realizados apenas com pacientes da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Considerando a morte causada por sepse, a frequência encontrada foi de 3,6%, o que está distinto do encontrado na literatura (10,3% e 44,4%) (29,30). Essa diferença pode ser justificada pelo fato de que os estudos fizeram a análise da mortalidade apenas de pacientes diagnosticados com sepse e o presente estudo analisou a mortalidade por sepse em relação a todos os pacientes hospitalizados na instituição.

Ao analisar a relação dos desvios do estado nutricional com o diagnóstico de sepse, foi identificada uma associação de risco entre o baixo peso e o diagnóstico de sepse via TIH, multimorbidade e exames bioquímicos, com um alto percentual de mediação (51,82%). A desnutrição, que muitas vezes é caracterizada por baixo peso, se correlaciona com uma diminuição na reserva energética e deficiências de vitaminas e minerais que impactam negativamente no sistema imunológico (10). Isso resulta na redução da quantidade e no funcionamento das células imunológicas, bem como na modificação da resposta inflamatória, tornando o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento de infecções e aumentando o risco de sepse (31). Embora o presente estudo não teve como objetivo analisar a influência da sepse no estado nutricional, é pertinente reconhecer que a literatura indica que a sepse, caracterizada por um processo inflamatório exacerbado (23), pode desregular a homeostase do organismo, ocasionando intensas alterações metabólicas. Isso inclui um metabolismo irregular de macronutrientes e um aumento no catabolismo proteico, fatores que podem comprometer o estado nutricional do indivíduo (32,33)

Por outro lado, o presente estudo identificou uma associação de proteção entre o excesso de peso e o diagnóstico de sepse via TIH, multimorbidade e exames bioquímicos, com um percentual de mediação menor (14%). Acreditava-se, inicialmente, que o excesso de peso seria um fator de risco para o desenvolvimento

da sepse, uma vez que esses pacientes possuem um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e alterações na resposta imunológica (34). Porém, contrariando a hipótese inicial, as análises estatísticas revelaram uma associação inversa, sugerindo que o excesso de peso pode conferir um efeito protetor contra o desenvolvimento de sepse. Esse efeito protetor pode ser explicado pois pacientes com excesso de peso possuem uma melhor atuação do sistema imunológico devido à secreção de substâncias imunomoduladoras, como a leptina, pelo tecido adiposo que é capaz de modular a sobrevivência e proliferação e atividade das células imunes como macrófagos, granulócitos, células T e B. (35). Além disso, estudos sugerem que pacientes com excesso de peso possuem uma maior capacidade de tolerar um quadro grave de inflamação e catabolismo como a sepse, devido a uma maior reserva energética no organismo (36,37). Este achado destaca a complexidade das interações entre a obesidade e o sistema imunológico, desafiando concepções preexistentes sobre os fatores de risco associados à sepse.

Em relação à morte causada por sepse, o excesso de peso mostrou ser um fator de proteção, sendo a associação dada por outras via, desconhecidas até o momento (efeito direto significativo). Um estudo com pacientes críticos mostrou que o excesso de peso pode ser um fator protetor para o desenvolvimento de complicações durante a internação, incluindo a mortalidade (38).

Apesar de muito questionada, ainda é obscura a relação do estado nutricional com a sepse e morte por sepse, entretanto sabe-se da inter-relação entre o sistema imunológico e os desvios do estado nutricional. O estado nutricional desempenha um papel crucial na modulação do sistema imunológico (39), refletindo-se nos exames bioquímicos de linfócitos, leucócitos e neutrófilos. O baixo peso, característico da desnutrição energético-proteica, pode comprometer a proliferação e atividade dos linfócitos, que desempenham um papel central na resposta imune adaptativa (40). Além disso, leucócitos e neutrófilos, importantes componentes do sistema imune inato, são sensíveis às variações nutricionais, e desvios nutricionais podem resultar em alterações na contagem e na função dessas células (41).

Este estudo revelou a associação entre os desvios do estado nutricional com o diagnóstico de sepse e morte causada por sepse via TIH, multimorbidade e exames bioquímicos (efeito mediador). Entender essa associação mostra a importância de estabelecer o diagnóstico nutricional de pacientes hospitalizados, uma vez que dessa forma foi possível identificar pacientes que possuem maior risco de desenvolver sepse, e com isso, iniciar um manejo precoce que minimize os danos causados por

essa condição de saúde. Consequentemente, a sobrecarga nos serviços de saúde se torna menor, reduzindo a frequência de sepse e a taxa de mortalidade e consequentemente os custos hospitalares.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, como os dados foram coletados de uma base de dados eletrônica, foi passível a ocorrência algum erro na entrada dos dados. Outro ponto é que classificação do estado nutricional foi feita pelo IMC que, embora seja uma medida com validade para classificar estado nutricional em grandes populações como a do estudo, o índice não avalia se o peso está relacionado com o tecido muscular ou tecido adiposo. Além disso, foi considerado como excesso de peso as categorias de sobrepeso e obesidade, devido o valor de “n” pequeno em cada uma, que apesar de ambas estarem relacionadas com excesso de tecido adiposo, pode haver diferenças fisiológicas que afetam o desenvolvimento de sepse e morte por sepse. No entanto, o estudo tem pontos fortes, como o tamanho da amostra total e o conjunto de dados abrangente com desfechos raramente investigados na população hospitalizada para além da UTI. Além disso, foram incluídos dados de avaliação do estado nutricional que muitas vezes são negligenciados pelos estudos.

CONCLUSÃO

Os desvios no estado nutricional foram associados ao diagnóstico e mortalidade por sepse. A desnutrição mostra uma associação de risco significativa com o desenvolvimento da sepse, enquanto o excesso de peso apresenta uma associação protetora, ambos via mediadores. A relação entre excesso de peso e

morte por sepse ocorre por vias não testadas neste estudo. Esses achados demonstram a importância em estabelecer o diagnóstico nutricional de pacientes hospitalizados, para ajudar a identificar pacientes de risco e estabelecer intervenções precoces para reduzir o desenvolvimento de sepse e mortalidade por sepse.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Fontes de Financiamento: Este estudo recebeu financiamento da FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais em processo público número APQ-01331-21. A agência não influenciou no desenho, coleta e organização dos dados, na preparação do manuscrito ou ainda nas decisões sobre publicação.

Agradecimentos: À equipe do Centro de Tecnologia e Informação (CTI) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia pelo auxílio na extração dos

bancos de dados. N.C.S recebeu bolsa de doutorado da “Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais” (FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

Abreviações:

IMC: Índice de Massa Corporal

IC: intervalo de confiança

CID: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

TIH: Tempo de Internação Hospitalar

RC: Razão de chances

RDW: Red cell distribution width

SPSS: Pacote Estatístico para Ciências Sociais

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

SIH: Sistema de Informação Hospitalar

REFERÊNCIAS

1. Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences; 2019.
2. Bracht H, Hafner S, Weiß M. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie. 2019.
3. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Vol. 5, Virulence. Taylor and Francis Inc.; 2014. p. 4–11.
4. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. Vol. 10, Journal of Global Antimicrobial Resistance. Elsevier Ltd; 2017. p. 204–12.
5. Srzić I, Adam VN, Pejak DT. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. Acta Clin Croat. 2022 Jun 1;61:67–72.
6. Henriksen DP, Pottegård A, Laursen CB, Jensen TG, Hallas J, Pedersen C, et al. Risk factors for hospitalization due to community-acquired sepsis - A populationbased case-control study. PLoS One. 2015 Apr 21;10(4).
7. Shibata J, Osawa I, Ito H, Soeno S, Hara K, Sonoo T, et al. Risk factors of sepsis among patients with qSOFA<2 in the emergency department. Am J Emerg Med. 2021 Dec;50:699–706.
8. De La Rica AS, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. Vol. 4, Annals of Translational Medicine. AME Publishing Company; 2016.
9. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function. Vol. 9, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2018.
10. Pilotos J, Smith MR, Johnson CM, Campbell L, Ibitokou S, Stephens R, et al. Malnutrition Decreases both Effector and Memory CD4 T cells in Malaria Infection. The Journal of Immunology. 2018 May 1;200(1_Supplement):52.39-52.39.
11. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005 Jun;115(6):1119–28.

12. Meckenstock R, Therby A. Modifications de l'immunité dans l'obésité : impact sur le risque infectieux. *Rev Med Interne*. 2015 Nov;36(11):760–8.
13. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012. p. 298–306.
14. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity. Vol. 24, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2018. p. 24–8.
15. Miano N, Di Marco M, Alaimo S, Coppolino G, L'Episcopo G, Leggio S, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a Potential Prognostic Indicator of In-Hospital Mortality, Sepsis and Length of Stay in an Internal Medicine Department. *Nutrients*. 2023 Apr 1;15(7).
16. Tonai M, Shiraishi A, Karumai T, Endo A, Kobayashi H, Fushimi K, et al. Hospital-onset sepsis and community-onset sepsis in critical care units in Japan: a retrospective cohort study based on a Japanese administrative claims database. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26(1).
17. DAGitty Online Browser. Available online at: <http://www.dagitty.net/dags.html#> (accessed Dez 469 21, 2023). .
18. World Health Organization. Body mass index – BMI [Internet]. www.euro.who.int; 2023 [cited 2023 Nov 25]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-massindex>.
19. Organización Panamericana de la Salud. Encuesta Multicéntrica Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe: informe preliminar. 36ª Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud; 9-1 jul 2001; Kingston. Washington, DC: OPAS; 2001.
20. Van Den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity : what's in a name? A review of literature. 1996.
21. Breen R, Karlson KB, Holm A. Total, Direct, and Indirect Effects in Logit and Probit Models. *Sociol Methods Res*. 2013 May 8;42(2):164–91.
22. StataCorp. (2013). Stata statistical software: Release 13. StataCorp LP. .
23. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 75–87.
24. Srzić I, Adam VN, Pejak DT. sepsis definition: What's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat*. 2022 Jun 1;61:67–72.
25. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics of North America*. 2020 Jul;104(4):573–85.
26. Dong R, Tian H, Zhou J, Weng L, Hu X, Peng J, et al. External validity of Adult Sepsis Event's simplified eSOFA criteria: a retrospective analysis of patients with confirmed infection in China. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 4;10(1):14.
27. Zhang W, Zheng Y, Feng X, Chen M, Kang Y. Systemic inflammatory response syndrome in Sepsis-3: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2019 Dec 11;19(1):139.
28. Xie J, Wang H, Kang Y, Zhou L, Liu Z, Qin B, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey. *Crit Care Med*. 2020 Mar;48(3):e209–18.

29. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019 Dec 31;23(1):196.
30. Liu YC, Yao Y, Yu MM, Gao YL, Qi AL, Jiang TY, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 21;22(1):564.
31. Chandra RK, Sarchielli P. Nutritional Status and Immune Responses. *Clin Lab Med*. 1993 Jun 1;13(2):455–61.
32. Gao Q, Cheng Y, Li Z, Tang Q, Qiu R, Cai S, et al. Association between nutritional risk screening score and prognosis of patients with sepsis. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3817–25.
33. Kosalka K, Wachowska E, Słotwiński R. Disorders of nutritional status in sepsis-facts and myths. Vol. 12, *Przegląd Gastroenterologiczny*. Termedia Publishing House Ltd.; 2017. p. 73–82.
34. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. Vol. 7, *Advances in Nutrition*. American Society for Nutrition; 2016. p. 66–75.
35. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, GonzalezGay MA, et al. Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin. Vol. 9, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
36. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. p. 2548–56.
37. Pepper DJ, Demirkale CY, Sun J, Rhee C, Fram D, Eichacker P, et al. Does Obesity Protect Against Death in Sepsis? A Retrospective Cohort Study of 55,038 Adult Patients. *Crit Care Med*. 2019 May 1;47(5):643–50.
38. Jagan N, Morrow LE, Walters RW, Plambeck RW, Wallen TJ, Patel TM, et al. Sepsis and the Obesity Paradox: Size Matters in More Than One Way. *Crit Care Med*. 2020 Sep 1;48(9):E776–82.
39. Cohen S, Danzaki K, MacIver NJ. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur J Immunol*. 2017 Feb 1;47(2):225–35.
40. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin d on human health and disease. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–28.
41. Chevre R, Silvestre-Roig C, Soehnlein O. Nutritional Modulation of Innate Immunity: The Fat–Bile–Gut Connection. Vol. 29, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc.; 2018. p. 686–98.

Tabela 1: Variáveis demográficas, clínicas, hematológicas e nutricionais da população hospitalizada por diagnóstico de sepse e por motivo morte sepse

Variáveis	Total 1445	Diagnóstico sepse %(n)		p-valor	Morte por sepse %(n)		p-valor
		Sim 6,6 (95)	Não 93,4 (1350)		Sim 3,3 (48)	Não 96,7 (1397)	
Idade, anos %(n)		35,8 (34)	53,9 (728)	0,001	27,1 (13)	53,6 (749)	<0,001
< 60	52,7 (762)						
≥ 60	47,3 (683)	64,2 (61)	43,1 (622)		72,9 (35)	46,4 (648)	
Sexo %(n)		42,1 (40)	45,7 (617)	0,496	43,8 (21)	45,5 (363)	0,808
Feminino	42,5 (657)						
Masculino	54,5 (788)	57,9 (55)	54,3 (733)		56,3 (27)	54,5 (761)	
TIH. quartil %(n)		1,1 (1)	15,7 (212)	<0,001	2,1 (1)	15,2 (212)	<0,001
< 5	14,7 (213)						
≥ 5 e < 8	28,4 (411)	8,4 (8)	29,9 (403)		12,5 (6)	29,0 (405)	
≥ 8 e < 15	30,0 (434)	25,3 (24)	30,4 (410)		27,1 (13)	30,1 (421)	
≥ 15	26,8 (387)	65,3 (62)	24,1 (325)		58,3 (28)	25,7 (359)	
Multimorbidade, quartil %(n) < 4		0 (0)	25,5 (344)	<0,001	0 (0)	24,6 (344)	<0,001
	23,8 (344)						
≥ 4 e < 6	23,7 (343)	6,3 (6)	25,0 (337)		6,3 (3)	24,3 (340)	
≥ 6 e < 9	25,3 (366)	9,5 (9)	26,4 (357)		8,3 (4)	25,9 (362)	
≥ 9	27,1 (392)	84,2 (80)	23,1 (312)		84,4 (41)	25,1 (351)	
Exames bioquímicos, mediana (IR)		9,0 (6,0 - 13,8)	8,3 (6,4 - 11,3)	0,156	8,7 (5,7 - 13,4)	8,3 (6,4 - 11,4)	0,637 ^a
Leucócitos, mil/mm ³	8,3 (6,3 - 11,4)						
Linfócitos, mil/mm ³	20,0 (11,0 - 29,0)	11,0 (5,0 - 20,0)	21,0 (12,0 - 29,0)		11,5 (5,0 - 23,2)	20,4 (12 - 29)	<0,001^a
Neutrófilos, mil/mm ³	66,0 (57,0 - 74,0)	68,0 (60 - 80)	66 (56,8 - 74,0)	0,011	69,0 (60,2 - 79,7)	66,0 (57,0 - 74,0)	0,098 ^a
RDW, %	13,2 (12,4 - 14,9)	15,0 (13,4 - 16,7)	13,1 (12,3 - 14,6)	<0,001	14,9 (13,15 - 16,3)	13,2 (12,4 - 14,8)	
Estado Nutricional %(n)		42,1 (40)	25,8 (348)	<0,001	43,8 (21)	26,3 (367)	0,001
Baixo peso	26,9 (388)						
Eutrofia	39,8 (575)	41,1 (39)	39,7 (536)		45,8 (22)	39,6 (553)	
Excesso de peso	33,4 (482)	16,8 (16)	34,5 (466)		10,4 (5)	34,1 (477)	

^a Teste Mann-Whitney; ^b Teste Qui-quadrado; Legenda: Excesso de peso (Sobrepeso e obesidade); IR: intervalo interquartil; RDW: Red cell distribution; TIH: Tempo de Internação Hospitalar

Tabela 2: Análises de regressão logística da associação entre os desvios do estado nutricional e diagnóstico de sepse e morte por sepse (desfecho) com tempo de internação hospitalar, multimorbidade e exames bioquímicos como mediadores (método KHB).

Mediadores	Baixo peso						Excesso de peso					
	Diagnóstico de sepse			Morte por sepse			Diagnóstico de sepse			Morte por sepse		
	Coefficiente	(95% IC)	p-valor	Coefficiente	(95% IC)	p-valor	Coefficiente	(95% IC)	p-valor	Coefficiente	(95% IC)	p-valor
Total	0,61			0,31			-1,13	(-1,80-0,46)	0,001	-1,48	(-2,51-0,46)	0,004
Direto	0,29	(-0,23-0,82)	0,275	0,19	(-0,49-0,87)	0,584	-0,97	(-1,64-0,31)	0,004	-1,44	(-2,46-0,41)	0,006
Indireto	0,31	(0,13-0,49)	<0,001	0,12	(-0,03-0,29)	0,129	-0,15	(-0,31-0,00)	0,039	-0,04	(-0,17-0,08)	0,487
Percentual de mediação	51,81%	—	—	40,24%	—	—	14,06%	—	—	3,16%	—	—
TIH	8,07%	—	—	-17,34%	—	—	3,09%	—	—	-2,69%	—	—
Multimorbidade	14,62%	—	—	29,41%	—	—	1,88%	—	—	1,54%	—	—
Leucócitos	0,68%	—	—	-1,90%	—	—	-0,27%	—	—	0,32%	—	—
Linfócitos	29,90%	—	—	34,15%	—	—	7,00%	—	—	3,03%	—	—
RDW	9,87%	—	—	11,47%	—	—	3,03%	—	—	1,32%	—	—
Neutrófilos	-11,32%	—	—	-1,55%	—	—	-0,67%	—	—	-0,36%	—	—
	(0,08-1,13)		0,022	(-0,35-1,00)		0,358						

* Todos os modelos foram ajustados para sexo, idade. IC = intervalo de confiança. Em negrito, associações significativas ($p < 0,05$); KHB: Karlson, Holm e Breen; RDW: Red cell distribution; TIH: Tempo de Internação Hospitalar

5. REFERÊNCIAS

- ALLEPAERTS, S. et al. Clinical Impact of Nutritional Status and Energy Balance in Elderly Hospitalized Patients. **The Journal of nutrition, health and aging**, v. 24, n. 10, p. 1073–1079, dez. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1527-9>
- ALWARAWRAH, Y.; KIERNAN, K.; MACIVER, N. J. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 16 maio 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01055>
- ANDERSEN, C. J.; MURPHY, K. E.; FERNANDEZ, M. L. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 1, p. 66–75, jan. 2016. <https://doi.org/10.3945/an.115.010207>
- ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 7, p. 1303–1310, jul. 2001. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>
- BELLANTI, F. et al. Malnutrition in Hospitalized Old Patients: Screening and Diagnosis, Clinical Outcomes, and Management. **Nutrients**, v. 14, n. 4, p. 910, 21 fev. 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14040910>
- BHAN, C. et al. Role of cellular events in the pathophysiology of sepsis. **Inflammation Research**, v. 65, n. 11, p. 853–868, 8 nov. 2016. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0970-x>
- BLASZCZAK, A. M.; JALILVAND, A.; HSUEH, W. A. Adipocytes, Innate Immunity and Obesity: A Mini-Review. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 24 jun. 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.650768>
- BONE, R. C. et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1644–1655, jun. 1992. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- BRACHT, H.; HAFNER, S.; WEISS, M. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie. **AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie**, v. 54, n. 01, p. 10–20, 8 jan. 2019. <https://doi.org/10.1055/a-0625-5492>
- BREEN, R.; KARLSON, K. B.; HOLM, A. Total, Direct, and Indirect Effects in Logit and Probit Models. **Sociological Methods & Research**, v. 42, n. 2, p. 164–191, 8 maio 2013. <https://doi.org/10.1177/0049124113494572>
- CALDER, P. C. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 9, p. 1309–1318, 23 set. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00949-8>
- CHANDRA, R. K.; SARCHIELLI, P. Nutritional status and immune responses. **Clinics in laboratory medicine**, v. 13, n. 2, p. 455–61, jun. 1993. [https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(18\)30448-7](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(18)30448-7)
- CHIU, C.; LEGRAND, M. Epidemiology of sepsis and septic shock. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 34, n. 2, p. 71–76, abr. 2021. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000958>

- COHEN, S.; DANZAKI, K.; MACIVER, N. J. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. **European Journal of Immunology**, v. 47, n. 2, p. 225–235, 24 fev. 2017a. <https://doi.org/10.1002/eji.201646423>
- COHEN, S.; DANZAKI, K.; MACIVER, N. J. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. **European Journal of Immunology**, v. 47, n. 2, p. 225–235, 24 fev. 2017b. <https://doi.org/10.1002/eji.201646423>
- CUNNINGHAM-RUNDLES, S.; MCNEELEY, D. F.; MOON, A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 6, p. 1119–1128, jun. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.036>
- DE LA RICA, A. S.; GILSANZ, F.; MASEDA, E. **Epidemiologic trends of sepsis in western countries**. **Annals of Translational Medicine** AME Publishing Company, , 1 set. 2016. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.59>
- DELLA SETA, R. et al. Comparison of incidence of sepsis in cancer patients that underwent systemic or loco-regional chemotherapy. **Le infezioni in medicina**, v. 13, n. 4, p. 251–4, dez. 2005.
- ESPOSITO, S. et al. **Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches**. **Journal of Global Antimicrobial Resistance** Elsevier Ltd, , 1 set. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013>
- GOTTS, J. E.; MATTHAY, M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. **BMJ**, p. i1585, 23 maio 2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
- HARRIS, C. M.; WRIGHT, S. M. Association of Obesity on Outcomes of Hospitalized Patients with Cerebral Palsy. **Southern Medical Journal**, v. 114, n. 12, p. 772–776, dez. 2021. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001328>
- HENRIKSEN, D. P. et al. Risk Factors for Hospitalization Due to Community-Acquired Sepsis – A Population-Based Case-Control Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 4, p. e0124838, 21 abr. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124838>
- HUANG, M.; CAI, S.; SU, J. **The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets**. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 1 nov. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- LAMB DEN, S. et al. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 374, 27 dez. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>
- LINDE-ZWIRBLE, W. T.; ANGUS, D. C. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. **Critical Care**, v. 8, n. 4, p. 222, 2004. <https://doi.org/10.1186/cc2917>
- LOKE, H. Y. et al. Length of stay and odds of MRSA acquisition: a dose–response relationship? **Epidemiology and Infection**, v. 147, p. e223, 21 jun. 2019. <https://doi.org/10.1017/S0950268819001110>
- MAYR, F. B.; YENDE, S.; ANGUS, D. C. **Epidemiology of severe sepsis**. **Virulence** Taylor and Francis Inc., 2014. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>

- MILNER, J. J.; BECK, M. A. The impact of obesity on the immune response to infection. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 2, p. 298–306, 14 maio 2012. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000158>
- NEDEVA, C. Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis. **Biomolecules**, v. 11, n. 7, p. 1011, 10 jul. 2021. PEPPER, D. J. et al. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 181, 15 dez. 2016. <https://doi.org/10.3390/biom11071011>
- PRESCOTT, H. C. et al. Obesity and 1-Year Outcomes in Older Americans With Severe Sepsis*. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 8, p. 1766–1774, ago. 2014. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000336>
- QIU, Y. et al. The Immune System Regulation in Sepsis: From Innate to Adaptive. **Current Protein & Peptide Science**, v. 20, n. 8, p. 799–816, 8 jul. 2019. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190305164128>
- ROGNE, T. et al. Body mass index and risk of dying from a bloodstream infection: A Mendelian randomization study. **PLOS Medicine**, v. 17, n. 11, p. e1003413, 16 nov. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003413>
- RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10219, p. 200–211, 18 jan. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- SATO, T. et al. Associations between low body mass index and mortality in patients with sepsis: A retrospective analysis of a cohort study in Japan. **PLOS ONE**, v. 16, n. 6, p. e0252955, 8 jun. 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252955>
- SCHETZ, M. et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, v. 45, n. 6, p. 757–769, 19 jun. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1>
- SHANKAR-HARI, M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 775–787, 23 fev. 2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- SHIBATA, J. et al. Risk factors of sepsis among patients with qSOFA<2 in the emergency department. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 50, p. 699–706, dez. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.035>
- SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801, 23 fev. 2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- SRZIĆ, I.; ADAM, V. N.; PEJAK, D. T. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. **Acta Clinica Croatica**, v. 61, p. 67–72, 1 jun. 2022. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11>

- TAYLOR, E. B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. **Clinical Science**, v. 135, n. 6, p. 731–752, 26 mar. 2021. <https://doi.org/10.1042/CS20200895>
- TONAI, M. et al. Hospital-onset sepsis and community-onset sepsis in critical care units in Japan: a retrospective cohort study based on a Japanese administrative claims database. **Critical Care**, v. 26, n. 1, 1 dez. 2022. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04013-0>
- TÖNNIES, T. et al. Mediation analysis in medical research. **Deutsches Ärzteblatt international**, 13 out. 2023. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0175>
- VAN DER POLL, T.; SHANKAR-HARI, M.; WIERSINGA, W. J. **The immunology of sepsis.** ImmunityCell Press, 9 nov. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.012>
- WANG, H. E. et al. Chronic Medical Conditions and Risk of Sepsis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. e48307, 31 out. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048307>
- WEISS, G. Nutrition and infection. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 1, p. 8–9, jan. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.028>
- WIERSINGA, W. J.; VAN DER POLL, T. **Immunopathophysiology of human sepsis.** eBioMedicineElsevier B.V., 1 dez. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104363>
- WONG, J. G. et al. Length of stay an important mediator of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Epidemiology and Infection**, v. 144, n. 6, p. 1248–1256, 5 abr. 2016. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002733>
- YEO, H. J. et al. Obesity Paradox and Functional Outcomes in Sepsis: A Multicenter Prospective Study. **Critical Care Medicine**, v. 51, n. 6, p. 742–752, 1 jun. 2023. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005801>